

Н.С. Парамонова О.Ф. Харченко

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Допущено
Министерством образования Республики Беларусь
в качестве учебного пособия
для студентов учреждений высшего образования
по специальности «Педиатрия»



Минск
«Вышэйшая школа»
2012

УДК 615(075.8)
ББК 52.81я73
П18

Рецензенты: кафедра общей и клинической фармакологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров УО «Витебский государственный медицинский университет» (заведующий кафедрой доктор медицинских наук, профессор *М.Р. Конорев*); профессор кафедры клинической фармакологии Белорусского государственного медицинского университета доктор медицинских наук *И.В. Василевский*

Все права на данное издание защищены. Воспроизведение всей книги или любой ее части не может быть осуществлено без разрешения издательства

Парамонова, Н. С.

П18 Клиническая фармакология : учеб. пособие / Н. С. Парамонова, О. Ф. Харченко. – Минск : Выш. шк., 2012. – 320 с. : ил.
ISBN 978-985-06-2120-7.

Представлены алгоритмы изучения, контрольные вопросы, ситуационные задачи и тесты по общей и частной клинической фармакологии, а также список обязательных лекарственных средств и карта фармакологического анализа.

Для студентов педиатрического факультета медицинских учреждений высшего образования.

**УДК 615(075.8)
ББК 52.81я73**

Учебное издание

Парамонова Нэлла Сергеевна, **Харченко** Оксана Федоровна
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Учебное пособие

Редактор *В.В. Такушевич*. Художественный редактор *В.А. Ярошевич*.
Технический редактор *М.В. Бригер*. Корректоры *Т.В. Кульнис*,
В.И. Аверкина. Компьютерная верстка *М.В. Бригер*

Подписано в печать 24.07.2012. Формат 84×108/32. Бумага офсетная.
Гарнитура «Петербург». Офсетная печать. Усл. печ. л. 16,8.
Уч.-изд. л. 19,5. Тираж 400 экз. Заказ 1738.

Республиканское унитарное предприятие «Издательство “Вышэйшая школа”».
ЛИ № 02330/0494062 от 03.02.2009. Пр. Победителей, 11, 220048, Минск.
e-mail: market@vshph.com http://vshph.com

Филиал № 1 открытого акционерного общества «Красная звезда».
ЛП № 02330/0494160 от 03.04.2009. Ул. Советская, 80, 225409, Барановичи.

ISBN 978-985-06-2120-7

© Парамонова Н.С., Харченко О.Ф., 2012
© Оформление УП «Издательство
“Вышэйшая школа”», 2012

ПРЕДИСЛОВИЕ

Клиническая фармакология является неотъемлемой частью рациональной фармакотерапии. Главная ее цель – научить врачей, студентов выбору эффективных, безопасных, доступных лекарственных средств для проведения индивидуализированной фармакотерапии с использованием современных данных по фармакокинетике, фармакодинамике, фармакогенетике, взаимодействию, нежелательным лекарственным реакциям и положениям доказательной медицины. Министерство здравоохранения Республики Беларусь издало приказ № 1049 «О создании службы клинической фармакологии» (17.11.2008 г.), который определил стратегические направления и основные задачи по развитию этого направления фармакологии. С целью оптимизации практической подготовки будущих врачей-педиатров определен перечень знаний, которыми должен овладеть студент при изучении клинической фармакологии. Студент должен знать:

- групповую принадлежность и фармакодинамику основных групп препаратов: тип фармакологического действия, действие через рецептор, путем непрямого изменения эндогенного агониста, путем ингибирования транспортных процессов, ферментов, физического и химического взаимодействия;

- понятие стереоизомерии;

- характеристику основных фармакокинетических параметров лекарственных средств, их динамику, режим дозирования при различной патологии у новорожденных, детей различного возраста в зависимости от характера заболевания и функционального состояния организма пациента;

- основные принципы проведения фармакокинетических исследований и мониторинга наблюдения за концентрацией лекарственных средств (особенно лекарственных средств с узким терапевтическим индексом: *дигоксин, аминогликозиды, фенobarбитал*);

- методы оценки клинической эффективности и безопасности применения основных групп лекарственных средств;

- основные нежелательные лекарственные реакции наиболее распространенных лекарственных средств, их выявление, классификацию и регистрацию. Способы профилактики и коррекции НЛР;

- основные стандарты диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний;

- основные положения и уровни доказательной медицины. Понятие о метаанализе и рандомизированных клинических исследованиях;

- фазы клинического исследования новых лекарственных средств;

- взаимосвязь фармакокинетики, фармакодинамики, клинической эффективности и безопасности лекарственных средств у пациентов с различной степенью поражения основных функциональных систем.

Студент должен уметь:

- соблюдать правила врачебной этики и деонтологии, решать комплекс задач, связанных с взаимоотношениями врача и пациента;

- проводить адекватный выбор и назначать наиболее эффективные, безопасные и доступные лекарственные средства;

- выбирать необходимый комплекс рутинных (опрос, осмотр) и специальных лабораторных и функциональных методов исследования для оценки фармакодинамических эффектов лекарственных средств и интерпретировать полученные данные, выбирать методы адекватного контроля эффективности и безопасности лечения и предсказывать риск развития нежелательных реакций;

- выбирать лекарственную форму препарата, дозу, путь, кратность и длительность введения, определять оптимальный режим дозирования, знать особенности выбора препарата в зависимости от возраста пациента;

- выявлять, классифицировать, регистрировать нежелательные реакции при назначении наиболее распространенных лекарственных средств и предлагать способы их профилактики и коррекции;

- оценивать результаты клинических исследований лекарственных средств, опубликованных в медицинских журналах;

- использовать учебную, научную, нормативную и справочную литературу;

- решать ситуационные задачи, тесты и проводить экспертную оценку правильности выбора, эффективности и безопасности применения лекарственных средств у конкретного пациента;

- собирать фармакологический и аллергологический анамнез.

Пособие состоит из девяти занятий, освещающих основные темы дисциплины, а также приложений, в которых представлен большой объем справочного материала, карта анализа фармакотерапии курируемого больного, вопросы программированного контроля, справочник интернет-ресурсов по клинической фармакологии. Материал каждого занятия изложен в строгой последовательности: основные вопросы для обсуждения, информационный блок по теме занятия, ситуационные задачи, список лекарственных препаратов для прописывания в рецептах.

Книга предназначена для студентов педиатрических факультетов высших медицинских учебных заведений, врачей-интернов, практикующих педиатров и врачей общей практики. Мы надеемся, что материалы, изложенные в руководстве, послужат информационным базисом также и для врачей других специальностей, работающих с детьми.

При подготовке книги материал между авторами распределен следующим образом: занятие № 1 написано заведующей кафедрой педиатрии № 2 профессором, доктором медицинских наук Н.С. Парамоновой, остальной материал – доцентом кафедры педиатрии № 2, кандидатом медицинских наук О.Ф. Харченко.

Выражаем благодарность рецензентам: профессору М.Р. Конореву, профессору И.В. Василевскому за ценные предложения и замечания.

Естественно, полностью избежать ошибок невозможно, поэтому любые конструктивные замечания и предложения по совершенствованию данного руководства будут приняты авторами с благодарностью и учтены в ходе дальнейшей работы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААД	– антибиотикоассоциированная диарея
АБ	– антибиотики
АГ	– антигистаминные
АЦ	– аденилатциклаза
БГСА	– β -гемолитический стрептококк группы А
ГЭБ	– гематоэнцефалический барьер
в/в	– внутривенно
в/м	– внутримышечно
ГКС	– глюкокортикостероиды
ДМ	– доказательная медицина
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ДАИ	– дозирочный аэрозольный ингалятор
ДПИ	– дозирочный порошковый ингалятор
ЖДА	– железодефицитная анемия
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИГКС	– ингаляционные глюкокортикостероиды
ЛС	– лекарственные средства
ЛТ	– лейкотриены
МНО	– международное нормализованное отношение
МПК	– минимальная подавляющая концентрация
НЛР	– нежелательные лекарственные реакции
НЯК	– неспецифический язвенный колит
ПСБ	– пенициллинсвязывающий белок
РНК	– рибонуклеиновая кислота
СБО	– синдром бронхиальной обструкции
СРК	– синдром раздраженного кишечника
ХПН	– хроническая почечная недостаточность
ЦНС	– центральная нервная система
ФГ	– фармакогенетика
ФД	– фармакодинамика
ФК	– фармакокинетика
MRSA	– метициллинорезистентный <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSE	– метициллинорезистентный <i>Staphylococcus epidermalis</i>
PRSA	– пенициллинорезистентный <i>Staphylococcus aureus</i>

Список специальных сокращений, используемых в клинической фармакологии

BAN	– принятое к употреблению в Великобритании
BAN Mod.	– принятое к употреблению в Великобритании, модифицированное наименование
BP	– британская Фармакопея
DAB	– Фармакопея Германии
DAC	– принятое к употреблению в Германии
DAC Mod.	– принятое к употреблению в Германии, модифицированное наименование
DCF	– принятое к употреблению во Франции
Fr. Ph.	– Фармакопея Франции
Iph	– итальянская Фармакопея
JAN	– принятое к употреблению в Японии
P. Ph.	– польская Фармакопея
Ph. Eu.	– европейская Фармакопея
PhBs	– Фармакопея Словакии
Prop. INN	– предложенное к употреблению ВОЗ
Rec. INN	– зарегистрированное ВОЗ
Rec. INN Mod.	– зарегистрированное ВОЗ, модифицированное наименование
Swiss Ph.	– швейцарская Фармакопея
SAN	– принятое к употреблению в США
USAN Mod.	– принятое к употреблению в США, модифицированное наименование
USNF 22	– «The United States» «National Formulary 22», 2010, and supplements 1 and 2»
USP	– Фармакопея США

Занятие № 1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Основные вопросы

► Определение понятия «клиническая фармакология». Предмет и задачи клинической фармакологии. Типы названий препаратов. Фармакоэпидемиология, фармакоэкономика, их содержание и значение. Методология и фазы клинического исследования новых ЛС. Современный дизайн клинических исследований ЛС, понятие о контролируемых клинических исследованиях, рандомизации, особенности проведения клинических исследований у детей. Деонтология в клинической фармакологии. Основы ДМ, уровни доказательности данных. Понятие о метаанализе. Официальные службы контроля за применением ЛС.

► Значение ФК для выбора ЛС и определения режима их дозирования: путь введения, всасываемость, биодоступность, биоэквивалентность, связь с белками, объем распределения, метаболизм, период полувыведения, клиренс, пути и скорость выведения. Особенности ФК ЛС в различные периоды детского возраста. Особенности ФК ЛС при заболеваниях органов дыхания, кровообращения, печени и почек.

► Фармакодинамика ЛС. Понятия ФД, рецепторы, мессенджеры, механизм действия, селективность, стереоизомеры, полные и частичные агонисты и антагонисты. Терапевтический индекс. Понятие о терапевтической широте, минимальной и максимальной дозах. Взаимосвязь между ФД и ФК. Особенности ФД ЛС при различных состояниях (плод, новорожденный).

► Взаимодействие ЛС. Типы взаимодействия ЛС (фармацевтическое, фармакокинетическое, фармакодинамическое). Принципы рационального комбинирования ЛС.

► Побочные действия ЛС. Методы их выявления, профилактики и коррекции. Клинические виды (фармакодинамические, токсические, аллергические, мутагенные, парамедикаментозные). Механизмы прогнозирования возможного развития НЛР. Зависимость НЛР от пути введения, дозы, длительности применения. Полипрагмазия, ее профилактика.

Информационный блок

Клиническая фармакология – наука, изучающая воздействие лекарственных средств на организм больного человека. Она выделена в самостоятельный предмет потому, что не все можно изучать в эксперименте на животных (например, психические процессы, которые в высшей степени свойственны лишь человеку).

Бурное развитие фармацевтической промышленности привело к созданию огромного количества лекарственных препаратов. Сложившаяся ситуация весьма затрудняет выбор необходимого средства даже в одной группе медикаментов, особенно для конкретного больного. На все эти вопросы помогает ответить клиническая фармакология.

Задачи клинической фармакологии:

- испытания новых фармакологических средств;
- разработка методов наиболее эффективного и безопасного применения лекарственных препаратов;
- клинические исследования и переоценка старых препаратов;
- информационное обеспечение и консультативная помощь медицинским работникам.

Основными задачами клинического фармаколога являются:

- выбор лекарственных средств для лечения конкретного больного;
- определение наиболее подходящих для него лекарственных форм и режима их применения;
- выбор пути введения препарата;
- мониторинг наблюдение за действием препарата;
- изучение нежелательных реакций и побочных эффектов на лекарства, их устранение, а также изучение последствий взаимодействия лекарств у данного больного;
- передача накопленных знаний путем обучения;
- организация лабораторных и информационных служб, а также консультации по планированию исследований.

Клиническая фармакология тесно связана с различными областями медицины и биологии. Основные разделы клинической фармакологии – фармакодинамика и фармакокинетика.

Основные положения фармакодинамики и фармакокинетики. *Фармакодинамика* изучает совокупность эффектов лекарственного вещества и механизмов его действия.

Фармакологические эффекты лекарственных препаратов изучают в зависимости от возраста, пола больного, характера и течения заболевания, сопутствующей патологии, локализации действия.

Механизмы действия определяются процессами взаимодействия с тканевыми, клеточными или субклеточными рецепторами – специфическими или неспецифическими. Как правило, механизм действия лекарственного средства изучается в экспериментах на животных. Знание механизма действия лекарственного средства позволяет врачу осмысленно выбрать необходимый препарат.

Виды действия лекарств:

- *местное действие* – действие вещества, возникающее на месте его приложения. Пример: использование местных анестетиков – внесение *раствора дикаина* в полость конъюнктивы, использование *1% раствора новокаина* при экстракции зуба. Термин «местное действие» несколько условен, так как истинно местное действие наблюдается крайне редко из-за того, что вещества могут как частично всасываться, так и оказывать рефлекторное действие;

- *рефлекторное действие* – наблюдается в случае, когда лекарственное вещество влияет на экстеро- или инторецепторы и эффект проявляется изменением состояния либо соответствующих нервных центров, либо исполнительных органов. Пример: использование нашатырного спирта при обмороке, рефлекторно улучшающего мозговое кровообращение;

- *резорбтивное действие* – отмечается, когда действие вещества развивается после его всасывания (резорбция – всасывание; от лат. *resorbeo* – поглощаю), поступления в общий кровоток, затем в ткани. Резорбтивное действие зависит от путей введения лекарственного средства и его способности проникать через биологические барьеры. Примером такого воздействия может служить сон, развивающийся после приема снотворных. Если вещество взаимодействует только с функционально однозначными рецепторами определенной локализации и не влияет на другие рецепторы, то действие такого вещества называется *избирательным*. Некоторые курареподобные вещества (миорелаксанты) довольно избирательно блокируют холинорецепторы концевых пластинок, вызывая расслабление скелетных мышц. Действие препарата *празозина* связано с изби-

рательным, блокирующим постсинаптические α_1 -адренорецепторы эффектом, что ведет в конечном счете к снижению артериального давления. Основой избирательности действия ЛС (селективности) является сродство (аффинитет) вещества к рецептору, что определяется наличием в молекуле этих веществ определенных функциональных группировок и общей структурной организацией вещества, наиболее адекватной для взаимодействия с данными рецепторами, т.е. *комплементарностью*.

Различают также *прямое* и *косвенное действие*, или *первичные* и *вторичные реакции*. Под *прямым*, или *первичным, действием* понимают результат непосредственного влияния вещества на органы и ткани. *Косвенные*, или *вторичные, реакции* – это ответ организма на первичные изменения, вызванные лекарственным веществом. Разграничить первичные и вторичные реакции не всегда возможно. Например, действие препаратов наперстянки (*дигоксин, целанид*), применяемой при сердечной недостаточности, является первичным. Она не является мочегонным средством и у здорового человека не вызывает увеличения диуреза, но у больного, страдающего заболеваниями сердца с отеками тканей, улучшение кровообращения приводит к уменьшению отеков и усиленному выделению жидкости почками. Диуретический эффект препаратов наперстянки в этом случае будет вторичным.

Если лекарственное вещество действует на большинство клеток и тканей приблизительно одинаково, то говорят об общем клеточном действии вещества (наркотические вещества и др.). При влиянии лекарства на ограниченную группу клеток речь идет об избирательном (селективном) действии (обезболивающее действие *морфина*). Если действие лекарственного вещества проходит бесследно через определенное время, то оно называется *обратимым* (например, наркотическое действие), в противном случае – *необратимым* (например, прижигающее действие).

Пути введения лекарственных веществ. Различают энтеральный и парентеральный пути введения лекарственных веществ. *Энтеральный путь* – введение препарата внутрь через рот (*per os*), или перорально; под язык (*sub lingua*), или сублингвально; в прямую кишку (*per rectum*), или ректально.

Прием препарата через рот (перорально). Достоинства: удобство применения; сравнительная безопасность, отсутствие осложнений, присущих парентеральному введению. Недостатки: медленное развитие терапевтического действия, наличие индивидуальных различий в скорости и полноте всасывания, влияние пищи и других препаратов на всасывание, разрушение в просвете желудка и кишечника (*инсулина, окситоцина*) или при прохождении через печень.

Принимают лекарственные вещества внутрь в форме растворов, порошков, таблеток, капсул и пилюль.

Применение под язык (сублингвально). Лекарство попадает в большой круг кровообращения, минуя желудочно-кишечный тракт и печень, начинает действовать через короткое время.

Введение в прямую кишку (ректально). При ректальном введении препарата создается более высокая концентрация лекарственных веществ, чем при пероральном.

Вводят свечи (суппозитории) и жидкости с помощью клизм. Недостатки этого способа: колебания в скорости и полноте всасывания препаратов, свойственные каждому индивидууму, неудобства применения, психологические затруднения.

Парентеральный путь – это различные виды инъекций; ингаляции; электрофорез; поверхностное нанесение препаратов на кожу и слизистые оболочки.

Внутривенное введение (в/в). Достоинства: быстрое поступление в кровь, быстрое прекращение действия при возникновении побочного эффекта; возможность применения веществ, разрушающихся в ЖКТ и не всасывающихся из него. Недостатки: при длительном в/в введении по ходу вены могут возникнуть боль и сосудистый тромбоз, опасность инфицирования вирусами гепатита В, С и иммунодефицита человека.

Внутриартериальное введение (в/а). Используется в случаях заболевания некоторых органов (печени, сосудов конечности), создавая высокую концентрацию препарата только в соответствующем органе.

Внутримышечное введение (в/м). Вводят водные, масляные растворы и суспензии лекарственных веществ. Лечебный эффект наступает в течение 10–30 мин. Объем вводимого вещества не должен превышать 10 мл. Недостатки: возможность формирования местной болезненности и даже

абсцессов, опасность случайного попадания иглы в кровеносный сосуд.

Подкожное введение. Вводят водные и масляные растворы. Нельзя вводить подкожно растворы раздражающих веществ, которые способны вызвать некроз ткани.

Ингаляция. Таким путем вводят газы (летучие анестетики), порошки (*кромогликат натрия*), аэрозоли. Вдыханием аэрозоля достигается высокая концентрация лекарственного вещества в бронхах при минимальном системном эффекте.

Инtrateкальное введение. Лекарство вводится непосредственно в субарахноидальное пространство. Применение: спинномозговая анестезия или необходимость создания высокой концентрации вещества непосредственно в ЦНС.

Местное применение. Для получения локального эффекта ЛС наносятся на поверхность кожи или слизистых оболочек.

Электрофорез. Основан на переносе лекарственных веществ с поверхности кожи в глуболежащие ткани с помощью гальванического тока.

Механизм действия лекарственных средств. В основе действия большинства ЛС лежит процесс воздействия на физиологические системы организма, выражающийся изменением скорости протекания естественных процессов. Возможны следующие механизмы действия лекарственных веществ.

Физические и физико-химические механизмы. В их основе лежит изменение проницаемости и других качеств клеточных оболочек вследствие растворения в них лекарственного вещества или адсорбции его на поверхности клетки. Физико-химическое действие на мембраны клеток (нервной и мышечной) связано с потоком ионов, определяющих трансмембранный электрический потенциал. Некоторые лекарственные препараты способны изменять транспорт ионов (антиаритмические, противосудорожные препараты, средства для общего наркоза). Влияние на активность ферментов связано с тем, что некоторые лекарственные вещества способны повышать и угнетать активность специфических ферментов.

Химические механизмы. Лекарственное вещество вступает в химическую реакцию с составными частями тканей

или жидкостей организма, при этом они воздействуют на специфические рецепторы, ферменты, мембраны клеток или прямо взаимодействуют с веществами клеток. Прямое химическое взаимодействие лекарств возможно с небольшими молекулами или ионами внутри клеток. Принцип прямого химического взаимодействия составляет основу антидотной терапии при отравлении химическими веществами.

Рецепторные механизмы действия лекарственных средств. Согласно рецепторной теории, механизм действия лекарственных средств заключается в изменении скорости функционирования специфических систем организма при воздействии естественных медиаторов или экзогенных веществ на рецепторы.

Рецепторы в фармакологическом плане представляют собой функциональные биохимические макромолекулярные мембранные структуры, избирательно чувствительные к действию определенных химических соединений, в частности, к действию ЛС. Исследования последних лет показали, что фармакологические рецепторы представляют собой белки или ферменты (G-белки – одиночная пептидная цепь из 7 доменов) – в этом их принципиальное отличие от морфологических рецепторов.

Избирательная чувствительность лекарства к рецептору означает тот факт, что лекарственное вещество может, во-первых, связываться с рецептором, т.е. обладает *аффинитетом*, или сродством к нему. Аффинитет, или сродство, отражает кинетические константы, связывающие лекарственное вещество, рецептор и реакцию на молекулярном уровне. Взаимодействие лекарственных веществ с рецептором приводит к возникновению ряда биохимических и физиологических изменений в организме, которые выражаются в том или ином эффекте.

Во-вторых, лекарственное вещество способно вызывать фармакологический ответ, эффект после взаимодействия с рецептором. Эта способность обозначается как *внутренняя активность лекарственного средства*, или *его эффективность*. До определенной степени биологическая реакция регулируется путем изменения числа рецепторов и их чувствительности.

Лекарственные средства, действие которых связано с прямым возбуждением или повышением функциональных возможностей (способностей) рецепторов, называются

агонистами. Агонист – это вещество с высокими аффинитетом к рецептору и внутренней активностью. Если же вещество имеет способность только связываться с рецептором (т.е. обладает сродством), но при этом не способно вызывать фармакологические эффекты, то оно вызывает блокаду рецептора и называется *антагонистом*.

Препараты, имеющие то же сродство к рецептору, что и агонист, или более слабое, но обладающие менее выраженной внутренней активностью, называются *частичными агонистами*, или *агонистами-антагонистами*. Эти препараты, используемые одновременно с агонистами, снижают действие последних вследствие их способности занимать рецептор.

Пример: *атропин* имеет большую активность, чем *ацетилхолин* (эндогенный медиатор). *Атропин* взаимодействует с рецепторами, но не имеет внутренней активности и физиологического эффекта не вызывает. Ввиду большего сродства к рецептору по сравнению с ацетилхолином, атропин будет препятствовать действию агониста, а именно ацетилхолина, а значит являться его антагонистом.

Лекарственные вещества могут действовать подобно или противоположно эндогенным медиаторам. Если лекарственное вещество действует подобно медиатору (*ацетилхолину*, *норадреналину* и др.), то называется *миметиком* (*холиномиметиком*, *адреномиметиком*).

Лекарственное вещество, препятствующее взаимодействию медиатора с рецептором, называется *блокатором* (*холиноблокатор*, *адреноблокатор*, *гистаминоблокатор* и т. д.).

В литературе можно встретить термин «*литик*» (лизис – растворение, физический процесс). Термин довольно старый, однако иногда используется (холинолитик, адренолитик). Таким образом, термины «литик» и «блокатор» используются как синонимы.

Взаимодействие ЛС. В медицинской практике более широкое применение находит одновременное назначение нескольких ЛС. При этом они могут взаимодействовать друг с другом, изменяя выраженность и характер основного эффекта, его продолжительность или ослабляя побочные и токсические влияния. В этой связи специальный раздел фармакодинамики посвящен взаимодействию ЛС, которое классифицируют следующим образом. Выделяют фармакологическое и фармацевтическое взаимодействие.

Фармацевтическое взаимодействие связано с фармацевтической несовместимостью лекарств в процессе их изготовления или хранения, а также при смешивании в одном шприце. При этом имевшаяся ранее фармакологическая активность у препаратов снижается или исчезает, а иногда появляются даже новые, токсические свойства.

Фармакологическое взаимодействие лекарств связано с изменениями их фармакокинетики, фармакодинамики или оно основано на химическом и физико-химическом взаимодействии в средах организма. При этом лекарственные препараты могут взаимодействовать друг с другом на любом этапе прохождения их через организм больного: при всасывании, в транспортной фазе, в процессе метаболизма, а также экскреции (фармакокинетическое взаимодействие).

Фармакодинамическое взаимодействие отражает изменение вызываемых каждым препаратом в отдельности процессов, связанных с реализацией эффекта. Иначе говоря, фармакодинамический тип взаимодействия основан на особенностях изменений механизмов и локализации действия используемых ЛС, их основных эффектов. Если взаимодействие осуществляется на уровне рецепторов, то оно в основном касается агонистов и антагонистов различных типов рецепторов. При этом одно лекарственное вещество может усиливать или ослаблять действие другого. Если лекарственные вещества действуют в отношении эффекта однонаправленно, то это препараты *синергисты*. Таким образом, синергизм сопровождается усилением конечного эффекта. Как правило, эти лекарственные вещества действуют на одни и те же рецепторы. Выделяют два варианта синергизма:

- суммированный (или аддитивный, от лат. *additio* – прибавление). Эффект наблюдается при простом сложении эффектов каждого из компонентов. Например, так взаимодействуют средства для наркоза (*закись азота + фторотан*);

- потенцирование, или усиление эффекта. Данный вариант возникает в случае, когда при введении двух веществ общий эффект превышает сумму эффектов обоих средств. В качестве примера можно привести взаимодействие нейролептиков (*аминазин*) и средств для наркоза; антибиотиков и противомикробных сульфаниламидов.

Иногда выделяют третий вариант синергизма – сенситизацию, когда один препарат в минимальной дозе усиливает действие другого в их комбинации (применение малых доз *инсулина* в сочетании с *калия хлоридом* увеличивает уровень проникновения калия в клетки).

Кроме синергизма существует явление антагонизма. Способность одного вещества в той или иной степени уменьшать эффект другого называют *антагонизмом*, т.е. в данном случае одно ЛС препятствует действию другого.

Выделяют физический, химический и физиологический антагонизм. Данный вид взаимодействия чаще всего используется при передозировке или остром отравлении лекарственными средствами. Примером физического антагонизма является способность адсорбирующих средств затруднять всасывание веществ из пищеварительного тракта (*активированный уголь*, адсорбирующий на своей поверхности яд; *холестирамин*).

Иллюстрацией химического взаимодействия может быть образование комплексонов (ионы некоторых тяжелых металлов – ртути, свинца – связывает *пеницилламин*, *ЭДТА*), или так взаимодействует соляная кислота желудка и бикарбонат натрия (щелочь).

Физиологический антагонизм связан с взаимодействием лекарств на уровне рецепторов, о характере которого уже говорилось выше.

По аналогии с синергизмом выделяют *прямой* (когда оба лекарственных соединения действуют на одни и те же рецепторы) и *косвенный* (разная локализация действия ЛС) *антагонизм*. В свою очередь прямой антагонизм бывает конкурентный и неконкурентный. При *конкурентном антагонизме* лекарственное вещество вступает в конкурентные отношения с естественными регуляторами (медиаторами) за места связывания в специфических рецепторах. Блокада рецептора, вызванная конкурентным антагонистом, может быть снята большими дозами вещества-агониста или естественного медиатора.

Неконкурентный антагонизм – это ситуация, когда лекарственное вещество не может вытеснить естественный медиатор из рецептора, но образует с ним (медиатором) ковалентные связи.

Точки взаимодействия лекарственных средств. Основная масса рецепторов расположена на наружной и внутренней

ней стороне мембраны клетки и ее органеллах. К наиболее частым точкам взаимодействия ЛС относятся:

- медиаторы и гормональные рецепторы;
- АТФ-фаза Na^+/K^+ -насоса; Са, К и Na-внутриклеточные каналы.

Последнее еще раз доказывает, что ЛС действуют на доступные ключевые механизмы биологических реакций, т.е. на филогенетически детерминированные процессы, а не путем создания каких-то новых реакций.

Взаимодействие ЛС с рецептором происходит на уровне химических или физико-химических процессов. Наиболее часто характер реакции, ее сила, обратимость и длительность обусловлены свойствами связи ЛС с рецептором. Прочность связи зависит от расстояния электростатического взаимодействия между двумя атомами. Как правило, характер взаимодействия сложен, в нем могут участвовать различные виды связи, что определяется комплементарностью ЛС и рецептора, степенью сближения их между собой.

Самые слабые связи – ван-дер-ваальсовы (определяют специфичность взаимодействия веществ с реактивными системами). В большинстве случаев между ЛС и рецептором возникают ионные связи (обратимый характер).

Всасывание и распределение лекарственных веществ.

Всасывание лекарственного вещества – это процесс поступления его из места введения в кровеносное русло, зависящий не только от путей введения, но и от растворимости лекарственного вещества в тканях, скорости кровотока в этих тканях и места введения. Различают ряд последовательных этапов всасывания ЛС через биологические барьеры.

Пассивная диффузия. Таким путем проникают хорошо растворимые в липоидах лекарственные вещества, скорость их всасывания определяется разностью его концентрации с внешней и внутренней стороны мембраны.

Активный транспорт. В этом случае перемещение веществ через мембраны происходит с помощью транспортных систем, содержащихся в самих мембранах.

Фильтрация. Лекарства проникают через поры, имеющиеся в мембранах, причем интенсивность фильтрации зависит от гидростатического и осмотического давления.

Пиноцитоз. Процесс транспорта осуществляется посредством образования из структур клеточных мембран специальных пузырьков, в которых заключены частицы лекарственного вещества, перемещающиеся к противоположной стороне мембраны и высвобождающие свое содержимое. Прохождение ЛС через пищеварительный тракт тесно связано с их растворимостью в липидах и ионизацией. Установлено, что при приеме лекарственных веществ внутрь скорость их абсорбции в различных отделах ЖКТ неодинакова. Пройдя через слизистую оболочку желудка и кишечника, вещество поступает в печень, где под действием ее ферментов подвергается значительным изменениям. На процесс всасывания лекарства в желудке и кишечнике оказывает влияние рН. Так, в желудке рН равен 1–3, что способствует более легкому всасыванию кислот, а повышение в тонкой и толстой кишках рН до 8 – оснований. В то же время в кислой среде желудка некоторые препараты могут разрушаться (например, *бензилпенициллин*). Ферменты ЖКТ инактивируют белки и полипептиды, а соли желчных кислот могут ускорить всасывание лекарств или замедлить его, образуя нерастворимые соединения. На скорость всасывания в желудке влияют: состав пищи, моторика желудка, интервал времени между едой и приемом препаратов. После введения в кровеносное русло лекарство распределяется по всем тканям организма, при этом важны растворимость его в липидах, качество связи с белками плазмы крови, интенсивность регионарного кровотока и другие факторы. Значительная часть лекарства в первое время после всасывания попадает в органы и ткани, наиболее активно кровоснабжающиеся (сердце, печень, легкие, почки), а мышцы, слизистые оболочки, жировая ткань и кожные покровы насыщаются лекарственными веществами медленно. Водорастворимые препараты, плохо всасывающиеся в пищеварительной системе, вводятся только парентерально (например, *стрептомицин*). Жирорастворимые препараты (газообразные анестетики) быстро распределяются по всему организму.

Биотрансформация и выведение лекарственных веществ.
Понятие о фармакогенетике. **Биотрансформация** – это комплекс физико-химических и биохимических превращений лекарственных средств, в процессе которых образуются метаболиты (водорастворимые вещества), легкоыво-

дящиеся из организма. Выделяют два типа метаболизма: несинтетический и синтетический. Несинтетические реакции метаболизма лекарств разделяют на катализируемые ферментами (микросомальные) и катализируемые ферментами другой локализации (немикросомальные).

Несинтетические реакции – это окисление, восстановление и гидролиз. В основе **синтетических реакций** лежит конъюгация лекарственных препаратов с эндогенными субстратами (глицин, сульфаты, вода и др.). Все лекарственные вещества, принимаемые внутрь, проходят через печень, где происходит их дальнейшее превращение. На биотрансформацию влияют характер питания, заболевания печени, половые особенности, возраст и ряд других факторов. Причем при поражении печени усиливается токсическое действие многих лекарственных веществ на ЦНС и резко возрастает частота развития энцефалопатий. Выделяют микросомальную и немикросомальную биотрансформацию. *Микросомальному преобразованию* подвергаются легче всего жирорастворимые вещества. *Немикросомальная биотрансформация* происходит главным образом в печени. Различают несколько *путей выведения (экскреции)* лекарственных веществ и их метаболитов из организма. Основные – это выведение с калом и мочой, выдыхаемым воздухом, потовыми, слезными и молочными железами. С мочой ЛС выводятся путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции, при этом имеет значение их реабсорбция в канальцах почек. При почечной недостаточности клубочковая фильтрация снижается, что ведет к увеличению концентрации в крови различных препаратов, поэтому дозу препарата следует снизить. Из печени лекарственные вещества выходят в виде метаболитов или, не изменяясь, поступают в желчь и выводятся с калом. Под влиянием ферментов и бактериальной микрофлоры ЖКТ лекарственные препараты могут превращаться в другие соединения, вновь доставляемые в печень, где проходит новый цикл.

Степень выведения лекарственных веществ следует учитывать при лечении больных, страдающих болезнями печени и воспалительными заболеваниями желчных путей. Клинические наблюдения показали, что эффективность и переносимость одних и тех же ЛС у различных пациентов неодинакова.

Информация о времени всасывания, распределения и элиминации, т.е. о *фармакокинетике*, лекарственных веществ может быть выражена математически. Это необходимо при планировании режимов клинического применения лекарственных препаратов. На основании фармакокинетических данных разрабатываются принципы рационального выбора и дозирования последних. Наряду с этими расчетами требуется постоянный клинический контроль за действием препарата, так как фармакокинетические исследования лишь дополняют этот контроль и позволяют делать более объективные выводы.

Элиминация большинства лекарственных веществ происходит в соответствии с экспоненциальной кинетикой, а именно таким образом, что за каждый равный промежуток времени из организма исчезает постоянная часть от общего количества введенного лекарственного вещества. В большинстве случаев скорость исчезновения лекарственного вещества из организма отражается в соответствующей скорости снижения уровня препарата в плазме.

Концентрация препаратов в биологических жидкостях определяется методом жидкостной или газожидкостной хроматографии, радиоиммунного или ферменто-химического анализа, полярографически или спектрофотометрически. Повторное определение концентраций препарата в крови на протяжении курса лечения называется *терапевтическим мониторингом*. Для этой цели иногда используют слюну, являющуюся безбелковым ультрафильтратом крови.

На основании полученных значений строится график, на оси абсцисс которого отмечается время отбора проб, а на оси ординат – концентрация лекарственного вещества в биологической пробе (наиболее часто – в плазме крови) в соответствующих единицах. Полученная кривая характеризует фармакокинетические процессы, происходящие с препаратом. Так, после однократного в/в введения концентрация лекарственного вещества в плазме уменьшается экспоненциально. Скорость экспоненциального процесса может быть охарактеризована через константу скорости (K), отражающую изменение концентрации за единицу времени или через период полуэкспоненциального процесса (обозначаемого как $T_{1/2}$). Этот период равен времени, необходимому для завершения процесса на 50%.

О выведении ЛС из организма можно судить по периоду полувыведения, или периоду полуэлиминации, полужизни, полусуществования, который определяют как время снижения концентрации препарата в крови на 50% от введенного количества препарата или выведения 50% биодоступного количества препарата.

Термин «период полуэлиминации» более удачен, чем «период полувыведения», так как лекарства не только выводятся, но и биотрансформируются. Период полуэлиминации можно определить по графику «концентрация – время», измерив интервал времени, за который любая концентрация вещества на кривой уменьшилась наполовину.

Практически важно помнить, что за один период полувыведения из организма выводится 50% ЛС, за два периода – 75%, за три периода – 90%, за четыре – 94%.

Поскольку для полной элиминации экспоненциального типа требуется время более длительное, чем четыре периода полужизни, то при повторном введении препарата через более короткие промежутки времени отмечается его *кумуляция (накопление)*. Подсчитано, что для достижения плато концентрации, т.е. постоянной концентрации препарата в плазме, требуется около четырех периодов биологической полужизни препарата.

Важно, что снижение элиминации ЛС приводит к удлинению биологического периода полужизни и пролонгированию действия препарата.

У некоторых же ЛС фармакологическое действие может быть более длительным, чем можно предположить на основании их $T_{1/2}$. В связи с этим такие препараты, как гормон роста, *анаприлин* можно вводить с промежутками более длительными, чем их $T_{1/2}$.

Чтобы избежать опасного повышения уровня препарата в плазме у больных со сниженной элиминацией при нарушении функции печени, почек или сердечно-сосудистой системы, следует снизить поддерживающие дозы его либо за счет уменьшения каждой дозы, либо за счет удлинения интервалов между введением пропорционально удлинению периода их биологической полужизни.

Изучением генетических основ чувствительности организма человека к лекарственным веществам занимается **фармакогенетика**.

Наследственные факторы, определяющие необычные реакции на ЛС, в основном биохимические, и проявляются чаще всего недостаточностью ферментов. Атипичные реакции могут наблюдаться и при наследственных нарушениях обмена веществ.

Биотрансформация ЛС в организме человека происходит под влиянием специфических белков (ферментов).

Синтез ферментов находится под строгим генетическим контролем. При мутации соответствующих генов возникают наследственные нарушения структуры и свойств ферментов – *ферментопатии*.

Биологическая доступность ЛС. Для оказания терапевтического эффекта лекарственное вещество должно быть доставлено в те органы или ткани, в которых осуществляется его специфическое действие (в биофазу). При внутрисосудистом введении лекарство сразу и полностью попадает в кровеносное русло. При других путях введения (перорально, в/м, п/к и т.д.) прежде чем попасть в кровоток, лекарственное вещество должно пройти ряд биологических мембран клеток (слизистой желудка, клеток печени, мышц и т. д.) и только тогда какая-то его часть попадет в системный кровоток. Эффект препарата во многом зависит от того, какая часть от введенной дозы ЛС попадает в системный кровоток. Этот показатель характеризует биологическую доступность средства (*F*). Таким образом, биодоступность лекарства отражает концентрацию его у рецепторов, т.е. в крови и тканях организма после всасывания. Естественно, что биодоступность одного и того же средства будет разная у каждого пациента. Очевидно, что при в/в введении лекарства биодоступность его приблизительно равна 100%, а при других путях введения – почти никогда не достигает 100%.

Различают абсолютную и относительную биодоступность. **Абсолютная биодоступность** – это доля поглощенного препарата при внесосудистом введении по отношению к его количеству после в/в введения.

Важным показателем является **относительная биодоступность**, определяющая относительную степень всасывания лекарственного вещества из испытуемого препарата и из препаратов сравнения. Другими словами, относительная биодоступность определяется для различных

серий препаратов, ЛС при изменении технологии производства, препаратов, выпущенных различными производителями, различных лекарственных форм. Для определения относительной биодоступности могут использоваться данные об уровне содержания лекарственного вещества в крови или же его экскреции с мочой после однократного или многократного введения. Этот термин важен при сравнении двух препаратов между собой.

Сравнительная биодоступность одних и тех же препаратов, сделанных разными фирмами, определяется путем сопоставления химической, биологической и терапевтической эквивалентностей.

Химическая эквивалентность – это совпадение у препаратов не только химической формулы лекарств, но и изомерии, пространственной конфигурации атомов в молекуле лекарственного вещества.

Биологическая эквивалентность означает одинаковую, равную концентрацию действующего вещества в крови при приеме препарата разных фирм.

Наконец, **терапевтическая эквивалентность** подразумевает одинаковый, равноценный терапевтический эффект.

Если перечисленные характеристики совпадают, то говорят, что лекарственные препараты обладают равной биодоступностью (биодоступны). В настоящее время имеется много примеров того, что аналогичные препараты биологически неэквивалентны вследствие различий в биодоступности. Практикующий врач должен помнить об этом, особенно при переводе больного с одного препарата на аналогичный препарат другой фирмы.

В качестве примера можно привести возможности выбора препарата при болезнях соединительной ткани (ревматоидный артрит, ревматизм, системная красная волчанка и т.д.). С одной стороны – *ацетилсалициловая кислота (аспирин)*, но вместе с тем, имеются другие современные ненаркотические анальгетики, обладающие по сравнению с аспирином рядом преимуществ: *напроксен, пироксикам* и т.д.

Общая характеристика действия ЛС на организм. Несмотря на обилие ЛС, все изменения, вызываемые ими в организме, имеют определенную общность и однотипность. Исходя из понятия нормы реакции, различают пять типов

изменений, вызываемых фармакологическими средствами (Н.В. Вершинин):

- тонизирование (повышение функции до нормы);
- возбуждение (повышение функции сверх нормы);
- успокаивающее действие (седативное), т.е. понижение повышенной функции до нормы;
- угнетение (снижение функции ниже нормы);
- паралич (прекращение функции).

Основные эффекты лекарств:

- физиологические эффекты, когда лекарства вызывают такие изменения, как повышение или снижение АД, частоты сердечных сокращений и т.д.;
- биохимические (повышение уровня ферментов в крови, глюкозы и т.д.). Кроме того, выделяют основные (или главные) и неосновные (второстепенные) эффекты лекарств.

Основной эффект – эффект, на котором врач строит свои расчеты при лечении данного пациента (анальгетики – для обезболивающего эффекта, гипотензивные – для снижения АД и т.п.).

Неосновные, или неглавные эффекты – эффекты, которые присущи данному средству, но развитие которых у данного пациента необязательно (анальгетики ненаркотические помимо обезболивающего эффекта вызывают жаропонижающий эффект и т.п.). Среди неосновных эффектов могут быть *желательные* и *нежелательные* (или *побочные*) эффекты.

Пример: *атропин* расслабляет гладкую мускулатуру внутренних органов. Однако при этом же он одновременно улучшает проводимость в АВ-узле сердца (при блокаде сердца), увеличивает диаметр зрачка и т.д. Все эти эффекты нужно рассматривать индивидуально в каждом конкретном случае.

Факторы, влияющие на величину эффекта ЛС.

► Прежде всего, нужно помнить о фармакокинетических факторах, свойственных каждому препарату: скорости всасывания, или абсорбции, биотрансформации, экскреции (препарата, ЛС).

► Физиологические факторы.

Возраст. Действительно, все хорошо знают о том, что с возрастом меняется чувствительность организма к ЛС. В связи с этим выделились:

- перинатальная фармакология;
- педиатрическая фармакология;
- гериатрическая фармакология;
- репродуктивная фармакология.

Масса больного. Известно, что чем больше масса, тем выше доза. Поэтому ЛС дозируют в мг/кг массы тела.

Пол. Выявляется разная чувствительность у мужчин и женщин к некоторым веществам (например, к никотину, алкоголю и т.п.), что объясняется различием метаболизма, разницей удельного веса жировой прослойки и т.п.

Состояние организма. Действие ЛС на организм после существенной физической нагрузки будет иным, чем без таковой.

Биологические ритмы (суточные, месячные, сезонные, годовые, а сейчас даже популяционные) оказывают самое серьезное влияние на действие ЛС в организме.

► Патологические факторы (например, уровень гормональной активности). Так при гипертиреозе легче переносятся токсические дозы *морфина*, но повышается чувствительность миокарда к адреналину. Эффект сердечных гликозидов на кровообращение проявляется только на фоне сердечной недостаточности. Действие ЛС существенно изменяется при гипо- и гипертермии, инфекционных заболеваниях, при изменении функционального состояния ЦНС и т.д.

► Генетические факторы. Известно, что отсутствие фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) при талассемии, делает невозможным назначение антималярийных препаратов типа *примахин*. Недостаточность фермента бутирилхолинэстеразы в крови, встречающаяся у одного из 2500 человек, и является причиной длительной миорелаксации на введение *дитилина*.

► Плацебо-эффект. В этом плане антиангинальный эффект лекарств-плацебо достигает 40% и до 81% эффект-плацебо возникает от инъекционного пути введения препаратов. Вероятно поэтому использование витаминных препаратов, тонизирующих средств, транквилизаторов во многом обусловлены этим эффектом.

► Доза лекарства. Действие ЛС в очень большой степени определяется их дозой. Дозой называют количество лекарственного вещества, предназначенное на один прием (обычно обозначается как разовая доза). От дозы лекарствен-

ного средства зависит не только эффективность лечения, но и безопасность больного. Еще в конце XVIII в. Вильям Визеринг писал: «Яд в малых дозах – лучшее лекарство; полезное лекарство в слишком большой дозе – яд». Это тем более правильно в наше время, когда в медицинскую практику введены чрезвычайно активные лекарственные средства, дозировки которых измеряются долями миллиграмма.

Обозначают дозу в граммах или в долях грамма. Для более точной дозировки рассчитывают количество препарата на 1 кг массы тела (или на 1 м² площади тела), например, 1 мг/кг; 1 мкг/кг и т.д. Врачу необходимо быть ориентированным не только в дозе, рассчитанной на однократный прием (*pro dosi*), но и в суточной дозе (*pro die*).

Минимальные дозы, в которых ЛС вызывают начальный биологический (терапевтический) эффект, называются *пороговыми*, или *минимально действующими (терапевтическими)*, *дозами*. В практической медицине чаще всего используют средние терапевтические дозы, в которых лекарственные средства оказывают необходимое оптимальное фармакотерапевтическое действие. Если при их назначении пациенту эффект недостаточно выражен, то дозу повышают до высшей терапевтической дозы. Высшие терапевтические дозы могут быть разовыми и суточными. *Высшая разовая доза* – это максимальное количество лекарственного препарата, которое без вреда для больного может быть введено однократно. Этими дозами пользуются редко, в крайних случаях (в неотложной ситуации). Средние терапевтические дозы составляют обычно 1/3–1/2 от высшей разовой дозы.

Высшие терапевтические дозы ядовитых и сильнодействующих веществ приведены в Государственной Фармакопее. В некоторых случаях, например при использовании химиотерапевтических средств, указывается доза препарата на курс лечения (курсовая доза). Если возникает необходимость быстро создать высокую концентрацию ЛС в организме (сепсис, сердечно-сосудистая недостаточность), то пользуются первой дозой, так называемой ударной дозой, которая превышает все последующие. Различают также токсические (оказывающие опасные эффекты) и смертельные дозы.

Врачу важно знать еще одну характеристику – понятие о широте терапевтического действия препарата. Под *широ-*

той терапевтического действия понимают диапазон от минимально терапевтической до минимально токсической дозы. Естественно, что чем больше эта дистанция, тем более безопасен данный препарат.

Приблизительно можно рассчитать дозу по следующей простой формуле: $1/20$ дозы \times количество лет ребенка.

Для количественной характеристики и оценки эффективности нового фармакологического средства применяют, как правило, два стандартных сравнения – либо с плацебо, либо с препаратом аналогичного типа действия, являющимся одним из наиболее эффективных в данной группе средств.

Плацебо (пустышка) – это индифферентное вещество в лекарственной форме, имитирующей определенное фармакологическое или лекарственное средство. Применение плацебо необходимо при наличии: эффекта предположительности, воздействия личности, ожидания и предвзятого отношения со стороны пациента или исследователя; спонтанных изменений в течении болезни, симптомов, а также явлений, не связанных с лечением.

Плацебо – латинский термин, означающий: «Я могу доставить вам удовольствие».

Эффект плацебо – это эффект, вызываемый не специфическими фармакодинамическими свойствами препарата при данной патологии, а фактом применения препаратов, который воздействует психологически. Препараты плацебо обычно фармакологически инертны, они содержат неактивные вещества, подобные крахмалу или лактозе. Плацебо используют в клинических исследованиях для того, чтобы установить эффект внушения со стороны как больного, так и врача, особенно если изучению подлежат средства, предназначенные для лечения бронхиальной астмы, артериальной гипертензии, стенокардии, ИБС. В таких случаях препарат плацебо не должен по цвету и другим физическим свойствам (запах, вкус, форма) отличаться от активного препарата. Плацебо более эффективно, когда и врач, и больной мало информированы о нем.

Пример: при ишемической болезни сердца (ИБС), если одной группе пациентов с ИБС назначаем активное лекарство, а другой – плацебо, то у 40% второй группы приступы стенокардии купируются.

Наиболее выраженный эффект плацебо (до 81%) наблюдают при его инъекционном пути введения. Микстуры и пилюли менее эффективны.

В литературе, посвященной лекарственному воздействию на организм человека, часто звучит термин фармакотерапия (ФТ). **Фармакотерапия** – раздел фармакологии, изучающий схемы терапевтического воздействия ЛС на организм человека. Различают следующие виды фармакотерапии.

▶ Этиотропная – идеальный вид фармакотерапии. Этот вид ФТ направлен на устранение причины болезни. Примерами этиотропной ФТ могут быть лечение противомикробными средствами инфекционных заболеваний (*бензилпенициллин* при стрептококковой пневмонии), применение антидотов при лечении больных с отравлениями токсическими веществами.

▶ Патогенетическая фармакотерапия направлена на устранение или подавление механизмов развития болезни. Большинство применяемых в настоящее время лекарств относится именно к группе препаратов патогенетической ФТ. Антигипертензивные средства, сердечные гликозиды, антиаритмические, противовоспалительные, психотропные и многие другие лекарственные препараты оказывают терапевтическое действие путем подавления соответствующих механизмов развития заболевания.

▶ Симптоматическая терапия направлена на устранение или ограничение отдельных проявлений болезни. К симптоматическим ЛС можно отнести обезболивающие препараты, не влияющие на причину или механизм развития болезни. Противокашлевые средства – также хороший пример симптоматических средств. Иногда эти средства (устранение болевого синдрома при инфаркте миокарда) могут оказывать существенное влияние на течение основного патологического процесса и при этом играть роль средств патогенетической терапии.

▶ Заместительная фармакотерапия используется при дефиците естественных биогенных веществ. К средствам заместительной терапии относятся ферментные препараты (*панкреатин, панзинорм* и т.д.), гормональные лекарственные средства (*инсулин* при сахарном диабете, *тироксин* при микседеме), препараты витаминов (*витамин D* при рахите). Препараты заместительной терапии, не устраняя

причины заболевания, могут обеспечивать нормальное существование организма в течение многих лет. Не случайно такая тяжелая патология, как сахарный диабет, считается особым стилем жизни у американцев.

► Профилактическая терапия проводится с целью предупреждения заболеваний. К профилактическим относят некоторые противовирусные средства (например, при эпидемии гриппа – *ремантадин*), дезинфицирующие препараты и ряд других. Применение противотуберкулезных препаратов типа *изониазида* также можно считать профилактической ФТ. Хорошим примером проведения профилактической терапии является использование вакцин.

От фармакотерапии следует отличать химиотерапию. Если ФТ имеет дело с двумя участниками патологического процесса, а именно лекарством и макроорганизмом, то при химиотерапии имеется уже 3 участника: лекарство, макроорганизм (пациент) и возбудитель болезни.

Таким образом, под *химиотерапией* понимают применение ЛС для воздействия на возбудителя заболевания (микроб, паразит, вирус), находящегося в макроорганизме.

Побочное действие ЛС. Различают следующие виды побочных эффектов и осложнений, вызванных ЛС:

- побочные эффекты, связанные с фармакологической активностью лекарственных препаратов;
- токсические осложнения, обусловленные передозировкой лекарственных веществ;
- вторичные эффекты, связанные с нарушением иммунобиологических свойств организма (снижением иммунитета, дисбактериозом и др.);
- аллергические реакции;
- синдром отмены, возникающий при прекращении приема лекарственного препарата.

Побочное действие ЛС зависит от характера основного заболевания. Системная красная волчанка чаще сопровождается стероидной артериальной гипертензией. Токсические осложнения возникают чаще при назначении препаратов в больших дозах. Однако существуют ЛС, вызывающие токсические реакции при использовании их в средних терапевтических дозах (первые поколения аминогликозидов и др.). В ряде случаев для некоторых лекарств вообще

невозможно избежать токсических осложнений. Например, цитостатики не только подавляют рост опухолевых клеток, но и угнетают костный мозг и повреждают все быстро делящиеся клетки.

Многие ЛС вызывают изменения со стороны крови. Гемолитическая анемия встречается при использовании *пенициллина*, *инсулина* и других препаратов. Агранулоцитоз чаще развивается при назначении нестероидных противовоспалительных средств (*индометацин*, *бутадион*), а также при лечении *каптоприлом*, цефалоспоридами и др. Тромбоцитопения встречается при терапии цитостатиками, рядом антибиотиков, противовоспалительными препаратами. Тромбоз сосудов развивается вследствие приема противозачаточных средств, содержащих эстрогены и гестогены. Очень многие препараты вызывают нарушения со стороны ЖКТ. Так, *метотрексат* приводит к серьезным повреждениям слизистой оболочки тонкого кишечника. Токсическое действие на печень оказывают цитостатики, некоторые антибиотики, ряд противовоспалительных и обезболивающих средств.

Прямые токсические реакции. Они называются прямыми потому, что лекарства непосредственно токсически действуют на функциональную систему. Например, антибиотики аминогликозидного ряда (*стрептомицин*, *гентамицин*) проявляют *нейротоксичность*, оказывая токсическое влияние на орган слуха (ототоксичность) и вестибулярный аппарат. К тому же данный класс антибиотиков проявляет токсичность в отношении поведенческих реакций, характеризующихся вялостью, апатией, заторможенностью, сонливостью.

Лекарства могут оказывать **прямые гепатотоксические реакции**. Например, *фторотан* (средство для наркоза) при повторном применении в короткие сроки может оказывать выраженный токсический эффект – вплоть до острой желтой дистрофии печени.

Прямые токсические эффекты могут реализоваться **нефротоксичностью**. Таким эффектом обладают мициновые антибиотики – аминогликозиды. При назначении препаратов этого ряда больному нужен постоянный контроль за состоянием анализов мочи (белок, кровь в моче и т.п.).

Следующий прямой токсический эффект – **ульцерогенный** (язвообразующий). Например, назначение салицила-

тов, глюкокортикоидов ведет к изъязвлению слизистой оболочки желудка, что необходимо учитывать при назначении указанных классов средств, особенно больным, уже страдающим язвенной болезнью.

Прямые токсические эффекты могут выражаться в эмбриотоксичности. **Эмбриотоксическим** называют неблагоприятное действие лекарств, не связанное с нарушением органогенеза, возникающее до 12 недель беременности. Токсическое действие лекарств в более поздний период беременности называют **фетотоксическим**. Необходимо помнить о данном эффекте при назначении ЛС беременным женщинам, проводя им фармакотерапию только по строгим показаниям.

Примеры: 1) назначение беременным *стрептомицина* может привести к глухоте у плода (поражение VIII пары черепно-мозговых нервов); 2) тетрациклины отрицательно влияют на развитие костей у плода; 3) у матери, страдающей морфинизмом, новорожденный также может страдать физической зависимостью к *морфину*.

Лекарственные средства могут обладать **тератогенностью**, т.е. таким повреждающим влиянием на дифференцировку тканей и клеток, которое приводит к рождению детей с разными аномалиями. Например, использование в качестве успокаивающего и снотворного средства *талидомида*, обладающего выраженным тератогенным эффектом, привело к рождению в странах Западной Европы нескольких тысяч детей с различными уродствами (фокомелия – ластоподобные конечности; амелия – отсутствие конечностей; гемангионы лица, аномалии ЖКТ).

Для изучения тератогенного действия веществ исследуют влияние препаратов на животных, хотя прямой корреляции влияния лекарственных веществ на животных и человека нет. Например, у того же *талидомида* тератогенность в эксперименте на мышах была выявлена в дозе 250–500 мг/кг массы, а у человека она оказалась равной 1–2 мг/кг.

Наиболее опасным в отношении тератогенного действия считается первый триместр (особенно период 3–8 недель беременности), т.е. период органогенеза. В эти сроки особенно легко вызвать тяжелую аномалию развития эмбриона.

При создании новых ЛС следует иметь также в виду возможность таких серьезных отрицательных эффектов, как химическую мутагенность и канцерогенность. **Мута-**

генность – это способность веществ вызывать стойкое повреждение зародышевой клетки, но особенно ее генетического аппарата, что проявляется в изменении генотипа потомства. **Канцерогенность** – это способность веществ вызывать развитие злокачественных опухолей. Эстрогены способствуют развитию рака молочной железы у женщин в детородном возрасте.

Мутагенный и тератогенный эффекты могут проявиться спустя месяцы и даже годы, что затрудняет выявление их истинной активности. Тератогенность присуща антинеопластическим средствам, кортикостероидам, андрогенам, алкоголю. Канцерогенным действием обладают *циклофосфамид*, некоторые гормональные средства.

Нежелательные реакции при использовании ЛС могут выражаться развитием **лекарственной зависимости** или, если более глобально, **наркоманией**. Существует несколько основных признаков наркомании.

► Психическая зависимость, т.е. такое состояние, когда у больного развивается неодолимое психическое влечение к повторному введению лекарственного вещества, например наркотика.

► Физическая зависимость – этим термином обозначают наличие у больного сильнейшего физического недомогания без повторной инъекции лекарственного вещества, в частности наркотика. При резком прекращении введения препарата, вызвавшего лекарственную зависимость, развивается явление лишения, или **абстиненции**. Появляются страх, тревога, тоска, бессоница. Возможно двигательное беспокойство, возникает агрессивность. Нарушаются многие физиологические функции. В тяжелых случаях абстиненция может быть причиной смертельного исхода.

► Развитие толерантности, т.е. привыкания.

Другими видами нежелательных эффектов, обусловленных свойствами самих лекарств, являются нарушения, связанные со сдвигами в иммунобиологической системе больного при приеме высокоактивных ЛС. Например, использование антибиотиков широкого спектра действия может проявиться изменением нормальной бактериальной флоры организма (кишечника), реализуемое развитием суперинфекции, дисбактериозом, кандидозом. Чаще всего в указанные процессы вовлекаются легкие и кишечник.

Кортикостероидотерапия и иммуносупрессивная терапия ослабляют иммунитет, в результате чего повышается риск развития инфекционных заболеваний, прежде всего оппортунистической природы (пневмоцистоз, цитомегаловирус и т.п.).

Рассмотрим токсические реакции лекарственных веществ, связанные с измененной чувствительностью организма больного.

Эта подгруппа реакций бывает двух видов:

- аллергические реакции;
- идиосинক্রазия.

Следует сказать, что отрицательные влияния, связанные с аллергическими реакциями, встречаются очень часто в медицинской практике. Их частота все время увеличивается. Возникают они независимо от дозы вводимого ЛС, а в их формировании участвуют иммунные механизмы. Аллергические реакции могут быть четырех типов.

Клиническая картина очень многообразна: крапивница, кожные сыпи, ангионевротический отек, сывороточная болезнь, бронхиальная астма, лихорадка, гепатит и т.д. Но главное – возможность развития анафилактического шока. Если для развития аллергических реакций требуется как минимум двухкратный контакт больного с лекарственным веществом, то развитие *идиосинক্রазии* – непереносимости лекарственных веществ при первичном контакте с ксенобиотиком, всегда связано с каким-либо генетическим дефектом, как правило, выражающимся отсутствием или крайне низкой активностью фермента. Например, использование противомаларийного препарата *примахина* у лиц с генетической энзимопатией (недостаточность активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) вызывает образование хинона, который обладает гемолитическим действием. При наличии данной ферментопатии опасно назначение ЛС, являющихся окислителями, так как это может приводить к гемолизу эритроцитов, лекарственной гемолитической анемии (*ацетилсалициловая кислота, хлорамфеникол, хинидин, фурантоин*).

Создание новых ЛС, оценка лекарств и их номенклатура. Прогресс фармакологии характеризуется непрерывным поиском и созданием новых препаратов. Создание лекарств начинается с исследований химиков и фармакологов, творческое сотрудничество которых абсолютно не-

обходимо при открытии новых препаратов. При этом поиск новых средств развивается по нескольким направлениям.

Основным путем является химический синтез препаратов, который может реализоваться в виде направленного синтеза или иметь эмпирический путь. Если направленный синтез связан с воспроизведением биогенных веществ (инсулин, адреналин, норадреналин), созданием антиметаболитов (ПАБК-сульфаниламиды), модификацией молекул соединений с известной биологической активностью (изменение структуры ацетилхолина – ганглиоблокатор гигроний) и т.д., то эмпирический путь состоит либо из случайных находок, либо поиска путем скрининга, т.е. просеивания различных химических соединений на фармакологическую активность.

Одним из примеров эмпирических находок может служить случай обнаружения гипогликемического эффекта при использовании сульфаниламидов, что впоследствии привело к созданию сульфаниламидных синтетических пероральных противодиабетических средств (*бутамид, хлорпропамид*).

Весьма трудоемок и другой вариант эмпирического пути создания лекарств – **метод скрининга**. Однако он неизбежен, особенно если исследуется новый класс химических соединений, свойства которых, исходя из их структуры, трудно прогнозировать (малоэффективный путь). И здесь огромную роль в настоящее время играет компьютеризация научного поиска.

В настоящее время ЛС получают главным образом посредством направленного химического синтеза, который может осуществляться:

- путем подобия (введение дополнительных цепочек, радикалов);
- путем комплементарности, т.е. соответствия каким-либо рецепторам тканей и органов.

В арсенале ЛС помимо синтетических препаратов значительное место занимают препараты и индивидуальные вещества из лекарственного сырья растительного или животного происхождения, а также из различных минералов. Это, прежде всего, галеновы, новогаленовы препараты, алкалоиды, гликозиды. Так из опия получают *морфин, кодеин, папаверин*, из раувольфии змеиной – *резерпин*, из на-

перстянки – сердечные гликозиды (*дигитоксин, дигоксин*); из ряда эндокринных желез крупного рогатого скота – гормоны, иммуноактивные препараты (*инсулин, тироксин, Т-активин* и т.д.).

Некоторые ЛС являются продуктами жизнедеятельности грибов и микроорганизмов. Пример – антибиотики. Лекарственные вещества растительного, животного, микробного, грибкового происхождения часто служат основой для их синтеза, а также последующих химических превращений и получения полусинтетических и синтетических препаратов.

Набирают темпы создания ЛС путем использования методов генной инженерии (*инсулин* и т.п.).

Новое ЛС, пройдя через все эти «этапы» (исследование фармактивности, фармакодинамики, фармакокинетики, изучение побочных эффектов, токсичности и т.д.), допускается на клинические испытания. Здесь применяется метод «слепого контроля», эффект плацебо, метод двойного «слепого контроля», когда ни врач, ни больной не знают, когда это плацебо используется. Информирована только специальная комиссия. Клинические испытания проводятся на людях, и во многих странах это осуществляется на добровольцах. Здесь, безусловно, возникает масса юридических, деонтологических, нравственных аспектов проблемы, которые требуют своей четкой разработки, регламентации и утверждения законов.

Номенклатура ЛС. Многие ЛС, состоящие из одного активного вещества, могут быть названы по их химическому строению. В связи с большой сложностью их запоминания и неудобством применения химические названия в медицинской практике не используются.

В настоящее время для обозначения ЛС используют два вида названий.

► Непатентованные международные, которые утверждаются официальными органами здравоохранения и используются в национальных и международных фармакопеях.

► Коммерческие, или фирменные, названия, являющиеся коммерческой собственностью фармацевтических фирм. При этом один и тот же препарат может иметь множество названий. Транквилизатор *диазепам* имеет фирменные названия *седуксен, сибазон, реланиум* и т.д. Некоторые ЛС имеют более 100 наименований (например, витамин В₁₂).

Обычно на упаковке лекарственного препарата имеется как фирменное, так и международное непатентованное название.

Предпочтительным является выписывание лекарств под их непатентованными названиями, что снижает возможность врачебных ошибок. Такие препараты дешевле, чем медикаменты с фирменным названием. Кроме того, выписывание лекарства под их непатентованным названием дает возможность аптеке предоставить больному препарат любой фирмы, производящей данное лекарство.

Для клиницистов наиболее удобной классификацией лекарств является та, что строится по нозологическому принципу (например, средства для лечения бронхиальной астмы, инфаркта миокарда, антидиабетические препараты и т.п.). Следует отметить, что лучшие классификации учитывают такие признаки препаратов, как локализация действия, фармакологическое действие, терапевтическое применение. Одна из таких классификаций, являющаяся наиболее совершенной, – классификация академика М.Д. Машковского, учитывая которую построен и его известный справочник “Лекарственные средства”.

Ситуационная задача

Рассчитайте нагрузочную дозу *эуфиллина* и укажите режим его введения при астматическом статусе II стадии у ребенка 10 лет с массой тела 30 кг. Объем распределения (V_d) теофиллина – 0,4 л/кг. Терапевтическая концентрация ($C_{тер.}$) теофиллина – 15 мг/л.

Занятие № 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Основные вопросы

- ▶ Классификация антимикробных ЛС.
- ▶ Классификация антибиотиков по механизму действия, спектру активности, химическому строению. Комбинации антибиотиков (синергизм: потенцирование, аддитивность, индифферентность; антагонизм).
 - ▶ Фармакодинамика, фармакокинетика.
 - ▶ Спектр антимикробной активности.
 - ▶ Принципы выбора (эмпирический и этиотропный), определение режима дозирования в зависимости от локализации инфекции и тяжести состояния пациента, функции почек.
 - ▶ Побочные эффекты, их диагностика и профилактика.
 - ▶ Взаимодействия при назначении с препаратами других групп.
- ▶ Классификация:
 - пенициллинов;
 - цефалоспоринов;
 - карбапенемов;
 - монобактамов;
 - гликопептидов.

Информационный блок

Антибиотики. Традиционно среди антибактериальных препаратов выделяют природные (собственно антибиотики, продуцируемые микроорганизмами, например, *пенициллины*), полусинтетические (продукты модификации природных молекул: *амоксициллин*, *цефазолин*) и синтетические (нитрофураны, нитроимидазолы). Однако в настоящее время такое деление можно считать условным, так как ряд природных АБ получают путем синтеза (*хлорамфеникол*), а некоторые препараты, обычно называемые антибиотиками (например, фторхинолоны), являются синтетическими соединениями.

Антибиотики разделяют на группы, классы, поколения. В основу такого деления положены схожесть механизмов действия, спектра активности, фармакокинетических особенностей, характера побочных реакций. Однако следует помнить, что между препаратами одного поколения и близкой химической структуры могут быть существенные различия.

Основы фармакодинамики и фармакокинетики АБ.
Фармакодинамика АБ – это взаимоотношение между концентрациями препарата в организме или в искусственной модели и выраженностью его антимикробного эффекта. Исходя из этого выделяют две группы антибиотиков:

- с концентрационнозависимой активностью;
- с времязависимой активностью.

Для первой группы (аминогликозиды, фторхинолоны) степень гибели бактерий коррелирует с концентрацией антибиотика в биологической среде, поэтому цель режима дозирования – достижение максимально возможной переносимой концентрации препарата.

Для АБ с времязависимым действием важнейшее условие – длительное поддержание концентрации на относительно невысоком уровне (в 4–5 раз выше МПК, так как при дальнейшем повышении концентрации эффективность не возрастает).

Целью режимов дозирования таких препаратов (пенициллины, цефалоспорины) является сохранение в крови и очаге инфекции концентрации препарата, в 4 раза превышающей МПК в течение 40–60% временного интервала между дозами.

По **механизму действия** выделяют АБ, вызывающие гибель инфекционного агента (бактерицидное действие), и АБ, тормозящие его размножение (бактериостатическое действие).

Бактерицидные АБ (бактериолитики) подразделяются на следующие две подгруппы.

► Ингибирующие синтез в мембране бактериальной клетки пенициллинсвязывающих транспептидаз (ПСТ) – ферментов, осуществляющих завершающую стадию перекрестной сшивки основного компонента клеточной стенки – пептидогликана, необходимого для обеспечения ее прочности и ригидности. В результате бактериальная клетка лишается способности противостоять осмотическому

градиенту, стенки набухают и разрушаются. К этой группе относятся:

- β -лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы);
- гликопротеиды;
- фторхинолоны;
- рифампицин;
- фосфомицин.

► Ингибирующие функции цитоплазматической мембраны микроорганизма, в результате чего нарушается активный транспорт метаболитов в клетку и из нее, подавляются дыхательные и синтетические процессы. К этой группе относятся:

- полимиксины;
- полиеновые АБ;
- аминогликозиды;
- липопептиды.

Бактериостатические АБ тормозят синтез нуклеиновых кислот и (или) белка в микробных клетках при их размножении путем связывания с каталитическим пептидилтрансферазным центром рибосомальных 30S- или 50S-субъединиц. Это приводит к торможению реакции транслокации и транспептидации и нарушению процессов формирования и наращивания (элонгации) пептидной цепи. К этой группе относятся:

- макролиды;
- тетрациклины;
- линкозамиды;
- хлорамфеникол;
- аминогликозиды;
- мупироцин;
- фузиданы (фузидовая кислота);
- спектиномицин;
- оксазолидиноны.

Необходимо отметить, что одни и те же препараты могут обладать и бактерицидным, и бактериостатическим эффектом. Это определяется видом микроорганизма, концентрацией АБ и длительностью экспозиции. Например, *макролиды, спектиномицин, фузидовая кислота* в высоких дозах обладают бактерицидным эффектом. *Хлорамфеникол* – «классический» бактериостатик – на пневмококк (кроме пенициллинорезистентных штаммов), менингококк,

гемофильную палочку действует бактерицидно. При сохраненном иммунном ответе макроорганизма остановки размножения микроорганизмов (бактериостатическое действие) вполне достаточно, чтобы их элиминацию завершила иммунная система. Назначение бактерицидных АБ жизненно необходимо при тяжелых инфекциях (эндокардит, остеомиелит, менингит, нейтропеническая лихорадка).

Наиболее важная фармакокинетическая характеристика АБ – это способность проникать в очаг инфекции и создавать в нем концентрации, достаточные для «-цидного» или «-статического» действия. Для АБ, предназначенных для энтерального приема, большое значение имеет такой фармакокинетический параметр, как биодоступность. Необходимо отметить, что биодоступность при создании современных лекарственных форм удается существенно повысить. Например, если *амоксициллин* в таблетках или капсулах имеет биодоступность около 75–80%, то у специальной растворимой формы (солютаб) она превышает 90%.

Период полувыведения определяет кратность применения АБ. Его величина зависит от состояния органов, с помощью которых происходит экскреция АБ. Учитывая, что большинство из них выводятся почками, у всех пациентов, получающих АБ в стационаре (особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии), следует определять креатинин сыворотки крови и рассчитывать его клиренс.

Побочные эффекты. Основной побочный эффект АБ – это влияние на нормальную микрофлору человека, особенно полости рта и кишечника. В большинстве случаев количественные и качественные изменения микрофлоры клинически не проявляются и не требуют коррекции. Однако иногда может развиваться антибиотикоассоциированная диарея (ААД), оральная или вагинальная кандидоз. Следует особо отметить, что широко распространенное мнение о способности АБ угнетать иммунитет оказывается серьезным заблуждением. Все препараты, способные вызвать иммуносупрессию у человека, отсеивают еще на стадии доклинических исследований. Более того, ряд АБ способны стимулировать определенные звенья иммунной реакции (макролиды, фторхинолоны).

Аллергические реакции на АБ принципиально не отличаются от таковых на другие ЛС. При этом следует помнить некоторые постулаты:

- не существует «аллергии на все антибиотики», так как они имеют различную химическую структуру. Аллергическая реакция может быть на препараты определенного класса, иногда – перекрестная аллергия на два класса, очень редко – на несколько;

- наиболее часто аллергические реакции вызывают β -лактамы антибиотики, особенно пенициллины;

- антигистаминные препараты не предотвращают развитие сенсибилизации к АБ, поэтому их не следует назначать превентивно.

β -лактамы антибиотики. К β -лактамам АБ, общей частью химической структуры которых является четырехчленное лактамное кольцо, относятся пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы. Наличие β -лактаманного кольца обуславливает единый механизм действия, бактерицидный эффект и развитие в некоторых случаях перекрестной аллергии.

Пенициллины. Первый пенициллин – *бензилпенициллин (пенициллин G)* – применяется в клинической практике с начала 1940-х гг. К природным пенициллинам относятся *бензилпенициллин* (в виде различных солей) и *феноксиметилпенициллин*. Остальные пенициллины – это полусинтетические соединения, получаемые в результате химической модификации 6-аминопенициллановой кислоты, которая является основой молекулы всех пенициллинов.

Классификация пенициллинов

- ▶ Природные:
 - *бензилпенициллин (пенициллин)*;
 - *бензатина бензилпенициллин*;
 - *феноксиметилпенициллин*.
- ▶ Полусинтетические.
- ▶ Изоксазолилпенициллины (антистафилококковые):
 - *оксациллин*;
 - *клоксациллин*;
 - *нафциллин*;
 - *диклоксациллин*;
 - *флуклоксациллин*.
- ▶ Аминопенициллины:
 - *ампициллин*;
 - *амоксциллин*.

- ▶ Карбоксипенициллины:
 - карбенициллин;
 - тикарциллин.
- ▶ Уреидопенициллины:
 - азлоциллин;
 - типерациллин;
 - мезлоциллин.
- ▶ Ингибиторзащищенные пенициллины:
 - амоксициллин / клавулановая кислота;
 - амоксициллин / сульбактам;
 - ампициллин / сульбактам;
 - тикарциллин / клавулановая кислота;
 - типерациллин / тазобактам.
- ▶ Комбинированные:
 - оксамп (ампиокс);
 - мегакар.

Пенициллины ингибируют пенициллинсвязывающие белки (ПСБ), выполняющие роль ферментов на завершающем этапе синтеза пептидогликана – основного компонента клеточной стенки бактерий. Блокирование образования пептидогликана приводит к гибели бактерии (бактерицидный эффект).

Спектр активности. Природные пенициллины активны преимущественно в отношении грамположительных бактерий – *Streptococcus spp.* (включая БГСА и пневмококки), *Enterococcus faecalis*, *Bacillus spp.*, листерий, большинства коринебактерий (включая *Corynebacterium diphtheriae*), спирохет (*Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira*). Среди грамотрицательных бактерий к природным пенициллинам чувствительны *Neisseria spp.*, *Pasteurella multocida* и *Haemophilus ducreyi*. Среди анаэробов – актиномицеты, *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*

Приобретенная резистентность чаще всего встречается среди стафилококков. Она связана с продукцией β-лактамаз (частота распространения – более 90%) или появлением дополнительного ПСБ. Отмечают высокую частоту устойчивости среди гонококков (более 70%), связанную с модификацией ПСБ. Растет резистентность пневмококков (*Streptococcus pneumoniae*), также обусловленная мутациями в генах ПСБ, достигая в отдельных регионах мира 56%. Как показало многолетнее многоцентровое эпидемиологическое исследование ПеГАС (2009), уровень рези-

стенности клинических штаммов *S. pneumoniae* в России не превышает 10%.

Основной представитель **изоксазолпенициллинов оксациллин** уступает природным пенициллинам по степени активности в отношении большинства микроорганизмов. Но препарат устойчив к стафилококковым β -лактамазам, благодаря чему он активен против большинства внебольничных штаммов стафилококков (включая пенициллино-резистентные *Staphylococcus aureus* – PRSA). Однако он не действует на стафилококки, резистентность которых к пенициллинам связана не с выработкой β -лактамаз, а с появлением атипичных ПСБ. Это так называемые метициллинорезистентные *S. aureus* (MRSA) и *S. epidermidis* (MRSE).

Спектр активности **аминопенициллинов** расширен за счет некоторых грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* – *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Proteus mirabilis*. Преимущество аминопенициллинов перед природными пенициллинами отмечается в отношении *Haemophilus spp.* (особенно *H. influenzae*), *E. faecalis* и листерий.

Антимикробный спектр **ингибиторзащищенных аминопенициллинов** расширен за счет таких грамотрицательных бактерий, как *Klebsiella spp.*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter diversus*, а также анаэробов группы *B. fragilis*, которые синтезируют хромосомные лактамазы класса А. Кроме того, они активны в отношении микрофлоры с приобретенной резистентностью, обусловленной продукцией β -лактамаз: PRSA, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus spp.*, *E. coli*, *P. mirabilis*.

Карбоксипенициллины более активны в отношении грамотрицательных бактерий. Однако к настоящему времени эти АБ утратили клиническое значение ввиду широкого распространения β -лактамаз, к которым они высоко чувствительны.

Тикарициллин / клавулановая кислота (тиментин) имеет более широкий спектр за счет действия на *Klebsiella spp.*, *P. vulgaris*, *B. fragilis*. С клинической точки зрения важна достаточно высокая активность этого препарата в отношении *Stenotrophomonas maltophilia*, в последнее время сравнительно часто вызывающих нозокомиальные инфекции.

Уреидопенициллины по действию на флору почти не уступают природным пенициллинам и аминопеницилли-

нам. Но их самостоятельное клиническое значение невелико в связи с чувствительностью к разрушению большинством β -лактамаз. Этот недостаток компенсирован у *пиперациллина / тазобактама (тазоцин)*, обладающего наиболее широким спектром (включающим анаэробы) и высоким уровнем антибактериальной активности среди всех пенициллинов. Тем не менее, подобно другим ингибиторзащищенным пенициллинам препарат не действует на штаммы, вырабатывающие β -лактамазы класса С или являющиеся гиперпродуцентами ферментов класса А.

Фармакокинетика. *Бензилпенициллин, карбоксипенициллин и уреидопенициллины* разрушаются соляной кислотой желудочного сока, поэтому они существуют только в виде форм для парентерального введения. Остальные пенициллины кислотоустойчивы и могут быть назначены внутрь. Депо-пенициллины вводятся только в/м. Они медленно всасываются, терапевтический уровень *бензатина бензилпенициллина (бициллин, ретарпен, экстенциллин)* сохраняется до 3–4 недель. При лечении пенициллинами создается их высокая концентрация в легких, почках, слизистой кишечника, репродуктивных органах, костях, плевральной и перитонеальной жидкостях. В небольших количествах они проникают через плаценту и в грудное молоко. Плохо проходят через гематоэнцефалический и гематоофтальмический барьеры. При воспалении оболочек мозга проницаемость гематоэнцефалического барьера увеличивается.

В печени частично метаболизируются *оксациллин* (до 45%) и уреидопенициллины (до 30%). Среди ингибиторов наиболее интенсивно метаболизируется *клавуланат* (около 50%), в меньшей степени – *сульбактам* (около 25%), еще слабее – *тазобактам*.

Большинство пенициллинов экскретируются почками. *Оксациллин* и уреидопенициллины выводятся почками и через билиарную систему.

Побочные эффекты. АБ вызывают следующие побочные эффекты.

► Аллергические реакции, перекрестные ко всем пенициллинам.

► Гастроинтестинальные реакции: боли в животе, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит (чаще при применении ингибиторзащищенных пенициллинов). При

появлении жидкого стула с примесью крови необходимы отмена препарата, исследование кала на наличие токсинов *Clostridium difficile* (исключить антибиотикоассоциированную диарею).

► Водно-электролитные нарушения: гиперкалиемия (большие дозы *бензилпенициллина калиевой соли* при почечной недостаточности); гипернатриемия (*карбенициллин*, реже уреидопенициллины и большие дозы *бензилпенициллина натриевой соли*).

► Повышение активности трансаминаз (чаще высокие дозы *оксациллина* и ингибиторзащищенные пенициллины).

► Оральный и/или вагинальный кандидоз.

► При применении высоких доз *бензилпенициллина* (300 000–400 000 ЕД/кг) возможны нейротоксические эффекты: головная боль, тремор, судороги, возбуждение, галлюцинации.

Лекарственные взаимодействия. Пенициллины нельзя смешивать в одном шприце или одной инфузионной системе с аминогликозидами ввиду физико-химической несовместимости.

Холестирамин уменьшает биодоступность пенициллинов при приеме внутрь.

Пенициллины замедляют выведение метотрексата, ингибируя его канальцевую секрецию.

При сочетании высоких доз *бензилпенициллина калиевой соли* с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или ингибиторами АПФ повышается риск гиперкалиемии.

N.B.!

При беременности пенициллины используют без каких-либо ограничений, хотя адекватных и строго контролируемых масштабных исследований безопасности у людей не проводили.

Применение у кормящих женщин может приводить к сенсибилизации новорожденных, появлению у них сыпи, развитию кандидоза и диареи.

При почечной недостаточности необходимо корректировать режимы дозирования.

Дозировки наиболее часто применяемых в педиатрической практике пенициллинов приведены в Приложениях.

Цефалоспорины. Выделяют четыре поколения цефалоспоринов, причем первые три представлены препаратами как для парентерального, так и для перорального применения. Структурное сходство цефалоспоринов с пенициллинами определяет схожий механизм антимикробного действия и перекрестную аллергию.

Цефалоспорины обладают бактерицидным действием, связанным с нарушением образования клеточной стенки бактерии.

Классификация цефалоспоринов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Классификация цефалоспоринов

Способ введения	I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
Парентерально	<i>Цефазолин</i> <i>Цефалотин</i>	<i>Цефуроксим</i>	<i>Цефотаксим</i> <i>Цефтриаксон</i>	<i>Цефепим</i> <i>Цефтиром</i>
			<i>Цефтазидим</i>	
			<i>Цефоперазон</i>	
			<i>Цефоперазона</i> <i>сульбактам</i>	
Внутри	<i>Цефалексин</i>	<i>Цефуроксим</i> <i>аксетил</i>	<i>Цефиксим</i>	
		<i>Цефаклор</i>	<i>Цефтибутен</i>	

Спектр активности. Для цефалоспоринов от I до III поколения характерна тенденция к расширению спектра и повышению уровня активности в отношении грамотрицательных бактерий при некотором понижении активности против стафилококков. Общим для всех цефалоспоринов является отсутствие активности в отношении энтерококков, *MRSA* (за исключением *цефтобипрола* – представителя нового класса цефалоспоринов, в Республике Беларусь не зарегистрирован) и листерий. По антианаэробной активности цефалоспорины существенно не отличаются от «незащищенных» пенициллинов, т.е. не действуют на *B. fragilis* и другие бактериоиды.

Цефалоспорины I поколения активны в отношении *Streptococcus spp.* и метициллинчувствительных *Staphylococcus spp.* По антипневмококковой активности они усту-

пают аминопенициллинам и большинству цефалоспоринов более поздних поколений, причем *пенициллинорезистентные пневмококки характеризуются полной перекрестной устойчивостью и к цефалоспоринам I поколения*. Из представителей *Enterobacteriaceae* чувствительны только к *E. coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.* и *P. mirabilis*.

Цефалоспорины II поколения, не уступая препаратам I поколения по действию на грамположительные кокки, имеют более высокую активность против многих грамотрицательных патогенов: *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, гонококков, менингококков, некоторых бактерий семейства *Enterobacteriaceae*. Два основных представителя этого поколения – *цефуроксим* и *цефаклор* – имеют некоторые различия. *Цефуроксим* более активен в отношении *Streptococcus spp.* (включая БГСА и *S. pneumoniae*), метициллинчувствительных *Staphylococcus spp.*, *M. catarrhalis* и *H. influenzae* (более устойчив к β -лактамазам этих микроорганизмов).

Главная особенность антимикробного спектра **цефалоспоринов III поколения** состоит в более высокой по сравнению с предыдущими поколениями активности в отношении грамотрицательных бактерий. Основные препараты этой группы – *цефотаксим* и *цефтриаксон*, идентичны по своим антимикробным свойствам. Оба высокоактивны в отношении *Streptococcus spp.*, при этом значительная часть пневмококков, устойчивых к пенициллину и цефалоспоринам I–II поколений, сохраняет чувствительность к *цефотаксиму* и *цефтриаксону*. Эта же закономерность характерна и для БГСА. *Цефотаксим* и *цефтриаксон* действуют на *S. aureus*, кроме *MRSA* (слабее, чем препараты предыдущих поколений), менингококки, гонококки, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* обладают высокой природной активностью практически против всех представителей *Enterobacteriaceae*.

Два других представителя этого поколения *цефтазидим* и *цефоперазон* высоко активны в отношении *P. aeruginosa* и других неферментирующих бактерий, но существенно менее активны в отношении стрептококков (прежде всего *S. pneumoniae*).

Основной представитель **цефалоспоринов IV поколения** – *цефепим* – близок к препаратам III поколения, но он способен лучше и быстрее проникать через наружную клеточную стенку грамотрицательных бактерий, а также более устойчив к хромосомным β -лактамазам класса C. Поэтому *цефе-*

ним проявляет высокую активность в отношении *P. aeruginosa* и других неферментирующих бактерий. Кроме того, по сравнению с цефалоспоридами III поколения *цефепим* более активен в отношении стафилококков (кроме MRSA).

Единственный ингибиторзащищенный цефалоспирин – *цефоперазона сульбактам* (в Республике Беларусь зарегистрирован под торговой маркой «Стизон») значительно более активен, чем «незащищенный» *цефоперазон*, в отношении микроорганизмов, вырабатывающих β -лактамазы: стафилококков, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, большинства штаммов семейства *Enterobacteriaceae* и анаэробов, включая *V. fragilis*. Следует отметить, что *сульбактам* сам обладает антибактериальными свойствами в отношении *Acinetobacter spp.*

Побочные эффекты. Цефалоспорины способны вызвать следующие побочные эффекты.

► Аллергические реакции (перекрестные ко всем цефалоспоридам), причем у лиц с аллергией на пенициллины возрастает риск развития аллергических реакций на цефалоспорины I поколения. Поэтому при наличии в анамнезе аллергических реакций немедленного типа на пенициллины, цефалоспорины I поколения следует применять крайне осторожно. Препараты II–IV поколений в таких случаях более безопасны.

► Гастроинтестинальные реакции: боли в животе, тошнота, рвота, диарея, транзиторное повышение активности трансаминаз. При применении высоких доз *цефтриаксона* иногда наблюдается синдром сгущения желчи с развитием холестаза.

► Кандидоз полости рта и/или влагалища.

► Гематологические: лейкопения, нейтропения. При применении *цефоперазона* возможно нарушение синтеза протромбина, что может привести к гипокоагуляции и кровотечению.

Лекарственные взаимодействия. Антациды уменьшают всасывание пероральных цефалоспоринов в ЖКТ, поэтому необходимы интервалы между приемами этих препаратов не менее 2 ч.

При сочетании *цефоперазона* с антикоагулянтами и антиагрегантами возрастает риск кровотечений, наиболее часто из ЖКТ.

Н.В.!

При беременности цефалоспорины применяют без каких-либо ограничений. При использовании кормящими матерями возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсбилизация ребенка, кожная сыпь, кандидоз.

У новорожденных возможно увеличение времени полувыведения цефалоспоринов в связи с замедленной почечной экскрецией, поэтому кратность применения у них составляет 1–2 раза в сутки.

Цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с белками плазмы, поэтому его следует с осторожностью применять у новорожденных с гипербилирубинемией, особенно у недоношенных.

Учитывая, что большинство цефалоспоринов выводятся из организма почками (кроме *цефтриаксона* и *цефоперазона*), при почечной недостаточности требуется коррекция дозы (см. Приложения).

Значительная часть *цефоперазона* выводится с желчью, поэтому при тяжелой патологии печени его суточную дозу следует уменьшать на 1/2–1/3.

Дозировки наиболее часто применяемых в педиатрической практике цефалоспоринов приведены в Приложениях.

Карбапенемы. По сравнению с пенициллинами и цефалоспоринами, карбапенемы более устойчивы к β -лактамазам и обладают более широким спектром активности. В последние годы карбапенемы стали подразделять на две группы. К первой относят *эртапенем*, характеризующийся сравнительно низкой активностью в отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий. Препараты второй группы (*имипенем*, *меропенем*, *дорипенем*) активны и в отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий, в связи с чем их используют преимущественно при нозокомиальных инфекциях.

Механизм действия. Карбапенемы обладают бактерицидным действием, обусловленным нарушением образования клеточной стенки. По сравнению с другими β -лактамами, карбапенемы быстрее проникают через наружную мембрану грамотрицательных бактерий и, кроме того, оказывают выраженный постантибиотический эффект.

Спектр активности. К карбапенемам чувствительны стафилококки (кроме *MRSA*), стрептококки, (включая *S. pneumoniae*), гонококки, менингококки, представители семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *M. organii*, *Proteus spp.*), в том числе штаммы, резистентные к цефалоспорином III–IV поколений и ингибиторзащищенным пенициллинам. *Импинем*, *меропенем* и *дорипенем* активны против *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, но в процессе их применения отмечают нарастание резистентности к *P. aeruginosa*. При этом штаммы синегнойной палочки, которые приобрели устойчивость к *импинему*, одновременно могут сохранять чувствительность к *меропенему* и *дорипенему*, и наоборот.

Фармакокинетика. Карбапенемы применяют только парентерально. Они хорошо распределяются в организме, создавая терапевтические концентрации во многих тканях и секретах, при воспалении оболочек мозга проникают через гематоэнцефалический барьер, создавая концентрации в ликворе, равные 15–20% от уровня в плазме крови.

В связи с тем, что *импинем* инактивируется в почечных канальцах ферментом дегидропептидазой I и при этом не образуется терапевтических концентраций в моче, его используют в комбинации с селективным ингибитором дегидропептидазы I циластатином.

Побочные эффекты. Карбапенемы вызывают следующие побочные эффекты.

- ▶ Аллергические реакции (возможна перекрестная аллергия с пенициллинами).
- ▶ Флебит, тромбофлебит, локальная болезненность в месте введения.
- ▶ Глоссит, гиперсаливация, тошнота, рвота, в редких случаях – антибиотикоассоциированная диарея, псевдомембранозный колит.
- ▶ Головная боль, головокружение, тремор, судороги.
- ▶ Кандидоз слизистых оболочек

N.B.!

Применение у беременных женщин допускается лишь в тех случаях, когда возможная польза превышает потенциальный риск.

Применение у кормящих женщин нежелательно, за исключением случаев абсолютной необходимости.

У новорожденных время полувыведения *импинема* и *циластатина* выше, чем у взрослых (4,0–8,5 ч).

|| *Меропенем* и *эртапенем* не используют у детей до 3 месяцев. *Дорипенем* не разрешен к применению в педиатрии.

Дозировки применяемых в педиатрической практике карбапенемов приведены в Приложениях.

Монобактамы. Единственный представитель монобактамов (моноциклических β -лактамов) – *азтреонам* – имеет узкий антимикробный спектр, и его применяют для лечения инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными бактериями. В Республике Беларусь не зарегистрирован.

Спектр действия. Активен в отношении большинства представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.* и др.) и *P. aeruginosa*, устойчивых к цефалоспорином III–IV поколений, аминогликозидам и фторхинолонам.

Фармакокинетика. *Азтреонам* применяют только парентерально. Он распределяется во многие ткани и среды организма, проходит через гематоэнцефалический барьер при воспалении оболочек мозга, через плаценту, проникает в грудное молоко. Незначительно метаболизируется в печени, экскретируется преимущественно почками, на 60–75% выводится в неизменном виде. *Азтреонам* – препарат резерва для лечения инфекций различной локализации, вызванных аэробными грамотрицательными бактериями: нозокомиальной пневмонии, инфекций органов малого таза и брюшной полости, мочевых путей, кожи, мягких тканей, костей и суставов.

Азтреонам назначается в/в или в/м из расчета 30–50 мг/кг каждые 6–8 ч.

Побочные эффекты. *Азтреонам* вызывает следующие побочные эффекты.

► Боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.

► Желтуха, гепатит.

► Флебит при в/в введении, боль и отечность при в/м введении.

► Редкие аллергические реакции.

|| **N.B.!**

|| При беременности и лактации применять лишь в тех случаях, когда возможная польза превышает потенциальный риск.

У детей с нарушенной функцией почек экскреция *азтреонама* замедляется, поэтому необходимо уменьшение его дозы.

Гликопептиды. Представляют собой природные антибиотики, продуцируемые почвенными актиномицетами. К гликопептидам относят *ванкомицин* и *тейкопланин*. Основное значение гликопептиды имеют при лечении инфекций, вызванных полирезистентными грамположительными бактериями.

Механизм и спектр действия. Гликопептиды нарушают синтез клеточной стенки бактерий за счет связывания мономеров пептидогликана, оказывают медленное бактерицидное действие, в связи с чем клинический эффект развивается позднее, чем при применении β -лактамов.

Гликопептиды активны в отношении практически всех грамположительных аэробных и анаэробных микроорганизмов, включая стафилококки (в том числе *MRSA* и *MRSE*), стрептококки, пневмококки, энтерококки, листерии, коринебактерии, пептострептококки, пептококки, клостридии.

Фармакокинетика. Практически не всасываются в ЖКТ. Высокие концентрации создаются в плевральной, синовиальной и асцитической жидкости. Через гематоэнцефалический барьер проходят только при воспалении оболочек. Не метаболизируются, выводятся почками в неизмененном виде, поэтому при почечной недостаточности необходима коррекция дозы. Период полувыведения *ванкомицина* составляет 6–8 ч, *тейкопланина* – 40–70 ч. При нарушениях функций печени фармакокинетика гликопептидов существенно не изменяется.

Побочные эффекты. Гликопептиды вызывают следующие нежелательные реакции.

► Нефротоксичность (чаще при использовании *ванкомицина*) может проявляться обратимым снижением функций почек (повышение уровня креатинина и мочевины в крови).

► Нарушения со стороны центральной нервной системы: головокружение, головная боль.

► Местные реакции: боль, жжение, флебит в месте введения.

► Аллергические реакции.

N.B.!

При быстром в/в введении *ванкомицина* могут развиваться гипотензия, боли за грудиной, тахикардия, гиперемия лица и верхней половины туловища (синдром «красного человека»). Это связано с высвобождением гистамина из тучных клеток. Поэтому *ванкомицин* необходимо вводить медленно капельно (не менее 1 ч).

При беременности назначается только по жизненным показаниям. *Тейкопланин* при беременности противопоказан.

При нарушении функции почек рекомендуется контролировать диурез, уровень креатинина, мочевины сыворотки.

При нарушении слуха и вестибулярных расстройствах препарат следует применять с осторожностью.

Дозировки применяемых в педиатрической практике гликопептидов приведены в Приложениях.

Ситуационные задачи

Задача № 1. Больной Л., 7 лет, находится в стационаре по поводу острой неосложненной пневмонии с локализацией в средней доле правого легкого. Заболел остро 2 дня назад: появились озноб, повышение температуры тела до 39,9 °С. На следующий день – сухой кашель, тяжесть в правой половине грудной клетки. Температура оставалась в пределах 38–39,3 °С. В отделении с первого дня поступления назначен *пенициллин* по 100 000 ЕД/кг в/м через каждые 6 ч. На 3-й день лечения сохранялась повышенная температура до 38–39 °С, кашель с отделением слизисто-гнойной мокроты, выраженная слабость. В посеве мокроты обнаружен стафилококк, слабо чувствительный к пенициллину.

Согласны ли вы с таким назначением? Скорректируйте лечение, обоснуйте свое мнение.

Задача № 2. У двухмесячного ребенка появился учащенный до 8–10 раз в сутки жидкий, зловонный стул со слизью. Ребенок вялый, беспокойный, сосет неохотно, после кормлений – необильные срыгивания. Температура тела 38,2 °С. Заболевание расценено как острая кишечная ин-

фекция. После забора кала на бактериологическое исследование назначен *гентамицин* по 10 мг 2 раза в день в/м.

Оцените рациональность антибактериальной терапии, внесите предложения по ее коррекции

Задача № 3. У ребенка 5 лет (масса тела – 20 кг) на фоне полного здоровья повысилась температура тела до 39,5 °С, появился сухой непродуктивный кашель, одышка до 60 в минуту. Объективно при перкуссии справа ниже угла лопатки имеется укорочение перкуторного звука, там же при аускультации – ослабление дыхания. На рентгенограмме грудной клетки признаки полисегментарной (S_{8-10}) правосторонней пневмонии. В общем анализе крови: лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, СОЭ – 42 мм/ч.

Выберите рациональную тактику антибиотикотерапии, укажите дозы и режимы введения препаратов. Какими критериями Вы будете руководствоваться при оценке эффективности назначенного Вами лечения?

При подготовке к занятию выписать следующие рецепты ребенку 8 лет массой тела 35 кг:

- *бензилпенициллина натриевая соль* в/м;
- *бициллин-5* в/м;
- *ретарпен* в/м;
- *амоксициллин* внутрь;
- *амоксициллина клавуланат* внутрь;
- *амоксициллина клавуланат* в/в;
- *карбенициллина динатриевая соль* в/м;
- *ампициллина сульбактам* в/м;
- *тикарциллина клавуланат* в/в;
- *пиперациллина тазобактам* в/в;
- *цефалексин* внутрь;
- *цефуроксим* в/м;
- *цефуроксим* внутрь;
- *цефазолин* в/м;
- *цефтриаксон* в/м;
- *цефотаксим* в/м;
- *цефтазидим* в/в;
- *цефоперазон* в/в;
- *цефоперазона сульбактам* в/в;
- *цефепим* в/в;
- *имипенем* в/в;
- *меропенем* в/в;
- *ванкомицин* в/в.

Занятие № 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИМИКРОБНЫХ (ПРОДОЛЖЕНИЕ), ПРОТИВОВИРУСНЫХ, ПРОТИВОГРИБКОВЫХ, ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Основные вопросы

- ▶ Фармакодинамика, фармакокинетика.
- ▶ Спектр антимикробной активности.
- ▶ Принципы выбора (эмпирический и этиотропный), определение режима дозирования в зависимости от локализации инфекции и тяжести состояния пациента, функции почек.
 - ▶ Методы оценки эффективности и безопасности АБ.
 - ▶ Побочные эффекты АБ, их диагностика и профилактика.
 - ▶ Комбинации антимикробных ЛС, взаимодействия при назначении с препаратами других групп.
 - ▶ Классификация:
 - аминогликозидов;
 - макролидов;
 - нефторированных и фторированных хинолонов;
 - тетрациклинов (*доксциклин*);
 - линкозамидов;
 - оксазолидинонов;
 - хлорамфеникола;
 - полимиксинов;
 - липопептидов;
 - комбинированных препаратов сульфаниламидов (*ко-тримоксазол*);
 - нитроимидазолов;
 - нитрофуранов.
 - ▶ Противовирусные препараты, классификация. Механизм действия. Показания и противопоказания к назначению. Возможные побочные эффекты и их профилактика.
 - ▶ Противогрибковые препараты, классификация. Механизм действия. Показания и противопоказания к назначению. Возможные побочные эффекты и их профилактика.
 - ▶ Антигельминтные средства, классификация. Клинико-фармакологическая характеристика отдельных препаратов.

Показания и противопоказания к назначению. Возможные побочные эффекты и их профилактика. Принципы индивидуального выбора препарата и режима его дозирования.

► Противопротозойные средства. Классификация. Клинико-фармакологическая характеристика ЛС, применяемых для лечения лямблиоза, амебиаза, лейшманиоза, балантидиаза, токсоплазмоза. Показания и противопоказания к назначению. Возможные побочные эффекты и их профилактика. Принципы индивидуального выбора препарата и режима его дозирования.

Информационный блок

Аминогликозиды. Первый аминогликозид – *стрептомицин* – был получен в 1944 г.

Классификация

В настоящее время выделяют три поколения аминогликозидов: I поколение (*стрептомицин; неомицин; канамицин; мономицин*); II поколение (*гентамицин; тобрамицин; амикацин*); III поколение (*нетилмицин; изепамицин* – в Республике Беларусь не зарегистрирован).

Механизм действия. Аминогликозиды обладают как бактерицидным, так и бактериостатическим действием. Выраженность зависит от максимальной концентрации в сыворотке крови.

Спектр активности. Аминогликозиды II–III поколений активны в отношении микробов семейства *Enterobacteriaceae* (*E. Coli, Proteus spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Serratia spp.*), неферментирующих грамотрицательных бактерий (*P. aeruginosa, Acinetobacter spp.*), стафилококков.

Стрептомицин и *канамицин* действуют на *Mycobacterium tuberculosis*, в то время как *амикацин* более активен против *M. avium* и других атипичных микобактерий.

Несмотря на то, что аминогликозиды *in vitro* активны в отношении шигелл, сальмонелл, легионелл, гемофильной палочки, *in vivo* активность их сомнительна. Поэтому их не применяют при лечении инфекций, вызванных этими микроорганизмами.

Фармакокинетика. В желудочно-кишечном тракте аминогликозиды практически не всасываются, поэтому используются исключительно парентерально. Аминогликозиды распределяются во внеклеточной жидкости, включая сыворотку крови, лимфу, экссудат абсцессов, асцитическую, перикардальную, плевральную, синовиальную и перитонеальную жидкости. Высокие концентрации создаются в печени, легких, почках, низкие – в мокроте, бронхиальном секрете, желчи, грудном молоке. Они плохо проходят через гематоэнцефалический барьер (при воспалении оболочек проницаемость несколько увеличивается). Аминогликозиды не метаболизируются, выводятся почками в неизменном виде, создавая высокие концентрации в моче. Период полувыведения всех аминогликозидов у взрослых и детей в норме составляет 2–4 ч, у новорожденных – 5–8 ч. При почечной недостаточности период полувыведения может возрастать до 70 ч и более, поэтому при данной патологии они не применяются.

Показания к применению. Как правило, их назначают в сочетании с β -лактамами, гликопептидами или антианаэробными препаратами (например, с *метронидазолом*). Выбор аминогликозида для эмпирического лечения должен учитывать локальные данные о резистентности возбудителей.

Нетилмицин обладает меньшей токсичностью по сравнению с другими препаратами этой группы, поэтому его чаще применяют в педиатрической практике.

Побочные эффекты. Аминогликозиды вызывают следующие побочные эффекты.

► Классическая триада нежелательного действия аминогликозидов: нефротоксичность, ототоксичность и нервно-мышечная блокада.

► Нефротоксичность может проявляться полиурией или, наоборот, олигоурией, жаждой, повышением уровня креатинина крови, снижением его клиренса. Контроль: повторные анализы мочи, определение креатинина крови и расчет его клиренса каждые 3 дня (при снижении уровня последнего на 50% антибиотик отменяют).

► Ототоксичность: снижение слуха, шум, звон в ушах, нарушение координации движений, головокружение. Чаще наблюдается при использовании высоких доз, длитель-

ных курсах, одновременном назначении с другими ототоксичными препаратами.

▶ Нервно-мышечная блокада проявляется угнетением дыхания вплоть до полного паралича дыхательных мышц.

▶ Аллергические реакции встречаются редко.

Лекарственные взаимодействия. Нестероидные противовоспалительные препараты, нарушающие почечный кровоток, могут замедлять экскрецию аминогликозидов.

Усиление токсических эффектов при сочетании с другими нефро- и ототоксичными препаратами: *полимиксиными, амфотерицином В, этакриновой кислотой (урегитом), фуросемидом, ванкомицином.*

Усиление нервно-мышечной блокады при одновременном применении средств для ингаляционного наркоза, опиоидных анальгетиков, магния сульфата.

Н.В.!

Применение у беременных возможно только по жизненным показаниям, так как аминогликозиды проникают через плаценту и могут оказывать токсическое действие на плод.

У кормящих женщин следует применять с осторожностью, так как аминогликозиды проникают в грудное молоко, хотя и в низких концентрациях.

У недоношенных детей и новорожденных применять с осторожностью, так как период их полувыведения увеличен за счет сниженной функции почек, что может привести к накоплению и токсическому действию аминогликозидов.

С учетом того, что аминогликозиды из организма выводятся почками в неизменном виде, при почечной недостаточности необходимо корректировать дозу с учетом снижения клиренса креатинина, по возможности проводить терапевтический лекарственный мониторинг.

Дозировки наиболее часто применяемых в педиатрической практике аминогликозидов приведены в Приложениях.

Макролиды. Структурную основу макролидов составляет макроциклическое лактонное кольцо. В зависимости от числа атомов углерода в кольце макролиды подразделяют на 14-, 15-, 16-членные.

Классификация макролидов представлена в табл. 2.

Таблица 2. Классификация макролидов

Происхождение	14-членные	15-членные (азалиды)	16-членные
Природные	<i>Эритромицин</i> <i>Олеандомицин</i>		<i>Спирамицин</i> <i>Джозамицин</i> <i>Мидекамицин</i>
Полусинтетические	<i>Кларитромицин</i> <i>Рокситромицин</i>	<i>Азитромицин</i>	<i>Мидекамина</i> <i>ацетат</i> <i>Рокитамицин</i>

Механизм действия. Антимикробный эффект обусловлен нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки за счет связывания с каталитическим центром рибосомальной субъединицы 50S. Как правило, макролиды обладают бактериостатическим действием, но в ряде случаев (высокие концентрации, низкая микробная обсемененность) на БГСА, пневмококк, хеликобактер способны действовать бактерицидно. Многие макролиды оказывают также определенное противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Они способны регулировать такие функции нейтрофилов, как фагоцитоз, хемотаксис, киллинг; 14-членные макролиды ингибируют окислительный «взрыв», уменьшая образование агрессивных кислородных радикалов, способных повреждать не только бактериальные клетки, но и собственные ткани.

Спектр активности. К макролидам чувствительны БГСА, *S. pneumoniae*, *S. aureus* (кроме MRSA). В последние годы отмечено нарастание резистентности, но при этом 16-членные макролиды могут сохранять активность в отношении некоторых БГСА и пневмококков, устойчивых к 14- и 15-членным препаратам.

Макролиды действуют на возбудителей коклюша и дифтерии, моракселлы, легионеллы, кампилобактеры, листерии, спирохеты, хламидии, микоплазмы, уреоплазмы. Азитромицин превосходит другие макролиды по активности в отношении *H. influenzae*, а кларитромицин – в отношении *H. pylori* и атипичных микобактерий (*M. avium* и др.). Кларитромицин обладает активностью в отношении *H. influenzae* за счет образования активного метаболита 14-гидро-

ксикларитромицина, хотя и меньшей степени, чем *азитромицин*. *Спирамицин*, *рокситромицин* проявляют наиболее высокую активность в отношении некоторых простейших (*Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium spp.*).

Фармакокинетика. Всасывание макролидов в желудочно-кишечном тракте зависит от вида препарата, лекарственной формы и наличия пищи. Пища значительно уменьшает биодоступность *эритромицина*, в меньшей степени – *рокситромицина*, *азитромицина* и *мидекамицина* и практически не влияет на биодоступность *klarитромицина*, *джозамицина* и *спирамицина*. Биодоступность полусинтетического препарата *мидекамицина ацетата* несколько выше, чем природного мидекамицина.

Концентрации макролидов в сыворотке крови значительно ниже, чем в тканях: наиболее высокие сывороточные концентрации характерны для *рокситромицина*, самые низкие – для *азитромицина*. Это обусловлено различной степенью связывания с белками плазмы крови. Наибольшее связывание отмечают у *рокситромицина* (более 90%), наименьшее – у *джозамицина* (15%). Макролиды создают высокие концентрации в различных тканях и органах, способны проникать внутрь клеток и там создавать высокие внутриклеточные концентрации. Плохо проникают через гематоэнцефалический барьер (табл. 3).

Таблица 3. Фармакокинетические свойства макролидов (по Bergan N., 1995; Bergogne-Berezin E., 1996)

Препарат	Биодоступность, %	Связывание с белками, %	T 1/2, ч
<i>Эритромицин</i>	30–65	74	1,5–2,5
<i>Кларитромицин</i>	50–55	70	3–7
<i>Рокситромицин</i>	50	92	10–12
<i>Азитромицин</i>	37	23–50	35–55
<i>Джозамицин</i>	Нет данных	15	1,5–2,5
<i>Мидекамицин</i>	Нет данных	47	1,0–1,5
<i>Спирамицин</i>	10–60	18	6–12

Макролиды метаболизируются в печени при участии микросомальной системы цитохрома Р-450, метаболиты выводятся преимущественно с желчью. Почечная экскреция

составляет 5–10%. При почечной недостаточности коррекции дозы не требуется. При печеночной недостаточности возможно значительное удлинение периода полувыведения *эритромицина*, *рокситромицина*, *спирамицина*, *мидекамицина* и *джозамицина*.

Побочные эффекты. Макролиды вызывают следующие нежелательные реакции.

▶ Диспептический синдром: боль, тошнота, рвота, диарея – чаще при пероральном приеме *эритромицина* за счет его мотилинотропного действия.

▶ Транзиторное повышение активности трансаминаз, холестатический гепатит.

▶ Астенический синдром: головная боль, головокружение, шум в ушах.

▶ Проаритмогенный эффект: удлинение интервала Q–T на ЭКГ (*эритромицин*, *klarитромицин*).

▶ Флебиты и тромбфлебиты при в/в введении (в педиатрической практике необходимо вводить только в/в капельно).

▶ Аллергические реакции бывают очень редко.

Лекарственные взаимодействия. Большинство взаимодействий обусловлено угнетением цитохрома P-450 в печени. По степени родства к этой ферментной системе и, следовательно, вероятности взаимодействий, выделяют три группы макролидов:

● наименьшее родство (*спирамицин*, *джозамицин*, *мидекамицин*);

● умеренное родство (*klarитромицин*, *рокситромицин*, *азитромицин*);

● наибольшее родство (*эритромицин*).

Макролиды повышают концентрацию в крови *варфарина*, *теофиллина*, *карбамазепина*, препаратов вальпроевой кислоты, спорыньи, *циклоспорина*, ингибиторов H⁺/K⁺-АТФазы (*омепразол*), что повышает риск развития нежелательных реакций, свойственных перечисленным лекарственным средствам, и может потребовать коррекции режима их дозирования.

При сочетании со статинами возможно развитие рабдомиолиза.

Макролиды могут увеличивать биодоступность дигоксина при приеме внутрь за счет ослабления его инактивации кишечной микрофлорой.

Рифампицин усиливает метаболизм макролидов в печени и понижает их концентрацию в крови (не применять одновременно).

Макролиды не следует сочетать с линкозамидами и препаратами группы хлорамфеникола из-за сходного механизма бактериостатического действия (блокада синтеза белка на 50S-субъединице рибосом) и возможной конкуренции.

Дозировки наиболее часто применяемых в педиатрической практике макролидов приведены в Приложениях.

Кетолиды. Представляют собой новый подкласс полусинтетических 14-членных макролидных антибиотиков, в лактонном кольце которых присутствует кетонная группа. Единственный представитель кетолидов – *телитромицин* (*кетек*).

Механизм действия. *Телитромицин* связывается с 50S-субъединицей рибосомальной РНК микробной клетки и ингибирует синтез белка. Различия в участках связывания с 50S-субъединицей рибосомы у кетолидов и макролидов обуславливает отсутствие перекрестной резистентности микроорганизмов к препаратам этих двух групп.

Спектр активности. Активен в отношении *Streptococcus spp.* (включая полирезистентные штаммы), *S. aureus* (за исключением MRSA), *C. diphtheriae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Legionella spp.*

Фармакокинетика. Хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность составляет 57%, не зависит от приема пищи. Связывание с белками плазмы – 60–70%. Проникает в грудное молоко. На 70% метаболизируется в печени. Экскретируется преимущественно со стулом.

Телитромицин применяют как альтернативный препарат (например, при аллергии к пенициллинам и устойчивости к макролидам) при внебольничной пневмонии. Назначается внутрь с 12 лет в дозе 0,8 г 1 раз в сутки.

Побочные эффекты. Кетолиды вызывают следующие нежелательные реакции.

► Диспептический синдром: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, изменение вкуса.

► Повышение активности трансаминаз, холестаза.

► Нарушения со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, сонливость, бессонница, парестезии, тремор.

► Сердечно-сосудистые реакции: сердцебиение, аритмия, гипотензия, брадикардия.

Лекарственные взаимодействия. При сочетании со статинами увеличивается риск развития миопатий.

При сочетании с азолами (*итраконазол*, *кетоназол*) повышается концентрация последних в плазме крови.

Телитромицин увеличивает плазменные концентрации *дигоксина*, повышая тем самым риск развития гликозидной интоксикации.

При сочетании применении с *варфарином* необходим строгий контроль гемостазиограммы.

Рифампицин, *карбамазепин* снижают концентрацию *телитромицина* в плазме, ослабляя его эффект.

Н.В.!

Не применяется при беременности и лактации.

В педиатрической практике применяется только с 12 лет!

При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин доза уменьшается в 2 раза.

Возможно обострение миастении. Отмечены случаи развития острой дыхательной недостаточности у этой группы пациентов.

Хинолоны. Группа хинолонов подразделяется на две основные подгруппы, различающиеся по структуре, активности, фармакокинетике: нефторированные и фторированные.

Классификация

Согласно классификации R. Quintiliani (1999), хинолоны разделяют на четыре поколения.

► Нефторированные (I поколение): *налидиксовая кислота*, *оксолиновая кислота*, *типемидовая кислота*;

► Фторированные: II поколение (*ципрофлоксацин*, *офлоксацин*, *лемефлоксацин*, *норфлоксацин*, *пемфлоксацин*); III поколение (*левофлоксацин*, *спарфлоксацин*); IV поколение (*моксифлоксацин*, *гемифлоксацин*).

Нефторированные хинолоны активны преимущественно в отношении грамотрицательных микроорганизмов. Они создают терапевтические концентрации только в нижних отделах мочевыводящих путей и в ЖКТ. Фторхинолоны

характеризуются широким спектром антимикробного действия и хорошей фармакокинетикой, что позволяет применять их для лечения инфекций различной этиологии и локализации. Наличие у ряда препаратов лекарственных форм как для парентерального введения, так и для приема внутрь позволяет проводить терапию *step down*.

Механизм действия. Хинолоны обладают бактерицидным эффектом, ингибируя два жизненно важных фермента микробной клетки (ДНК-гиразу и топоизомеразу IV).

Спектр активности. Нефторированные хинолоны активны в отношении грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.* и др.), *Haemophilus spp.*, *Neisseria spp.* Фторированные хинолоны имеют значительно более широкий спектр. Они активны в отношении многих грамположительных аэробных бактерий (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*), большинства грамотрицательных бактерий: *E. coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, *Providencia spp.*, *Citrobacter spp.*, *M. morgani*, *Vibrio spp.*, *Haemophilus spp.*, *Neisseria spp.*, *Pasteurella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Legionella spp.*, *Brucella spp.*, *Listeria spp.*, *Yersinia spp.*, *Mycobacterium spp.*

Среди всех фторхинолонов клинически значимой активностью в отношении *P. aeruginosa* обладают *ципрофлоксацин* и *левофлоксацин* (менее активен по сравнению с *ципрофлоксацином*).

Фторхинолоны III и IV поколений высокоактивны в отношении пневмококков и стафилококков, поэтому их называют «респираторными». К фторхинолонам IV поколения чувствительны также анаэробы (кроме *C. difficile*).

Фармакокинетика. Хинолоны хорошо всасываются в ЖКТ.

Хинолоны I поколения не создают терапевтических концентраций в крови, органах и тканях. *Налидиксовая* и *оксолиновая кислоты* метаболизируются в печени, выводятся в виде активных и неактивных метаболитов. *Пипемидовая кислота* экскретируется практически в неизмененном виде.

Фторхинолоны создают высокие концентрации во многих органах, тканях и средах организма, проникают внутрь клеток. Исключение составляет *норфлоксацин*, наиболее высокие уровни которого отмечаются в кишечнике, моче-

выводящих путях и предстательной железе. *Ципрофлоксацин*, *офлоксацин*, *левофлоксацин* и *нефлоксацин* проходят через гематоэнцефалический барьер, достигая терапевтических концентраций в ликворе.

В печени в наибольшей степени метаболизируется *нефлоксацин*, в наименьшей (менее 5%) – *ломефлоксацин*, *офлоксацин*, *левофлоксацин*.

Большинство фторхинолонов выводятся преимущественно почками, поэтому при тяжелой почечной недостаточности необходима коррекция доз всех фторхинолонов.

Побочные эффекты. Фторхинолоны вызывают следующие нежелательные реакции.

► Диспептический синдром: боли в животе, изжога, снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея.

► Нарушения со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, снижение слуха, парестезии, тремор, редко – судороги.

► Фотосенсибилизация (*ломефлоксацин*, *спарфлоксацин*). При их использовании надо исключить пребывание на солнце.

► Нефторированные хинолоны могут приводить к аллергическим реакциям цитотоксического характера: лейкопении, тромбоцитопении, артралгии.

Дозировки применяемых в педиатрической практике хинолов приведены в Приложениях.

Линкозамиды. Группа включает природный антибиотик *линкомицин* и его полусинтетический аналог *клиндамицин*, обладающие узким спектром антимикробной активности.

Механизм и спектр действия. Линкозамиды обладают бактериостатическим эффектом, обусловленным ингибированием синтеза белка на 50S-субъединице рибосом. К ним чувствительны стафилококки (в том числе некоторые внебольничные штаммы *MRSA*), стрептококки, пневмококки и неспорообразующие анаэробы (включая большинство штаммов *B. fragilis*). *Клиндамицин* умеренно активен в отношении некоторых простейших: токсоплазм, пневмоцист, возбудителя тропической малярии (*Plasmodium falciparum*). У микрофлоры, особенно стафилококков, довольно быстро развивается резистентность к линкозамидам, перекрестная к обоим препаратам. Возможна перекрестная резистентность с макролидами.

Фармакокинетика. Линкозамиды хорошо всасываются в ЖКТ. Биодоступность *клиндамицина* значительно выше (90%), чем *линкомицина*, и не зависит от приема пищи.

Линкозамиды распределяются в большинстве тканей и сред организма, за исключением спинномозговой жидкости. Наиболее высокие концентрации отмечаются в бронхолегочном секрете, костной ткани, желчи. Проходят через плаценту и проникают в грудное молоко.

Метаболизируются в печени, выводятся преимущественно через кишечник. Почки экскретируют 10–30% принятой дозы. Период полувыведения *линкомицина* составляет 4–6 ч, *клиндамицина* – 2,5–3 ч. При тяжелой почечной недостаточности и тяжелой патологии печени период полувыведения обоих препаратов может значительно увеличиваться.

Побочные эффекты. Линкозамиды вызывают следующие нежелательные реакции.

- ▶ Диспептический синдром: боль в животе, диарея, тошнота, рвота, возможна ассоциированная с *C. difficile* диарея (псевдомембранозный колит).

- ▶ Гематологические: нейтропения, тромбоцитопения.

- ▶ При быстром в/в введении *клиндамицина* возможно развитие гипотензии вплоть до коллапса.

Дозировки применяемых в педиатрической практике линкозамидов приведены в Приложениях.

Оксазолидиноны. Единственный представитель оксазолидинонов – *линезолид* (*зивокс*) – используется для лечения инфекций, вызванных полирезистентными грамположительными микроорганизмами.

Механизм и спектр действия. *Линезолид* оказывает бактериостатический эффект за счет нарушения синтеза белка. К нему чувствительно подавляющее большинство как аэробных, так и анаэробных грамположительных бактерий: *Staphylococcus spp.* (включая *MRSA* и *MRSE*), *Enterococcus spp.* (включая ванкомицинорезистентные штаммы), *Streptococcus spp.* (включая полирезистентные *S. pneumoniae*), листерии, *Clostridium spp.*

Фармакокинетика. Препарат хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность составляет около 100% и не зависит от пищи. Создает высокие концентрации во многих органах, тканях и средах организма, проходит через гематоэнцефалический барьер. Метаболизируется в печени без

участия системы цитохрома Р-450. Выводится в основном почками, преимущественно в виде неактивных метаболитов. Период полувыведения – 4,5–5,5 ч. Не требуется коррекции при ХПН и патологии печени.

Побочные эффекты. Препарат вызывает следующие нежелательные реакции.

- ▶ Диспептический синдром, возможно извращение вкуса.
- ▶ Обратимая панцитопения.
- ▶ Холестатический гепатит (увеличение показателей билирубина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы).

Дозировка. Детям старше 5 лет – 10 мг/кг массы тела каждые 12 ч. Максимальная доза не должна превышать 600 мг каждые 12 ч.

В настоящее время в США проходит цикл клинических испытаний препарата II поколения – *торезолида фосфата*.

Хлорамфеникол. Представляет собой один из первых природных антибиотиков, полученный в конце 40-х гг. прошлого века. Применение данного препарата в настоящее время ограничено ввиду выраженной гематотоксичности.

Механизм и спектр действия. Обладает бактериостатическим эффектом, связанным с нарушением синтеза белка рибосомами. К препарату чувствительны пневмококки (кроме пенициллинорезистентных), менингококки, *H. influenzae*, *E. coli*, отдельные штаммы сальмонелл, шигелл, возбудители дифтерии, коклюша, сибирской язвы, бруцеллеза, чумы, спирохеты, риккетсии, актиномицеты, анаэробы (включая *B. fragilis*).

Фармакокинетика. Препарат хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность составляет 70–80%, не зависит от пищи. Высокие концентрации создаются в ткани мозга, бронхиальном секрете, плевральной и синовиальной жидкостях, низкие – в желчи. Хорошо проходит через гематоэнцефалический барьер и плаценту, проникает в грудное молоко. Метаболизируется в печени при участии цитохрома Р-450. Экскретируется почками преимущественно в неактивном состоянии, поэтому при почечной недостаточности коррекции дозы не требуется. При использовании глазных лекарственных форм (капли, линимент) происходит внутриглазное и частичное системное всасывание *хлорамфеникола*.

В педиатрии применяют (обычно в качестве препарата резерва) при бактериальном менингите, абсцессе мозга,

генерализованных формах сальмонеллезов, местно – при бактериальных инфекциях глаз.

Побочные эффекты. *Хлорамфеникол* вызывает следующие нежелательные реакции.

▶ Гематотоксичность: обратимая (тромбоцитопения, анемия, лейкопения) и необратимая (апластическая анемия, у детей может сочетаться с развитием миелобластного лейкоза).

▶ Нейротоксичность: спутанность сознания, головная боль, полинейропатии, неврит зрительного нерва с угрозой потери зрения.

▶ Диспептический синдром: боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея, глоссит, стоматит.

▶ У новорожденных вследствие незрелости ферментных систем печени *хлорамфеникол* может накапливаться в токсических концентрациях и вызывать «серый синдром», проявляющийся рвотой, вздутием живота, дыхательными расстройствами, коллапсом, гипотермией, ацидозом. Летальность – 40%.

Лекарственные взаимодействия. *Хлорамфеникол* ослабляет гемопоэтическую эффективность препаратов железа, фолиевой кислоты и цианокобаламина (витамин В₁₂).

При сочетании с цитостатиками повышается риск апластической анемии.

Хлорамфеникол нельзя сочетать с макролидами и линкозамидами ввиду фармакодинамического антагонизма.

Дозировка. 25–75 мг/кг массы тела в сутки, разделенные на 4 приема.

Полимиксины. Полимиксины (*полимиксин В*, *колистин*, *полимиксин М*) – природные АБ, открытые в 1947 г. Это циклические полипептиды, синтезируемые спорообразующей палочкой *Bacillus polymixa*. Имеют узкий спектр активности: используются как препараты резерва при инфекциях, вызванных полирезистентными штаммами грамотрицательных бактерий. Обладают высокой токсичностью.

Спектр активности. Основное клиническое значение имеет активность против *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, включая штаммы, резистентные к другим АБ. Природной устойчивостью обладают все виды *Proteus spp.*, грамотрицательные кокки и вся грамположительная флора.

Фармакокинетика. Полимиксины не всасываются в ЖКТ. При парентеральном введении *полимиксин В* плохо проникает через тканевые барьеры, не создает высоких концентраций в желчи, плевральной и синовиальной жидкостях, воспалительных экссудатах. Полимиксины не проходят через гематоэнцефалический барьер. Не метаболизируются, выводятся почками в неизмененном виде. *Полимиксин М* полностью выводится с фекалиями.

Полимиксин В применяют при синегнойной инфекции (в случае устойчивости к цефалоспорином, карбапенемам, аминогликозидам, фторхинолонам), тяжелых нозокомиальных грамотрицательных инфекциях, вызванных полирезистентными штаммами (кроме *Proteus spp.*).

Дозировка. 1,5–2,5 мг/кг · сут в 3–4 введения. Местно (в составе комбинированных лекарственных форм) при бактериальных инфекциях глаз, наружном отите. В Республике Беларусь лекарственные формы *полимиксина В* для парентерального введения не зарегистрированы.

Полимиксин М применяют для местного лечения синегнойной инфекции при инфицированных ранах, ожогах.

Побочные эффекты. Полимиксины вызывают следующие нежелательные реакции.

► **Нефротоксичность (10–18%):** возможно развитие острого тубулярного некроза, гематурии, протеинурии, цилиндрурии и олигоурии. Поэтому полимиксины нельзя назначать с другими нефротоксичными ЛС, при их применении обязателен контроль общего анализа мочи каждые 2–3 дня.

► **Нейротоксичность:** парестезии, головокружение, мышечная слабость, периферические полиневропатии, зрительные и слуховые расстройства.

► **Нервно-мышечная блокада** с угрозой развития паралича дыхательных мышц, поэтому их нельзя применять у больных с миастенией.

► **Диспептический синдром:** боль в животе, тошнота, рвота, диарея.

► При ингаляционном применении возможно развитие бронхоспазма (у 10%), фарингита, усиление кашля.

Липопептиды. Представляют собой новый класс АБ, единственный препарат которого *дантомицин* – природный антибиотик, обладающий узким спектром активности. Син-

тезирован в 1980 г., для клинического применения разрешен с 2003 г. Создан как альтернатива рутинным АБ по воздействию на мультиустойчивые штаммы грамположительных кокков.

Механизм действия. *Дантомицин* обладает зависимым от концентрации бактерицидным действием, механизм которого связан с быстрой деполяризацией мембраны клетки с последующим ингибированием синтеза ДНК, РНК и белка. *Дантомицин* обладает постантибиотическим эффектом.

К *дантомицину* чувствительны стафилококки, включая *MRSA*, *S. aureus*, устойчивый к *ванкомицину*, стрептококки, включая *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* (в том числе пенициллинорезистентные), энтерококки (*E. faecalis* и *E. faecium*, включая ванкомицинорезистентные), грамположительные палочки (*Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.*), некоторые анаэробы (пептострептококки, клостридии, включая *C. difficile*).

Фармакокинетика. Применяют только в/в. Имеет высокую степень сродства к белкам плазмы (90–95%). Незначительно метаболизируется в печени. Экскретируется в основном почками (78%), преимущественно в активной форме.

В настоящее время *дантомицин* используют при инфекциях кожи и мягких тканей, вызванных грамположительными микроорганизмами, бактериальном эндокардите.

Побочные эффекты. Препарат вызывает следующие нежелательные реакции.

► Боли в мышцах, мышечная слабость, сопряженные с повышением активности креатинфосфокиназы.

► Диспептический синдром: запор, тошнота, диарея, рвота, боли, метеоризм. Изменение активности печеночных ферментов.

► Нейротоксичность: головная боль, головокружение, бессонница, парестезии.

► Местные реакции: флебиты, тромбофлебиты.

► Гематологические: реакции панцитопении.

Дозировка. Внутривенно капельно из расчета 4–6 мг/кг · сут 1 раз.

Ко-тримоксазол. *Ко-тримоксазол* (*бисептол*, *бактрим*, *ориприм*, *гросептол*) – комбинированный препарат, состоящий из 5 частей *сульфаметоксазола* (*сульфанил-*

амид средней длительности действия) и 1 части *триметоприма*.

Механизм действия. *Ко-тримоксазол* оказывает бактерицидное действие, обусловленное двухэтапным влиянием на метаболизм фолиевой кислоты: *сульфаметоксазол* конкурентно замещает *парааминобензойную кислоту*, препятствуя образованию *дигидрофолиевой кислоты*, а *триметоприм* ингибирует фермент дигидрофолатредуктазу, нарушая синтез *тетрагидрофолиевой кислоты*.

Спектр активности. *Ко-тримоксазол* активен в отношении стафилококков (включая ряд *MRSA*), менингококков, *M. catarrhalis*, *Haemophilus spp.*, *E. coli*, многих видов *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Salmonella*, пневмоцист.

По данным Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (2009 г.) в России к *ко-тримоксазолу* резистентны более 40% штаммов *S. pneumoniae*, около 20% *E. coli* и *H. influenzae* и 100% шигелл. Природной устойчивостью обладают энтерококки, синегнойная палочка, анаэробы.

Фармакокинетика. *Ко-тримоксазол* хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность составляет 90–100%. Проникает через гематоэнцефалический барьер, особенно при воспалении оболочек. Компоненты препарата частично метаболизируются в печени, экскретируются преимущественно почками в неизменном виде, в небольшом количестве с желчью.

Ко-тримоксазол применяют при инфекциях ЖКТ (сальмонеллез, диарея путешественников), внебольничных инфекциях мочевых путей (острый цистит, пиелонефрит), пневмоцистной пневмонии.

Дозировка. Детям – 4–6 мг/кг · сут (по триметоприму) в 2 приема, при тяжелых инфекциях (включая пневмоцистную пневмонию) – 15–20 мг/кг · сут в 3–4 введения.

Побочные эффекты. Препарат вызывает следующие нежелательные реакции.

▶ Аллергические реакции, вплоть до синдромов Стивенса-Джонсона и Лайелла.

▶ Гематотоксичность: цитопении, апластическая анемия.

▶ Гепатотоксичность: токсическая дистрофия печени.

▶ Нейротоксичность: головная боль, головокружение, спутанность сознания.

▶ Нефротоксичность: тубулоинтерстициальный нефрит.

► Фотосенсибилизация (при длительном приеме, например для профилактики пневмоцистной пневмонии во время и после химиотерапии).

► Диспептический синдром.

► Гиперкалиемия, гипогликемия.

► Тромбофлебит (при в/в введении).

Нитроимидазолы. Родоначалник данного класса – метронидазол, применяющийся в клинической практике с 1960 г., затем появились *тинидазол*, *орнидазол*, *ниморазол*.

Механизм действия. Нитроимидазолы проявляют бактерицидный эффект в отношении тех микроорганизмов, ферментные системы которых способны переводить их в активные восстановленные формы. Последние нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке, ингибируют клеточное дыхание, оказывают прямое цитотоксическое действие.

Спектр активности. К нитроимидазолам чувствительны большинство анаэробов – бактероиды (включая *B. fragilis*), клостридии (включая *C. difficile*), *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *H. pylori*, *Gardnerella vaginalis*, простейшие (трихомонады, жiardия, амебы, балантидии).

Фармакокинетика. Нитроимидазолы хорошо всасываются в ЖКТ. Биодоступность составляет 80–90%, не зависит от приема пищи.

Нитроимидазолы проникают во многие ткани и биологические жидкости, проходят через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, попадают в грудное молоко, активно секретируются со слюной и желудочным соком.

Метаболизируются в печени при участии цитохрома Р-450, выводятся преимущественно с мочой. При почечной недостаточности коррекции дозы не требуется.

Побочные эффекты. Препараты вызывают следующие нежелательные реакции.

► Диспептический синдром: неприятный привкус во рту, боль в животе, тошнота, рвота, диарея.

► Нейротоксичность: головная боль, головокружение, нарушение координации движений, нарушения сознания, судороги.

► Гематотоксичность: лейкопения, нейтропения.

Лекарственные взаимодействия. Активность нитроимидазолов уменьшается при сочетании с индукторами цитохрома Р-450 (*фенobarбитал*, *рифампицин*).

За счет ингибирования цитохрома Р-450 нитроимидазолы могут нарушать метаболизм в печени *варфарина*, повышая тем самым его концентрацию в крови и усиливая эффект. В случае совместного применения обязателен строгий контроль МНО.

При сочетании с *карбамазепином* повышается риск нейротоксичности.

Н.В.!

Нитроимидазолы противопоказаны в I триместре беременности, во II и III триместрах допустимо применение по жизненным показаниям при отсутствии более безопасной альтернативы.

Дозировки наиболее часто применяемых в педиатрической практике нитроимидазолов приведены в Приложениях.

Нитрофураны. К классу нитрофуранов относятся *фурациллин*, *фурадонин*, *фурагин*, *фурамаг*, *нифуроксазид*, *фуразолидон*, *нифуратель*. По уровню антимикробной активности они уступают большинству антибиотиков, но могут действовать на некоторые антибиотикорезистентные штаммы. Различия их клинического применения определяются особенностями фармакокинетики отдельных препаратов.

Механизм действия. Захватывая кислород, нитрофураны нарушают процесс клеточного дыхания бактерий, ингибируют биосинтез нуклеиновых кислот. В зависимости от концентрации оказывают бактериостатический или бактерицидный эффект.

Спектр активности. К нитрофуранам чувствительны многие грамотрицательные (*E. coli*, *K. pneumoniae*, сальмонеллы, шигеллы) и грамположительные (стрептококки, стафилококки, энтерококки) аэробные бактерии. Кроме того, *фуразолидон* и *нифуратель* активны в отношении некоторых простейших (лямблии, трихомонады). К препаратам этой группы устойчивы *P. aeruginosa*, большинство штаммов *Proteus spp.*

Фармакокинетика. Нитрофураны хорошо и быстро всасываются в ЖКТ (кроме *нифуроксазида*). Не создают высоких концентраций в крови и тканях (в том числе в паренхиме почек), поскольку быстро выводятся из организма. *Фурадонин* и *фурагин* накапливаются в моче в высоких

концентрациях, *фуразолидон* – только 5% от принятой дозы, так как в значительной степени метаболизируется. Частично экскретируются с желчью и достигают высоких концентраций в просвете кишечника. *Нифуруксазид* не всасывается в кишечнике и полностью выводится со стулом.

Применяются для лечения инфекций нижних отделов мочевых путей, *нифуруксазид* и *нифуратель* – при инфекциях ЖКТ (острая инфекционная диарея, энтероколит), *фуразолидон* и *нифуратель* – при лямблиозе и трихомонозае (уступают по активности нитроимидазолам).

Побочные эффекты. Нитрофураны вызывают следующие нежелательные реакции.

- ▶ Диспептический синдром: тошнота, рвота, диарея.
- ▶ Гепатотоксичность: транзиторное повышение активности трансаминаз, холестаза, гепатит.
- ▶ Гематотоксичность: лейкопения, мегалобластная или гемолитическая анемия.
- ▶ Нейротоксичность: головокружение, головная боль, общая слабость, сонливость, периферические полиневропатии.

▶ Аллергические реакции.

Лекарственные взаимодействия. Хинолоны ослабляют эффект *фурадонина* и *фурагина*.

При сочетании нитрофуранов с *хлорамфениколом* увеличивается риск угнетения кроветворения.

N.B.!

При беременности противопоказаны!

Не применять новорожденным в связи с незрелостью ферментных систем, что сопряжено с риском гемолитической анемии.

Фурадонин и *фурагин* противопоказаны при почечной недостаточности, *фуразолидон* – при тяжелой патологии печени.

Дозировки наиболее часто применяемых в педиатрической практике нитрофуранов приведены в Приложениях.

Противовирусные препараты. Представляют собой соединения природного или синтетического происхождения, обладающие этиотропным действием и применяемые для

лечения и профилактики вирусных инфекций. Химиопрепараты избирательно подавляют репродукцию вирусов без нарушения жизнедеятельности клеток макроорганизма. Это определяет сложность получения высокоэффективных противовирусных химиопрепаратов, так как внутриклеточный этап размножения вирусов связан с метаболизмом клеток, в которых вирусы паразитируют.

Противовирусные препараты должны отвечать следующим требованиям:

- эффективно подавлять репродукцию вируса;
- обладать низкой токсичностью;
- не оказывать отрицательного влияния на иммунитет.

К основным недостаткам противовирусных препаратов относится узкий спектр действия и быстрое формирование резистентных вирусных штаммов.

Необходимо отметить, что противовирусные препараты в педиатрической практике применяют по строгим показаниям, что связано с их токсичностью, избирательностью действия в отношении характера инфекции (например, *ацикловир* эффективен при герпетическом энцефалите, менее активен при первичной инфекции и малоактивен при рецидивирующем течении герпеса).

Правила лечения вирусных инфекций.

- ▶ Использование оптимальных дозировок ЛС.
- ▶ Проведение полного курса терапии.
- ▶ Применение препарата в оптимальные сроки заболевания.
- ▶ Комбинированное применение противовирусных средств, обладающих различным механизмом действия.
- ▶ Необходимость минимизирования риска появления резистентных штаммов.

Препараты для лечения гриппа и ОРВИ.

Амантадин действует на раннюю стадию репликации вирусов, проникших в клетку. Применение препарата у детей старше 1 года не вызывает каких-либо функциональных нарушений, ограничивающих его использование. *Амантадин* в капсулах рекомендуется детям от 1 года до 9 лет по 1,5 мг/кг каждые 12 ч или по 3 мг/кг каждые 8 ч, детям от 9 до 12 лет – по 100 мг каждые 12 ч.

Римантадин блокирует места связывания вируса с поверхностью клеточной мембраны. С лечебной целью пре-

парат эффективен при раннем назначении в первые два дня заболевания. Элиминация препарата происходит путем почечной экскреции и биотрансформации в печени, поэтому у больных с нарушением этих функций повторные приемы препарата могут привести к кумуляции и сопровождаться возникновением нежелательных эффектов. Препарат ослабляет эффект антиконвульсантов и усиливает – стимуляторов ЦНС. Противогистаминные и антихолинергические ЛС повышают токсичность *римантадина*.

Предназначен для лечения гриппа А у детей старше трех лет: от 3 до 7 лет – 1,5 мг/кг · сут, 7–10 лет – 100 мг/сут, старше 10 лет – 150 мг/сут. Для профилактики во время эпидемии препарат используется в тех же дозах 1 раз в сутки в течение 10–14 дней. Возможно развитие побочных эффектов: сухости во рту, анорексии, тошноты, сонливости. Выпускается в таблетках по 0,05 г.

У детей в возрасте 1–3 года для этих целей используется *сироп альгирем* – новая лекарственная форма *римантадина* (в 1 мл сиропа 2 мг *римантадина альгината*). *Альгирем*, сохраняя противовирусную активность своего предшественника, малотоксичен и хорошо переносится. Подавление репродукции вируса гриппа сопровождается индукцией интерферона, что позволяет усилить химиотерапевтическое действие препарата. *Альгирем* проявляет активность в отношении вируса гриппа А и В. От 1 года до 3 лет назначается по 10 мл (20 мг), 3–7 лет – 15 мл (30 мг): в 1-й день – 3 раза, 2–3-й день – 2 раза, 4-й день – 1 раз. Для профилактики во время эпидемии препарат используется в тех же дозах 1 раз в сутки в течение 10–14 дней.

Арбидол ингибирует слияние липидной оболочки вирусов гриппа с мембранами эпителиальных клеток, препятствуя проникновению вирусов в клетку, обладает иммуностропным (стимулирует фагоцитоз и антителообразование) и антиоксидантным действием. Применяется в детской практике у детей старше 2 лет: 2–6 лет – по 0,05 г, 6–12 лет – по 0,1 г, старше 12 лет – по 0,2 г 4 раза в день на протяжении 3–5 дней. Для профилактики во время эпидемии препарат используется в тех же дозах 1 раз в сутки в течение 10–14 дней. Выпускается в таблетках по 0,05 г и капсулах по 0,1 г.

Интерфероны – важнейшая система естественного иммунитета, которая во многом определяет течение и исход

вирусных инфекций. Интерфероны относятся к цитокинам, представляют собой группу биологически активных белков, синтезируемых клетками в процессе иммунной реакции в ответ на воздействие стимулирующих агентов. На этапе вирусного инфицирования интерфероны локально обеспечивают внутриклеточную ингибицию репродукции вирусов, удаление инфицированного материала и защиту от возможного заражения. Функционирование системы интерферона представляется в виде цепной реакции, включающей индукцию (депрессия генов интерферона, транскрипция РНК), продукцию (синтез интерферонов λ -, β -, γ -), действие (защита окружающих клеток вновь образованным интерфероном), эффекты (антивирусный, иммуномодулирующий, противоопухолевый). Интерфероны являются важнейшими факторами естественного иммунитета, осуществляют распознавание и элиминацию чужеродной генетической информации. Прикрепляясь к клеточным рецепторам, интерферон индуцирует синтез вторичных мессенджеров, которые, в свою очередь, могут подавлять практически любой этап размножения вирусов (транскрипцию, трансляцию, сборку, выход вирионов потомства). Наиболее часто в детской практике применяются следующие препараты.

Интерферон-альфа (гриппферон, герпферон, интрон А) изменяет цитоскелет мембраны клетки и предотвращает адгезию и проникновение вируса в нее. При ОРВИ и гриппе для лечения назначается эндоназально детям 0–1 года по 1 капле (1000 МЕ) 5 раз в день, 1–3 лет – по 2 капли 3–4 раза в день, 3–14 лет – по 2 капли 4–5 раз в день на протяжении 5 дней. Для профилактики назначается возрастная доза 2 раза в день 5–7 дней. *Интерферон-альфа* в сочетании с витаминами Е и С входит в состав ректальных суппозиториев «*Виферон*». Детям назначается по 1 свече (150 тыс. МЕ) 2 раза в день 5 дней.

Для профилактики и лечения гриппа, в том числе и птичьего, применяется *интерферон-гамма (ингарон)*. Разрешен к применению у детей с 7 лет: для лечения – по 2 капли 5 раз в день в течение 5–7 дней, при сезонном повышении заболеваемости – по 2 капли после туалета носа 1 раз через день 10 дней.

Тилорон (амиксин) относится к индукторам позднего интерферона. Обладает противовирусным и иммуномодулирующим эффектами, ингибирует трансляцию вирусоспе-

цифических белков в инфицированных клетках, вследствие чего подавляется репродукция вируса. Применяется у детей старше 7 лет исключительно с лечебной целью: по 0,06 г 1 раз в сутки после еды на 1, 2, 4, 6-й дни лечения. Для неспецифической профилактики ОРВИ и гриппа в детской практике не используется. Выпускается в таблетках по 0,06 г и 0,125 г.

Осельтамивир (тамифлю, флустон) – противовирусный препарат, относящийся к классу ингибиторов нейраминидазы. При подавлении нейраминидазы вирус не в состоянии покинуть клетку и погибает. Препарат необходимо применять не позднее 2 сут от начала заболевания. Показанием к назначению препарата является верифицированный грипп типа А и В. У детей препарат разрешен с 12 лет (в США – с 1 года по жизненным показаниям): внутрь независимо от приема пищи из расчета 2–4 мг/кг · сут в 2 приема в течение 5 дней. Для профилактики: из расчета 1–2 мг/кг · сут в течение 7 дней после контакта с больным или во время эпидемии. Побочные действия: тошнота, рвота, диарея, боли в животе, головокружение, головная боль, кашель, нарушения сна, слабость, заложенность носа. Нельзя назначать препарат у больных ХПН при клиренсе креатинина менее 10 мл/мин. Выпускается в таблетках по 0,075 г и в порошке для приготовления суспензии для приема внутрь (в 1 мл 12 мг *осельтамивира*).

Занамивир (реленза) – еще один препарат из группы ингибиторов нейраминидазы. В педиатрической практике разрешен к применению с 5 лет: для лечения – по 2 ингаляции 2 раза в сутки в течение 5 дней, для профилактики – по 2 ингаляции 1 раз в сутки в течение 10 дней. Из побочных эффектов со стороны дыхательной системы возможен бронхоспазм, а также крапивница, отек гортани. Выпускается в виде ДПИ: в 1 дозе 5 мг препарата.

Рибавирин (копегус, рибавег) уменьшает внутриклеточный пул гуанозина трифосфата, понижая тем самым синтез нуклеиновых кислот вирусов. Специфический препарат для лечения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции: бронхолит и пневмония у детей раннего возраста, особенно недоношенных, на фоне тяжелого преморбидного фона (ВПС, иммунодефицит, бронхолегочная дисплазия, муковисцидоз, легочная гипертензия). Назначается из расчета 20 мг/кг · сут в виде аэрозоля через ингалятор СПАР-2

непрерывно 18 ч в сутки в кислородной палатке в течение 5–7 дней. Следует отметить, что *рибавирин* также используется в комплексной терапии хронического гепатита С (в сочетании с α -интерферонами).

Уже в течение нескольких лет в мире для профилактики РС-инфекции достаточно широко применяется *паливизумаб* (*синагис*), который представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG, взаимодействующие с эпитопом А антигена белка слияния (белок F) респираторно-синцитиального вируса (РСВ). Молекула *паливизумаба* состоит из человеческих (95%) и мышиных (5%) последовательностей. Препарат предназначен для в/м введения из расчета 15 мг/кг 1 раз в месяц в сезон максимальной заболеваемости.

Противогерпетические лекарственные средства. *Ацикловир* (*зовиракс, виролекс, медовир, герпевир*) под действием тимидинкиназы вируса простого герпеса и вируса герпес-зостер превращается в нуклеотид монофосфат. Затем под влиянием гуанилаткиназы – в дифосфат и далее под действием клеточных ферментов – в трифосфат. В таком виде *ацикловир* подавляет репликацию вирусной ДНК, встраиваясь в растущие цепи и блокируя их рост.

Ацикловир внутрь назначается при первичной герпесвирусной инфекции, при тяжелой форме ветряной оспы у подростков; парентерально – при диссеминированной форме ветряной оспы у детей с первичными иммунодефицитами, энцефалите. Местно препарат применяется в лечении кератитов, кожных проявлений герпетической инфекции. Следует помнить, что препарат повышает нефротоксичность аминогликозидов. Средняя терапевтическая доза равна 20 мг/кг, но не более 800 мг, разделенная на 4 приема в течение 5 дней. Парентерально детям 0–3 месяца *ацикловир* вводят из расчета 30–60 мг/кг · сут, 3 месяца – 12 лет – 25–40 мг/кг, 12–18 лет – 15–30 мг/кг каждые 8 ч в течение 5–10 дней в зависимости от тяжести состояния. Вводят препарат с постоянной скоростью в течение 1 ч. Выпускается в таблетках по 0,2 г и 0,4 г, порошках для приготовления раствора для в/в введения по 0,25 г и 0,5 г.

Валацикловир (*валтрекс*) представляет собой L-валериановый эфир *ацикловира*. По клинической эффективности на 25–40% превосходит *ацикловир*. Его применение в дозе

0,5 мг 2 раза в день эквивалентно приему *ацикловира* 5 раз в день в дозе 0,2 мг, позволяя сократить кратность приема с 5 до 1–2 раз в сутки. Разрешен к применению с 12 лет.

Фамцикловир (фамвир) близок по клинической эффективности к *валацикловиру*. Оба препарата имеют различия в тропности к ферментам герпес-вирусов, что образует потенциал их комбинирования при герпес-вирусной инфекции. Биодоступность составляет 77%, что выше, чем у *ацикловира* (22%) и *валацикловира* (57%). Резистентность к *валацикловиру* и *фамцикловиру* встречается крайне редко. Разрешен к применению с 12 лет по 0,25 г каждые 8 ч. У пациентов с иммунодефицитным состоянием дозы всех противовирусных препаратов удваиваются.

Противоцитомегаловирусные препараты.

Ганцикловир (цимевен), встраиваясь в ДНК вируса, конкурентно ингибирует ДНК-полимеразу и подавляет ее синтез. Вводится в/в капельно в течение 1–2 ч из расчета 5–10 мг/кг · сут на 2 введения. У детей используется только в том случае, если польза превышает потенциальный риск.

Валганцикловир (вальцит) – пролекарство, в организме превращается в *ганцикловир*. Принимается только внутрь: индукция терапии – по 0,9 г (две капсулы) каждые 12 ч в течение трех недель, поддерживающая терапия – по 0,9 г каждые 24 ч. Разрешен к применению с 12 лет.

В настоящее время для лечения врожденной ЦМВ-инфекции применяется анти-ЦМВ-иммуноглобулин (*цитотект*) в виде 10% раствора, который вводится в/в медленно из расчета 2 мл/кг · сут через день.

Сводная таблица дозировки применяемых в педиатрической практике противовирусных ЛС приведена в Приложениях.

Противогрибковые препараты. Существующие в настоящее время противогрибковые препараты системного действия подразделяются на четыре группы: полиеновые антибиотики, пиримидиновые производные, азолы и прочие препараты.

Механизм действия большинства противогрибковых препаратов связан с воздействием на основные ферменты, влияющие на процесс биосинтеза эргостерола – основного компонента мембраны клеток гриба. Как известно, синтез эргостерола проходит стадии: ацетилкоэнзим А – сквален – ланостерин – эргостерол.

Полиеновые антибиотики воздействуют непосредственно на эргостерол. Азолы воздействуют на этапе перехода ланостерина в эргостерол и жирные кислоты, что ведет к нарушению проницаемости клеточной стенки гриба, накоплению азольного препарата в клетке, изменению текучести мембран растущей клетки, усилению фагоцитоза и в итоге – к прекращению роста клетки гриба. Аллиламины отличает высокоспецифичное подавляющее влияние на фермент скваленэпоксидазу, которая катализирует один из этапов синтеза эргостерола клетками гриба, т.е. аллиламины подавляют синтез стерина в грибной клетке на ранней стадии. Морфолины ингибируют два фермента, специфичных для процесса биосинтеза стерина в грибной клетке. Результатом действия морфолинов на ферменты, регулирующие биосинтез эргостерола, является истощение его содержания в клеточной мембране и накопление игностерола, что изменяет проницаемость мембраны и неблагоприятно влияет на процессы метаболизма в клетке гриба.

Препараты имеют разную биодоступность. Максимальной обладают *флуконазол* и *флуцитозин* (более 80%), чуть меньшей – *кетоконазол* и *итраконазол* (70–75%). Плохо всасывается *миконазол* (25%) и практически не всасываются из ЖКТ *амфотерицин В*, *нистатин* и *натамицин*. Поскольку последние два препарата выпускаются только в форме для приема внутрь, их применяют лишь для лечения и профилактики кандидоза ЖКТ.

Оценка проникновения через гематоэнцефалический барьер играет большую роль при лечении грибкового поражения ЦНС. Достаточная концентрация в ликворе (75–80%) создается при использовании только двух препаратов – *флуконазола* и *флуцитозина*. Концентрация в ликворе *кетоконазола* и *миконазола* составляет около 10%, а *амфотерицина В* – всего 2–4%. В связи с этим *амфотерицин В* и *миконазол* вводят не только в/в, но и интратекально во время пункции.

Классификация противогрибковых препаратов

► Антибиотики:

- полиеновые антибиотики (*амфотерицин В*; *амбизом* (липосомальная форма *амфотерицина В*); *микогептин*; *нистатин*; *леворин*; *натамицин*; *гризеофульвин*).

- ▶ Препараты группы азолов:
 - производные *имидазола*: I поколение (*бифоназол*, *клотримазол*, *миконазол*, *амиказол*, *изоконазол*); II поколение (*эконазол*, *тиоконазол*, *бутоконазол*); III поколение (*оксиконазол*, *сульконазол*);
 - производные *триазола* (*флуконазол*, *итраконазол*, *вориконазол*).
- ▶ Пиримидиновые производные (*флуцитозин*).
- ▶ Аллиламины (*тербинафин*, *нафтифин*).
- ▶ Прочие (*метиленовый синий*, *препараты йода*, *натрия тетраборат (бура)*, *фукорцин раствор (жидкость Кастеллани)*).
- ▶ Комбинированные препараты: *тимафукорт (натамицин + неомицина сульфат + гидрокортизон)*, *тридерм (бетаметазона дипропионат + гентамицин + клотримазол)*.

Побочные эффекты. Лечение противогрибковыми препаратами может сопровождаться побочными эффектами. Некоторые из них исчезают самостоятельно, а другие требуют проведения профилактических мероприятий или даже отмены препарата. *Нистатин* малотоксичен, но иногда при повышенной чувствительности к антибиотику возможно появление тошноты, рвоты, учащение стула.

Побочные действия при применении *тимафуцина* редки и немногочисленны: тошнота и диарея исчезают, как правило, самостоятельно и не требуют отмены терапии. *Амфотерицин В* отличается высокой токсичностью. На фоне применения даже обычных терапевтических доз у больных отмечаются озноб, лихорадка, головная боль, тошнота, иногда рвота, мышечные боли, судороги, падение артериального давления, кишечные кровотечения, загрудинные боли. *Амфотерицин В* обладает гепатотоксичностью (транзиторное повышение уровня трансаминаз и щелочной фосфатазы), миелотоксичностью (гемолиз, анемия и тромбоцитопения), нефротоксичностью (развитие интерстициального нефрита, тубулярного ацидоза и повышение уровня мочевины, остаточного азота и креатинина сыворотки крови). Гипокалиемия может быть выраженной и приводить к нарушению функции миокарда. При использовании *амбизома* побочные эффекты наблюдаются значительно реже и выражены в меньшей степени, чем при использовании *амфотерицина В*.

При приеме *кетоназола* возможно появление многочисленных побочных эффектов, особенно при длительном

его применении. Это желудочно-кишечные расстройства (тошнота, срыгивания, рвота и диарея), нарушения функции печени (вплоть до развития токсического гепатита), эндокринные изменения (блокада синтеза тестостерона и кортизола, гинекомастия).

Таким образом, учитывая возможность возникновения побочных эффектов, следует до и во время лечения антимикотиками, применяемыми внутрь или парентерально, проводить следующие лабораторные исследования: общий анализ крови, биохимический анализ (трансаминазы, щелочная фосфатаза, альбумин, билирубин).

Дозировки наиболее часто применяемых в педиатрической практике антимикотиков приведены в Приложениях.

Спектр действия и фармакокинетика антифунгальных препаратов представлены в табл. 4.

Таблица 4. Спектр действия и некоторые фармакокинетические параметры антифунгальных средств

Препарат	Возбудители, чувствительные к препарату	Биодоступность	Проникновение через ГЭБ
<i>Нистатин</i>	Дрожжевые грибы (особенно <i>Candida albicans</i>)	0–2%	Не проникает
<i>Натамицин</i>	Дрожжевые грибы (особенно <i>Candida albicans</i>)	0–2%	Не проникает
<i>Амфотерицин В</i>	Практически все возбудители глубоких микозов: <ul style="list-style-type: none"> • диморфные грибы (<i>Blastomyces</i>, <i>Histoplasma</i>, <i>Coccidioides</i>); • плесневые грибы (<i>Aspergillus</i>); • дрожжеподобные грибы (<i>Candida</i>, <i>Cryptococcus</i>) 	0–2%	2–4%
<i>Флуцитозин</i>	Дрожжеподобные грибы (<i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i>)	Более 80%	75–80%
<i>Кетоконазол</i>	Возбудители дерматомикозов (<i>Trychophyton</i> , <i>Microsporium</i> , <i>Epidermophyton</i>) Дрожжеподобные грибы (<i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i>)	70–75%	10%
<i>Миконазол</i>	Спектр кетоконазола + плесневые грибы (<i>Aspergillus</i>)	25%	10%

Препарат	Возбудители, чувствительные к препарату	Биодоступность	Проникновение через ГЭБ
<i>Флуконазол</i>	Дрожжеподобные грибы (<i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i>) Возбудители дерматомикозов (<i>Trichophyton</i> , <i>Microsporum</i> , <i>Epidermophyton</i>) Диморфные грибы (<i>Blastomyces</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Coccidioides</i>)	Более 80%	75–80%
<i>Итраконазол</i>	Спектр кетоконазола + плесневые грибы (<i>Aspergillus</i>)	70–75%	Не проникает
<i>Тербинафин</i>	Возбудители дерматомикозов (<i>Trichophyton</i> , <i>Microsporum</i> , <i>Epidermophyton</i>) Дрожжеподобные грибы (<i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i>)	70–75%	Не проникает

Антигельминтные средства. В настоящее время различают антигельминтные ЛС, применяемые для уничтожения: кишечных нематодозов, цестодозов, внекишечных трематодозов.

Препараты для борьбы с нематодозами. Нематоды – круглые черви, к которым относятся острицы, аскариды, власоглав, угрица кишечная (стронгилоидоз), анкилостом, некатор, токсокара, трихинелла, трихостронгилида, капиллярия, вухерерия, бругия, лоа-лоа, онхоцерка.

Фармакодинамика. Все противонематодозные ЛС являются цианиновыми красителями, они нарушают тканевое дыхание гельминта, уменьшают образование АТФ в тканях и поэтому вызывают необратимый паралич их мускулатуры. При назначении противонематодозных ЛС не требуется одновременного применения слабительных (если у пациента нет запоров). Клиническая картина при всех нематодозах практически одинакова (нарушение функций ЖКТ, аллергические реакции, анемия), поэтому выбор ЛС должен основываться на данных копроовоскопии. Для борьбы с нематодозами в педиатрической практике чаще всего применяют следующие препараты.

Пирантел (комбантрин, гельминтокс) оказывает стимулирующее влияние на Н-холинорецепторы ганглионарных

синапсов гельминтов, приводящее к спастическому параличу и последующему изгнанию их из организма. Наиболее эффективен при энтеробиозе, аскаридозе, некаторозе, анкилостомидозе.

Препарат нерастворим в воде, из кишечника практически не всасывается. Не имеет вкуса, устойчив к действию влаги, света и температур.

Побочные действия. Детьми переносится обычно хорошо, но в отдельных случаях могут развиваться тошнота, рвота, понос, боли в животе, транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз, головная боль, головокружение, нарушения сна.

Противопоказания. Беременность, болезни печени. Осторожно назначать детям в возрасте до 2 лет.

Форма выпуска. Таблетки, таблетки жевательные по 0,25 г и 0,125 г; суспензия для приема внутрь: в 5 мл – 250 мг.

Дозировка. Для лечения энтеробиоза назначается из расчета 10 мг/кг массы тела в сутки однократно во время или после еды, при аскаридозе, некаторозе, анкилостомидозе – в той же дозе в течение 3 дней.

Мебендазол (вермокс, вормин, вермакар) избирательно действует на цитоплазматические микротрубулы гельминтов, угнетает поглощение глюкозы и аденозинтрифосфата, которые необходимы для выживания паразитов. Активен в отношении как половозрелых, так и незрелых стадий гельминтов. Практически не всасывается при приеме внутрь. Сопутствующие нарушения функционального состояния печени и почек не требуют коррекции дозы. Почти полностью выделяется с фекалиями и в небольших количествах с мочой. Высокоэффективен при энтеробиозе, аскаридозе, анкилостомидозе, капилляриазе, трихостронгилоидозе, трихоцефалезе.

Побочные действия. Обычно переносится хорошо, боли в животе, жидкий стул отмечаются примерно в 2% случаев.

Противопоказания. I триместр беременности.

Форма выпуска. Таблетки по 0,1 г.

Дозировка. Для лечения энтеробиоза препарат назначается однократно во время еды детям до 3 лет в дозе 0,025 г, 3–6 лет – 0,05 г, старше 6 лет – 0,1 г. Для лечения других вышеуказанных инвазий препарат назначается детям

с 2 лет по 1 таблетке 1 раз в сутки – 3 дня, при необходимости лечение можно повторить через 2 и 4 недели.

Медамин по химическому строению и спектру антигельминтного действия близок к *мебендазолу*.

Побочные действия. Тошнота, слабость.

Противопоказания. Беременность.

Форма выпуска. Таблетки по 0,3 г.

Дозировка. Для лечения энтеробиоза назначается по 10 мг/кг массы тела в сутки в 2–3 приема (возможен и одномоментный прием) после еды, таблетки рекомендуется разжевывать и запить водой.

Альбендазол (немозол, гелмадол) по химическому строению и спектру антигельминтного действия близок к *мебендазолу*. Высокоэффективное ЛС при многих глистных инвазиях.

Побочные действия, противопоказания. См. *мебендазол*.

Форма выпуска. Таблетки по 0,2 г.

Дозировка. Для лечения энтеробиоза, аскаридоза, трихоцефалеза у детей с 2 лет – по 15 мг/кг однократно, но не более 0,4 г (2 таблетки) в сутки; при анкилостомидозе, трихинеллезе – по 0,2 г (1 таблетка) 2 раза в день в течение 3 дней; при стронгилоидозе, токсокарозе, некаторозе – по 1 таблетке 3 раза в день в течение 5–10 дней; при капилляриозе – по 1 таблетке 2 раза в день в течение 20 дней.

Левамизол (декарис) – высокоэффективное ЛС при аскаридозе, анкилостомидозе, трихоцефалезе, трихостронгилоидозе, некаторозе.

Побочные действия. Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, понос, метеоризм, боли в животе, которые проходят самостоятельно и не требуют отмены препарата.

Противопоказания. Беременность.

Форма выпуска. Таблетки по 0,05 г; 0,15 г.

Дозировка. Однократно после ужина перед сном из расчета 2,5 мг/кг, детям старше 12 лет – по 0,15 г.

Пиперазин показан в основном для лечения аскаридоза, реже – энтеробиоза. В настоящее время в связи с наличием современных противоглистных ЛС с высокой комплаентностью применяется нечасто.

Побочные действия. Тошнота, боль в животе, головная боль.

Противопоказания. Органические заболевания ЦНС.
Форма выпуска. Таблетки по 0,2 г; 0,5 г.

Дозировка. При аскаридозе препарат назначается в течение 2 дней подряд 2 раза в сутки за 1 ч или через 1 ч после еды в разовой дозе: до 1 года – 0,2 г, 2–3 года – 0,3 г, 4–5 лет – 0,5 г, 6–8 лет – 0,75 г, 9–12 лет – 1,0 г, старше 12 лет – 1,5 г. При энтеробиозе препарат назначается в тех же дозах, но в течение 5 дней. При необходимости курс лечения можно повторить через 7 дней.

N.B.!

Непременными условиями успешной дегельминтизации больных энтеробиозом являются одновременное лечение всех членов семьи (коллектива) и строгое соблюдение гигиенического режима для исключения реинвазии.

Препараты для борьбы с цестодолами. Цестоды – плоские членистые черви, к которым относятся лентец широкий, карликовый цепень, свиной цепень, бычий цепень, эхинококк.

Фармакодинамика. Противоцестодозные ЛС вызывают временный паралич мускулатуры присосок и крючьев гельминта. Клиническая картина цестодозов малосимптомна (нарушение функций ЖКТ, аллергические реакции, редко пернициозная анемия), поэтому выбор ЛС должен основываться на данных копроовоскопии. Для борьбы с нематодозами в педиатрической практике чаще всего применяют следующие препараты.

Никлозамид (фенасал, йомезан, кофартен, цестоцид) применяется для лечения тениаринхоза (инвазия бычьим цепнем), дифиллоботриоза (инвазия широким лентецом), гименолепидоза (инвазия карликовым цепнем). При тениозе (инвазия свиным цепнем) применение *фенасала* противопоказано, так как препарат обладает теницидным, а не овоцидным действием, и в дальнейшем может развиться опасный для жизни цистицеркоз мозга и глаз.

Побочные действия. При монотерапии отсутствуют.

Противопоказания. Беременность, лактация.

Форма выпуска. Порошок по 1,0 г, по 6 порошков в упаковке.

Дозировка. Лечение ведется под пристальным наблюдением врача! В день лечения пациент должен находиться на легкой диете, так как жирная и мясная пища усиливает всасывание препарата из кишечника, тем самым снижая его эффективность. Препарат назначается однократно вечером через 3 ч после легкого ужина детям до 5 лет – 0,5 г, 5–9 лет – 1,0 г, 10–12 лет – 1,5 г, старше 12 лет – 2,0 г. Сразу же пациент принимает 2,0 г *гидрокарбоната натрия* (сода), оба препарата следует запить водой. *Слабительное при монотерапии фенасалом не принимается!* Показателем излечения при тениаринхозе является отсутствие выделения члеников цепня в течение 3 месяцев, при дифиллоботриозе – отсутствие яиц в кале.

Филиксан – сухой экстракт из корневища мужского папоротника, желто-коричневый порошок, без запаха и вкуса. Показан при тениаринхозе, тениозе, дифиллоботриозе.

Побочные действия. Связаны с местнораздражающим действием на ЖКТ и токсическим влиянием на сердечно-сосудистую, центральную нервную системы, что проявляется диспептическими явлениями, головокружением, гиперкинезами, нарушением зрения, артериальной гипотензией, острой сердечной недостаточностью. Для уменьшения этих явлений после дачи препарата *обязателен прием солевого слабительного* (уменьшение всасывания *филиксана* в кишечнике), обильное теплое питье или в/в введение *глюкозы* или *хлорида натрия*.

Противопоказания. Хроническая сердечная недостаточность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, болезни почек и печени в стадии декомпенсации, анемия, активные формы туберкулеза, беременность, лактация.

Форма выпуска. Таблетки по 0,5 г.

Дозировка. Лечение ведется под пристальным наблюдением врача! *Филиксан* назначается однократно детям 2–5 лет по 1–2,5 г (2–5 таблеток), 6–10 лет – по 3–4 (6–8 таблеток), 11–15 лет – по 5–6 г (10–12 таблеток).

Празиквантель (азинокс, цестокс, дронцит) – высокоэффективное ЛС при многих видах цестодозов, кроме эхинококкоза и альвеококкоза. Для препарата характерны два основных эффекта в отношении чувствительных гельминтов. В низких дозах он вызывает повышение мышечной

активности, сменяющееся сокращением мускулатуры и спастическим параличом. В более высоких дозах он вызывает повреждение тегумента (наружный покров плоских червей).

Побочные действия. Диспептические явления, транзиторное повышение печеночных трансаминаз, головная боль, головокружение, сонливость, миалгии, лихорадка.

Противопоказания. Беременность, лактация (при необходимости приема препарата лактация должна быть прервана не менее чем на 3–4 сут), возраст до 4 лет, печеночная недостаточность, цистицеркоз глаз и печени.

Форма выпуска. Таблетки по 0,15; 0,5; 0,6 г.

Дозировка. *Лечение ведется под пристальным наблюдением врача!* Назначается *празиквантель* 1–2 дня по 25 мг/кг 3 раза или 30–40 мг/кг 2 раза в сутки.

Для лечения эхинококкоза, альвеококкоза, цистицеркоза у детей с 2 лет может применяться *альбендазол* по 0,2 г (1 таблетка) 2 раза в день в течение 1–5 месяцев. Как альтернатива при непереносимости *альбендазола* возможно назначение при этих инвазиях *мебендазола* в стандартной дозировке, но длительно на протяжении 1–3 месяцев.

Препараты для борьбы с трематодозами.

Трематоды – плоские нечленистые черви: кошачья двуустка (описторхис), китайская двуустка (клонорхис), печеночная двуустка (фасциола), шистосомы (кишечная, мочеполовая, японская).

Фармакодинамика. Противотрематодозные ЛС вызывают необратимый паралич мускулатуры присосок гельминтов. Следует помнить, что препараты не влияют на незрелых паразитов, поэтому существует опасность реинвазии. В клинике превалируют симптомы поражения печени и поджелудочной железы.

Выбор ЛС основывается на данных копроовоскопии. Препараты для лечения трематодозов очень специфичны, но возможно назначение *празиквантеля* (кроме фасциолеза) в дозе 25 мг/кг · сут, разделенной на 3 приема, в течение 1–2 дней.

Хлоксил влияет на все виды трематодозов.

Побочные действия. Гепатомегалия, боли в правом подреберье, протеинурия, кардиалгии, эозинофилия, аллергическая сыпь.

Противопоказания. Беременность, лактация, болезни миокарда, болезни печени, не связанные с гельминтозами, возраст до 8 лет.

Форма выпуска. Порошок для приготовления суспензии для перорального приема.

Дозировка. Препарат назначается по 0,06 г/кг · сут за 3 приема через 1 ч после еды, растворенный в 1/2 стакана молока, на протяжении 5 дней. Повторный курс можно провести не ранее, чем через 4–6 месяцев. *Слабительные ЛС после приема препарата назначать не требуется! Лечение ведется под пристальным наблюдением врача!*

Российские педиатры (Г.В. Римарчук и др., 2009) предлагают лечение паразитозов проводить в несколько этапов с учетом имеющейся у ребенка патологии пищеварительного тракта (например, дисбактериоз, ферментопатия, функциональные заболевания органов пищеварения).

- ▶ I этап – антигельминтный препарат.
- ▶ II этап – курс энтеросорбентов (*смекта, полифепан, энтеросгель, белый и черный уголь*) – 5 дней.
- ▶ III этап – ферментные препараты – 7–14 дней.
- ▶ IV этап: биопрепараты – 7–21 день.
- ▶ V этап: витаминно-минеральные комплексы – до 1 месяца.

Противопроtoзойные средства. Препараты для лечения лямблиоза. Лямблии – одноклеточные простейшие жгутиковые паразиты, живущие в проксимальных отделах тонкой кишки. Источники инфекции – человек, некоторые домашние и дикие животные. Механизм передачи – фекально-оральный, пути распространения – водный, пищевой, контактно-бытовой. Цисты лямблий проходят через желудок и проникают в двенадцатиперстную кишку, где каждая из них образует две вегетативные формы. Вследствие их жизнедеятельности происходят морфологические изменения в слизистой оболочке: уплощение ворсинок, гипертрофия крипт, уплотнение мононуклеарного инфильтрата в подслизистом слое, что ведет к развитию синдрома мальабсорбции и избыточного микробного роста. В острой фазе у ребенка отмечается обильный водянистый пенистый стул, рвота, вздутие живота, возможны краснухоподобные высыпания. В хронической фазе отмечается упорное течение атопического дерматита, зачастую сопро-

вождающееся синдромом полимикронутриентной недостаточности и хронической интоксикацией.

Обследование на лямблиоз проводится:

- при наличии заболеваний пищеварительного тракта с тенденцией к хроническому течению с частыми, но умеренно выраженными обострениями;

- стойкой эозинофилии в крови;

- торпидном к общепринятой терапии аллергическом синдроме;

- гепатомегалии неясного генеза.

Дозировка. *Орнидазол* (подробнее см. *нитроимидазолы*) – по 25–30 мг/кг, если масса тела более 35 кг – 1 г 1 раз в сутки в течение 5 дней, в первый день – 1/2 дозы.

Метронидазол (подробнее о препарате см. *нитроимидазолы*) – из расчета 10–15 мг/кг в 2 приема в течение 7 дней.

Нифуратель (макмирор) – из расчета 15–20 мг/кг в 2 приема в течение 7 дней (подробнее о препарате см. *нитрофураны*).

Альбендазол (немозол) – из расчета 15 мг/кг однократно в сутки 5–7 дней детям старше 2 лет.

Препараты для лечения амебиаза. Возбудитель амебной дизентерии *Entamoeba histolytica* существует в двух формах: вегетативной и цистной. Переходу вегетативной формы в цистную способствуют анаэробы (клубоцидии). Затем происходит экцистация цист и появление кишечных вегетативных форм (*forma minuta*), которые обитают в просвете кишечника человека как безвредные комменсалы. Такое состояние называется «бессимптомный амебиаз». Амеба питается органическими остатками бактериального происхождения, а не тканями хозяина. Под влиянием аэробных бактерий (кишечная палочка) амеба становится патогенной, при этом вегетативная форма растет, выделяет протеолитический фермент и превращается в тканевую или инвазивную форму (*forma magna*), которая уже является гематофагом. Такое состояние называется *инвазионный амебиаз*, или *амебная дизентерия*. Как осложнение амебной дизентерии может развиваться внекишечный амебиаз, чаще всего поражаются печень и легкие.

Выбор препарата зависит от формы заболевания.

► При бессимптомном амебиазе, подтвержденном лабораторно, применяются:

- нефторированные хинолоны (*энтеросептол, мексаформ, интестопан*);
- антибиотики (тетрациклины, *мономицин*);
- препараты разной химической структуры (*дилоксанид*).
- ▶ При кишечном амебиазе применяются:
 - препараты эметина (*эметин, дигидроэметин*);
 - тетрациклины;
 - производные *нитроимидазола* (*метронидазол, тинидазол, орнидазол*).
- ▶ При внекишечном амебиазе применяются:
 - производное *4-аминохинолина* (*хингамин*);
 - производные *нитроимидазола*;
 - препараты *эметина*.

Паромомицин (мономицин) – природный аминогликозидный антибиотик.

Фармакодинамика. Протозооцидный эффект *паромомицина* связан с нарушением синтеза белка рибосомами. Клиническое значение имеет действие на патогенные амёбы (бессимптомное носительство), криптоспоридии, лейшмании.

Практически не всасывается в пищеварительном тракте, создает высокую концентрацию в просвете кишечника и полностью выводится с калом.

Побочные действия. Боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.

Противопоказания. Гиперчувствительность, тяжелая почечная недостаточность, эрозивно-язвенные поражения пищеварительного тракта, непроходимость кишечника, беременность, лактация.

Форма выпуска. Таблетки по 0,25 г.

Дозировка. Внутрь 20–30 мг/кг · сут в 3 приема в течение 7 дней. Местно наносится на пораженные участки кожи 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Дилоксанида фураат используется в качестве «просветного» амёбицида при бессимптомном носительстве.

Побочные действия. Метеоризм, боль в животе, тошнота, рвота, крапивница, кожный зуд.

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность, лактация, возраст до 1 года.

Форма выпуска. Таблетки по 0,5 г.

Дозировка. Внутрь детям от 1 года до 12 лет – по 20 мг/кг в 3 приема, старше 12 лет – по 0,5 г 3 раза в сутки в течение 10 дней.

Эметин и *дигидроэметин* (*эметин* – алкалоид, содержащийся в корне ипекакуаны, *дигидроэметин* – его полусинтетический аналог).

Фармакодинамика. Оба препарата активны в отношении патогенных амёб, являются тканевыми амёбицидами, действующими на клетки паразита, локализующегося в стенке кишечника и печени. *Эметин* вызывает дегенеративные изменения ядер и ретикуляцию цитоплазмы амёб за счет нарушения переноса аминокислот от транспортной РНК к рибосомному белку. Препараты имеют низкую биодоступность при приеме внутрь, но хорошо всасываются при в/м введении. Накапливаются в печени, легких, селезенке, почках. Обладают кумулятивными свойствами, период полувыведения составляет около 5 суток. *Эметин* показан при тяжелых формах кишечного и внекишечного амёбиаза, включая абсцесс печени (при неэффективности или непереносимости нитроимидазолов).

Побочные действия. Чаще отмечаются при использовании *эметина*. Тошнота, рвота, диарея, повышение активности трансаминаз, токсический гепатит; кардиалгии, тахикардия, изменения на ЭКГ (удлинение *Q-T*, инверсия зубца *T*, депрессия сегмента *ST*), гипотензия; генерализованная мышечная слабость, нарушения чувствительности; экзематозная, эритематозная или уртикарная сыпь.

Противопоказания. Гиперчувствительность, заболевания почек, сердца, скелетных мышц, беременность, лактация, возраст до 6 месяцев.

Форма выпуска. Раствор 1% для в/м и подкожного введения в ампулах по 5 мл.

Дозировка. *Эметин* по 1 мг/кг (не более 60 мг) 1 раз в сутки в мышцу в течение 4–6 дней. *Дигидроэметин* по 1,5 мг/кг (не более 90 мг) 1 раз в сутки в мышцу в течение 4–6 дней.

Препараты для лечения лейшманиоза. Лейшманиоз – заболевание, вызываемое простейшими из рода *Leishmania*, передается москитами. Различают три клинические формы лейшманиоза: висцеральный, кожный, слизисто-кожный. Выбор препарата зависит от формы заболевания. При висцеральном лейшманиозе применяются пре-

параты пятиявалентной сурьмы (*меглумин*). При кожном и слизисто-кожном лейшманиозе: *акрихин*, *мономицин*, *амфотерицин В*, *меглумин* (подробнее о препаратах см. в соответствующих темах).

Меглумина антимонат (глюкантим) – органическое соединение пятиявалентной сурьмы. Механизм противопрозоного эффекта точно не установлен. При парентеральном введении распределяется во многие ткани и среды организма, накапливается в коже, клетках ретикулоэндотелиальной системы. Обладает кумулятивными свойствами, период полувыведения при в/в введении составляет 20–30 ч, при в/м – до 1 месяца. Показан при всех формах лейшманиоза.

Побочные действия. Анорексия, тошнота, рвота, повышение активности трансаминаз, амилазы, гепатит, панкреатит; сыпь, лихорадка, артралгия, миалгия, кашель, пневмонит; головная боль, головокружение, полиневрит; кардиалгии, удлинение интервала *Q-T*, депрессия *T*, нарушения ритма; боль в месте введения.

Противопоказания. Гиперчувствительность, тяжелые нарушения функций почек, печени, туберкулез легких, беременность, лактация, возраст до 2 лет.

Форма выпуска. Раствор 30% для в/м введения в ампулах по 5 мл.

Дозировка. Препарат вводится глубоко в/м из расчета 60 мг/кг 1 раз в сутки по схеме: 1-й день – 1/4 дозы, 2-й день – 1/2 дозы, 3-й день – 3/4 дозы, в последующие дни – по полной дозе, всего 10–15 инъекций.

При лечении балантидиаза препаратами выбора являются тетрациклины, альтернативными ЛС – производные *нитроимидазола*, нефторированные хинолоны. При лечении токсоплазмоза препарат выбора – *хлоридин*, альтернативные ЛС – *ко-тримоксазол*, *спирамицин* (подробнее о препаратах см. в соответствующих темах).

Хлоридин (пириметамин, дараприм, тиндурин) – препарат выбора для лечения как острых, так и хронических форм токсоплазмоза.

Побочные действия. Головная боль, головокружение, кардиалгии, диспептический синдром, лейкопения, анемия.

Противопоказания. Заболевания крови, ХПН.

Форма выпуска. Таблетки по 0,01 г.

Дозировка. Препарат назначается из расчета 0,5–1 мг/кг в 3 приема, всего три курса по 5–7 дней с интервалом 7–10 дней. В период лечения рекомендуется употреблять большое количество жидкости и дополнительно препараты *фолиевой кислоты* в возрастных дозах.

Ситуационные задачи

Задача № 1. Трехмесячный ребенок (масса тела 5 кг) болен в течение двух суток. Температура тела 37,5–38 °С, аппетит снижен, носет вяло. Из носа – обильные слизистые выделения, кашель влажный, нечастый. По внутренним органам – без особенностей. Участковым педиатром назначен *мидекамицин* в сиропе по 5 мл 2 раза в день, *амброксол* в сиропе по 2,5 мл 3 раза в день, в нос – 0,05% *раствор називина*. При осмотре лор-врачом установлен правосторонний гнойный отит. Нужна ли коррекция назначений участкового педиатра? Если да, то обоснуйте свое мнение и выполните ее.

Задача № 2. Трехмесячный ребенок (масса тела – 6 кг) болен в течение двух суток. Температура тела 38–39 °С. Находится на грудном вскармливании, носет вяло, при кормлении беспокойный. При осмотре лор-врачом установлен правосторонний гнойный средний отит. Ребенку назначен *азитромицин* в сиропе по 2,5 мл 2 раза в день.

Оцените рациональность назначенной антибиотикотерапии, в случае необходимости внесите предложения по ее оптимизации.

При подготовке к занятию выписать следующие рецепты ребенку 12 лет массой тела 45 кг:

- *линкомицина гидрохлорид* в/м;
- *хлорамфеникол* внутрь;
- *левомицетина гемисукцинат* в/в;
- *ванкомицин* в/в;
- *ципрофлоксацин* внутрь;
- *ципрофлоксацин* в/в;
- *офлоксацин* внутрь;
- *офлоксацин* в/в;
- *амикацин* в/м;
- *нетилмицин* в/в;

- *кларитромицин* внутрь;
- *мидекамицин* внутрь;
- *азитромицин* внутрь;
- *спирамицин* внутрь;
- *метронидазол* внутрь;
- *метронидазол* в/в;
- *фуразолидон* внутрь;
- *фурамаг* внутрь;
- *нифуроксазид* внутрь;
- *нифуратель* внутрь;
- *котримоксазол* внутрь;
- *ацикловир* в/в;
- *осельтамивир* внутрь;
- *арпетол* внутрь;
- *грозприносин* внутрь;
- *нистатин* внутрь;
- *натамицин* внутрь;
- *флуконазол* в/в;
- *пирантел* внутрь;
- *мебендазол* внутрь;
- *альбендазол* внутрь.

Занятие № 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА БРОНХИАЛЬНУЮ ПРОХОДИМОСТЬ

Основные вопросы

▶ Патогенетические механизмы СБО, на которые можно воздействовать ЛС.

▶ Неселективные адреностимуляторы (*адреналин*), β -стимуляторы (*изопреналин*, *орципреналин*); селективные β -стимуляторы: короткого (*сальбутамол*, *фенотерол*, *тербуталин*) и длительного действия (*формотерол*, *сальметерол*). Механизм действия. Нежелательные эффекты препаратов.

▶ Механизм бронхорасширяющего действия ксантиновых производных короткого и пролонгированного действия. Побочные эффекты и меры по их предупреждению.

▶ Блокаторы м-холинорецепторов, показания к использованию, побочные эффекты.

▶ Механизм действия ингаляционных кортикостероидов при СБО, показания к назначению, побочные эффекты и меры по их предупреждению.

▶ Противовоспалительная терапия при СБО:

- стабилизаторы мембран тучных клеток;
- ингибиторы лейкотриеновых рецепторов (*зафирлукаст*, *монтелукаст*).

▶ Препараты для лечения кашля: отхаркивающие средства рефлекторного и резорбтивного действия (*калия йодид*, *натрия бикарбонат*), муколитические средства (*бромгексин*, *амброксол*, *ацетилицистеин*, *карбоцистеин*). Клинико-фармакологическая характеристика групп.

▶ Принципы выбора препарата, определение путей введения, способы доставки ЛС в дыхательные пути (дозированные ингаляторы, небулайзер, спейсер, спинхалер, турбохалер, дискхалер) и рационального режима дозирования препаратов с учетом обратимости и тяжести обструкции дыхательных путей, характера мокроты, состояния сердечно-сосудистой системы. Понятие комплаентности (приверженности) лечению.

Информационный блок

Агонисты β_2 -адренергических рецепторов. Представляют собой старейшие и наиболее часто используемые препараты для лечения СБО.

Адренергические рецепторы – представители группы G-белоксвязанных рецепторов. Их функционирование осуществляется посредством аденилатциклазной системы. Функция зависит от связывания с Gs-белком, который стимулируется аденилатциклазой, ведущей к увеличению уровня цАМФ в клетке, действующей как вторичный мессенджер и вызывающий активацию функции рецептора. Действие адренергического рецептора на гладкую мышцу заключается в открытии активируемых кальцием калиевых каналов, через цАМФ или прямо через Gs-белок. Повышенные концентрации цАМФ кроме расслабления гладких мышц бронхов ингибируют высвобождение медиаторов реакции гиперчувствительности немедленного типа из тучных клеток. После связывания рецептора или передачи сигнала отмечается снижение его чувствительности к дальнейшей стимуляции (дессенситизация). А.Р. Ahlquist (1948) впервые выделил два типа адренорецепторов: α -рецепторы с наивысшей аффинностью к адреналину и β -рецепторы, характеризующиеся высокой аффинностью к изопротеренолу. Стимуляция α -рецепторов вызывает спазм гладкой мускулатуры, тогда как стимуляция β -рецептора – ее релаксацию. А.М. Lands (1967) дифференцировал β -адренорецепторы на β_1 - и β_2 -подтипы; β_1 -рецептор имеет равную аффинность к *эпинефрину* и *норадреналину*; β_2 -рецептор – большую аффинность к *эпинефрину*; β_2 -рецепторы равномерно распределены по органам; β_1 -рецепторы представлены главным образом в миокарде.

Катехоламины, *норадреналин* и *эпинефрин* конкурируют с экзогенно назначаемым адренергическим препаратом за связь с β_2 -рецептором. К универсальным симпатомиметикам относят препараты, действующие как на α -рецепторы, так и на β -адренорецепторы. В эту группу входят *эпинефрин* (прямое действие) и *эфедрин* (непрямое действие). Оба препарата характеризуются быстрым и непродолжительным действием, элиминируются через почки. В настоящее время эти препараты используются достаточно редко. Основным показанием к их назначению остаются острые астматические приступы, анафилактические реакции, эпи-

зоды бронхообструкции, связанные с преобладанием отека слизистой бронхов. Столь узкий спектр показаний для препаратов данной группы обусловлен наличием у них достаточно большого числа побочных эффектов.

Среди «неуниверсальных» препаратов, т.е. агонистов β_1 - и β_2 -адренорецепторов выделяют селективные и неселективные симпатомиметики.

К неселективным симпатомиметикам относят препараты, стимулирующие оба подтипа адренорецепторов. В связи с быстрым и ощутимым эффектом, удобством использования ингаляционных форм эти препараты сразу нашли широкое применение. К этой группе относятся *изопrenalина гидрохлорид (новодрин, изадрин), орципреналина сульфат (алупент, астмопент)*.

Эфедрин – первый β -агонист для терапевтического использования (синтезирован в 1923 г). Первые упоминания об использовании лекарственных препаратов симпатомиметического действия (производные эфедры) встречаются за несколько тысячелетий до новой эры. *Эфедрин* обладает слабым бронходилатирующим действием и для получения терапевтического эффекта требуются дозы значительно большие (в 2,5 раза), чем у прямодействующих новых симпатомиметиков. Однако при использовании больших доз наблюдаются побочные эффекты, такие как возбуждение, бессонница, тремор конечностей, гипертензия, задержка мочи. В связи с этим в настоящее время у детей *эфедрин* практически не используется.

Адреналин (эпинефрин) купирует проявления аллергических реакций немедленного типа (анафилактический шок, ангионевротический отек). Препарат оказывает воздействие на α -, β_1 - и β_2 -рецепторы. В настоящее время этот препарат используется главным образом для лечения анафилаксии. Наилучший путь введения – в/м (действие начинается быстрее, чем при подкожном введении). *Адреналин* начинает действовать быстро, но эффект непродолжителен. У детей до 6 месяцев разовая доза равна 0,05 мл, от 6 месяцев до 6 лет – 0,12 мл, от 6 до 12 лет – 0,25 мл, старше 12 лет – 0,5 мл.

Изопротеренол может назначаться ингаляционно, в том числе через небулайзер, сублингвально, парентерально. При ингаляционном пути введения препарат быстро метаболизируется с образованием *метоксиизопrenalина*, кото-

рый в ряде случаев способен вызвать бронхоспазм. Максимальный эффект *изопrenalина* наступает уже через 1–3 мин, но длится не более 1–1,5 ч. У детей практически не применяется из-за выраженной даже в низких дозах кардиотоксичности.

Тербуталин (айронил) – β_2 -селективный агонист короткого действия, который может использоваться внутрь, парентерально и в аэрозольной формах. По сравнению с *изопrenalином* *тербуталин* в 2 раза активнее воздействует на тонус бронхиального дерева и значительно слабее – на частоту сердечных сокращений.

Сальбутамол (асталин, вентолин, салам) – β_2 -агонист короткого действия, применяется с 1968 г. в таблетированной форме, в виде аэрозоля в дозированном ингаляторе (ДАИ). *Сальбутамол* проявляет преимущественно β_2 -агонистическую активность. При пероральном назначении бронходилатация развивается в течение 15 мин и длится до 5 ч. Ингаляция 200 мкг *сальбутамола* вызывает бронходилатацию через 1 мин и длится 4–6 ч. *Сальбутамол* применяется с помощью дозирующего ингалятора (*вентолин, саламол, сальбутамол*). У детей 2–6 лет разовая доза составляет 100–200 мкг, 6–12 лет – 200 мкг, старше 12 лет – 200–400 мкг, назначается не более 3–4 раза в сутки. *Сальбутамол* может использоваться через небулайзер, для чего выпускается в специальных пластиковых контейнерах (небулах), содержащих 2,5 мг препарата в виде *сальбутамола сульфата* в 2,5 мл физиологического раствора. Средняя начальная доза *сальбутамола*, ингалируемого с помощью небулайзера, у детей старше 18 месяцев составляет 2,5 мг, минимальная – 1,25 мг. При необходимости доза может быть увеличена до 5 мг под контролем врача. Ингаляции можно повторять 4 раза в сутки.

Препарат «*Сальбутамол – Легкое Дыхание*» представляет собой дозированный аэрозоль для ингаляций. Выпускается в виде пластикового футляра с ингаляционным устройством, содержит в одной дозе 100 мкг препарата. Особенность устройства состоит в том, что нет необходимости синхронизировать вдох с нажатием на баллончик. Ингалятор активируется вдохом больного. При вдохе открывается клапан и определенная доза препарата поступает в дыхательные пути.

Сальбутамол также используется в виде порошка для ингаляций («*Вентодиск*», «*Сальбен*») с помощью специального устройства. «*Вентодиск*» содержит в 1 дозе 200 мкг или 400 мкг *сальбутамола сульфата*. «*Сальбен*» в 1 дозе содержит 200 мкг *сальбутамола*. В качестве порошка-носителя в этом препарате используется *бензоат натрия* (9,8 мг), имеющий антисептическое, муколитическое и противогрибковое свойства. В качестве ингаляционного устройства используется *циклохалер*.

Побочные эффекты. Тахикардия, тремор конечностей, головная боль.

Фенотерол (беротек) – селективный β_2 -агонист короткого действия. При ингаляционном введении препарат поступает в системный кровоток двумя путями, как и другие аэрозольные препараты. Первый путь мало зависит от ингалируемой дозы и связан с всасыванием препарата со слизистой оболочки дыхательного тракта; второй путь зависит от количества проглатываемого препарата, т.е., связан с исходно ингалируемой дозой. *Фенотерол* с помощью дозирующего ингалятора назначается детям старше 6 лет. Предпочтение отдается *беротеку* с содержанием в 1 ингаляционной дозе 100 мкг препарата. Применяются у детей старше 6 лет по 1–2 ингаляции до 3–4 раз в сутки. *Беротек* – раствор для ингаляций – содержит в 1 мл 1,0 мг *фенотерола гидробромида*. У детей 6–12 лет применяется по 0,25–0,5 мл (5–10 капель) раствора через небулайзер.

Бронхиальный тонус определяется преимущественно парасимпатической холинергической иннервацией и при бронхиальной астме значительно усилен, что обуславливает бронхиальную гиперреактивность и рефлекторную бронхоконстрикцию. Нейротрансмиттер ацетилхолин, освобождающийся в нервных окончаниях, воздействуя на холинергические рецепторы, приводит к сокращению гладкой мускулатуры, усиливает секрецию подслизистых желез, вызывает бронхоконстрикцию. При недостаточном бронхолитическом эффекте β_2 -агонистов дополнительное введение *ипратропиума бромида*, обладающего антихолинергическим действием, приводит к синергидному эффекту. В состав комбинированного препарата «*Беродуал*» входит *фенотерола гидробромид* и *ипратропиума бромид*. Препарат используется в форме дозированного аэрозоля (в 1 дозе 50 мкг *фенотерола* и 29 мкг *ипратропиума бромида*), рас-

творя для ингаляций (1 мл – 20 капель содержит 500 мкг *фенотерола* и 250 мкг *ипратропиума бромида*). Дозированный аэрозоль назначается детям старше 3 лет по 1–2 дозы 3 раза в сутки. Раствор *беродуала* используется для ингаляций через небулайзер у детей в возрасте до 6 лет в дозе 0,5 мл (10 капель) до 3 раз в сутки, детям старше 6 лет – по 0,5–1 мл (10–20 капель) до 4 раз в сутки. Рекомендуемая доза разводится в камере небулайзера физиологическим раствором натрия до 2,0–3,0 мл.

В конце 80-х гг. были созданы два пролонгированных β_2 -симпатомиметика – *формотерол* и *сальметерол*, длительность действия которых достигает 12 ч, что позволяет уменьшить кратность введения до 2 раз в сутки. Продолжительность действия этих препаратов объясняется их липофильностью. Препараты входят в плазмалемму и удерживаются в ней, а затем постепенно высвобождаются небольшими порциями. В связи с этим препараты не предназначены для купирования приступов бронхоспазма, а рекомендованы для длительной постоянной терапии с целью предупреждения приступов удушья и обострения заболевания.

Формотерол (форадил) – высокоселективный пролонгированный β_2 -агонист с быстрым началом действия. При назначении 12 мкг препарата максимум бронходилатации отмечается уже через 5 мин и продолжается 12 ч. Препарат *формотерола* – «*Окис-турбухалер*» – порошок для ингаляций. Применяется у детей с 12-летнего возраста. Каждая ингалируемая доза содержит 4,5 мкг или 9 мкг *формотерола фумарата*. Эффект наступает через 1–3 мин и продолжается 12 ч.

Сальметерол (серевент, сальметер) – селективный β_2 -агонист адренорецепторов пролонгированного действия. Эффект сохраняется в течение 12 ч. Структура сходна с салбутамолом, имеет длинную липофильную боковую цепь, которая закрепляет компонент точно вблизи β_2 -адренорецептора, что удлиняет действие препарата.

Сальметерол назначаются детям старше 4 лет по 25–50 мкг 2 раза в сутки. Частота побочных эффектов (головная боль, судороги мышц, тремор, сердцебиение) не отличается от других симпатомиметиков и составляет 1,5–3% при назначении дозы 50 мкг и до 7–8% при дозе 100 мкг.

Кленбутерол – селективный β_2 -агонист пролонгированного действия. Таблетка содержит 0,02 мг *кленбутерола*

хлоргидрата. Назначают детям старше 12 лет по 1 таблетке 2 раза в сутки. Сироп (5 мл сиропа содержат 0,005 мг *кленбутерола*) назначают детям до 2 лет – по 5 мл 2 раза в сутки, 2–4 лет – по 5 мл 3 раза в сутки, 4–6 лет – по 10 мл 2 раза в сутки, 6–12 лет – по 15 мл 2 раза в сутки.

Современная клиническая фармакология учитывает новые направления в терапии бронхиальной астмы и использует свойства β_2 -агонистов длительного действия при создании комбинированных препаратов. В настоящее время применяются комбинации кромонов с β_2 -агонистами короткого действия (*дитек*, *интал-плюс*) и комбинации ингаляционных кортикостероидов и пролонгированных β_2 -агонистов (*серетид*, *симбикорт*).

Серетид – ингаляционный препарат для базисной терапии бронхиальной астмы. *Серетид* содержит *флутиказона пропионат* и *сальметерол*, оказывает противовоспалительное и бронхорасширяющее действие. Выпускается в виде порошка в мультидиске и в виде гидрофторалканового дозирующего ингалятора. Каждая доза мультидиска содержит 50 мкг *сальметерола* в комбинации со 100 или 250 мкг *флутиказона пропионата* (соответственно *серетид* 50/100 или *серетид* 50/250). Терапевтический эффект препарата определяется различиями в механизмах действия двух его компонентов. Боковая цепь молекулы *сальметерола* взаимодействует с наружной частью мембранных β_2 -рецепторов, вызывая пролонгированный бронхолитический эффект. *Флутиказон* связывается с внутриклеточным глюкокортикоидным рецептором и образует активный комплекс «рецептор–стероид». Данный комплекс в форме димера мигрирует в ядро клетки, связывается со специфическими структурами ДНК. Это приводит к транскрипции различных генов, ответственных за синтез противовоспалительных медиаторов, и в конечном итоге – к противовоспалительному эффекту. Кроме того, кортикостероиды снижают десенситизацию адренорецепторов к медиаторам, а *сальметерол* стимулирует неактивный стероидный рецептор через механизм фосфорилирования. В результате последний становится более чувствительным к стероидзависимой активации. Препарат разрешен к применению у детей с 4 лет.

Симбикорт турбухалер – ингаляционный препарат для базисной терапии бронхиальной астмы. Содержит *формотерола фумарат* (агонист β_2 -адренорецепторов длительно-

го действия) в количестве 4,5 мкг в одной дозе и ингаляционный глюкокортикоид *будесонид* (в одной дозе 80 мкг или 160 мкг). Способ доставки препарата – ДПИ: турбухалер. Разрешен к применению с 6 лет. Детям 6–12 лет назначается *симбикорт* 80/4,5 мкг/доза по 1–2 ингаляции 2 раза в день. Подросткам 12–17 лет назначается по 160/4,5 мкг/доза 2 раза в день.

Побочные эффекты комбинированных препаратов:

- со стороны ЦНС: головная боль, головокружения, нарушение сна, тремор;
- со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, экстрасистолия, возможно удлинение интервала $Q-T$;
- со стороны дыхательной системы: кандидоз слизистой оболочки рта и глотки, кашель, хрипота;
- метаболические нарушения: гипокальциемия, гипергликемия.

Системное действие ИГКС (гиперкортицизм, подавление функции надпочечников) может встречаться при приеме препарата в высоких дозах в течение длительного времени.

Современные способы ингаляционной доставки ЛС:

- дозированные ингаляторы (*MDI-устройства*) с пропеллентами на основе фреона (*CFC-inhaler*) или гидрофторалкана (*HFA-inhaler*);
- порошковые ингаляторы (*Dry powder inhalers – DPIs*): ротахалеры, циклохалеры, турбохалеры, спинхалеры, мультидиски;
- ингаляторы «легкое дыхание» (*easy breathe inhale*);
- спейсеры;
- небулайзеры.

Ингаляции у детей из дозирующего аэрозольного ингалятора со спейсером или через небулайзер дают оптимальный терапевтический эффект. В связи с отрицательным действием хлорфлюорокарбонированных на озоновый слой и в соответствии с Монреальским протоколом (1986) в дозированных аэрозольных ингаляторах фреон заменяется на пропелленты, не повреждающие озоновый слой. Разрабатываются и совершенствуются другие средства доставки: сухие дозирующие ингаляторы, небулайзеры, ингаляторы «легкое дыхание». Небулайзерная терапия проводится с помощью специального прибора небулайзера, состоящего из собственно небулайзера и компрессора, создающего поток 4–6 л/мин

для распыления частиц препарата размером 2–5 мкм. Небулайзерная терапия не требует координации ингаляции с дыханием и позволяет создать высокие концентрации лекарственного вещества в легких. Общий объем распыляемого препарата через небулайзер составляет 2–3 мл, поэтому первоначально в небулайзер заливается 1–1,5 мл физиологического раствора *хлорида натрия*, а затем добавляется необходимая доза бронхолитика. Предпочтение отдается ингаляции через рот, при этом ребенок дышит через мундштук. У детей первых лет жизни предпочтительнее использовать плотную прилегающую маску. Продолжительность ингаляции – 5–10 мин.

При использовании ДАИ следует уделять пристальное внимание технике проведения ингаляций. До введения препарата больной должен сделать глубокий выдох. Вдох должен осуществляться медленно за 1–2 с до нажатия на клапан ингалятора так, чтобы оно приходилось на момент максимальной скорости вдоха. После ингаляции препарата необходима задержка дыхания на 5–10 с. Проблема синхронизации вдоха с моментом поступления лекарственного препарата оказалась одной из самых насущных. Некоторые дети оказываются не в состоянии освоить и правильно выполнять дыхательный маневр. Таким больным рекомендуется использовать спейсеры, небулайзеры или переходить на ингаляции лекарственных препаратов в порошкообразной форме с помощью спинхалеров, дискхалеров, турбохалеров.

Антагонисты холинергических рецепторов. Вегетативная иннервация дыхательных путей в норме обеспечивается преимущественно парасимпатической нервной системой через волокна *n. vagus*, который является главным бронхоконстрикторным нервным механизмом у животных и человека. При стимуляции *n. vagus* выделяется ацетилхолин, который активирует мускариновые рецепторы в гладких мышцах и подслизистых железах, в результате развивается бронхоконстрикция и увеличивается продукция слизи. Различают 5 типов мускариновых рецепторов.

M₁-рецептор локализуется в альвеолярной стенке, способствует нейротрансмиссии через парасимпатические ганглии и усиливает холинергические рефлексy. M₂-рецептор действует как ауторецептор на постганглионарные холинергические нервы и ингибирует выделение ацетилхолина. M₃-рецептор вызывает спастический ответ гладкой муску-

латуры дыхательных путей через гидролиз фосфоинозита и является преобладающим рецептором подслизистых желез и эндотелия сосудов в дыхательных путях. М₄- и М₅-рецепторы в дыхательных путях не определяются. Большинство мускариновых рецепторов сосредоточено в центральных дыхательных путях. Действие антихолинэргических препаратов в основном направлено на снижение бронхоспазма центральных дыхательных путей. Антихолинэргические препараты варьируют от растительных алкалоидов, включая *атропин*, до селективных антагонистов мускариновых рецепторов (табл. 5). Препараты *атропина* имеют ряд серьезных побочных эффектов со стороны различных органов и систем, легко проникают через гематоэнцефалический барьер, поэтому их использование в детской аллергологии ограничено.

Ипратропиума бромид (*атровент, иправент*) обладает низкой абсорбцией с поверхности слизистой оболочки. В связи с этим при ингаляционном применении системный эффект *ипратропиума бромида* минимален. Действие проявляется через 5–25 мин после ингаляции и достигает максимума через 30–180 мин. *Ипратропиума бромид* выпускается в форме аэрозоля (в одной дозе 0,02 мг) и раствора для ингаляций (0,025% раствор, 1 мл содержит 0,25 мг препарата). Доза *ипратропиума бромида* для всех возрастов при использовании через небулайзер составляет 250 мкг (детям в возрасте до 1 года – половинная доза) 4 раза в сутки.

Таблица 5. Стабилизаторы клеточных мембран тучных клеток

Препарат	Форма выпуска	Рекомендуемые дозы
<i>Кромогликат натрия (интал)</i>	Порошок для ингаляций в капсулах по 20 мг	По 1 капсуле 4 раза в сутки через спринхалер
	Дозированный аэрозоль для ингаляций (200 доз): 1 ингаляционная доза – 1 мг <i>кромоглицевой кислоты</i>	По 2 ингаляции 4 раза в сутки
	Дозированный аэрозоль для ингаляций (112 доз): 1 ингаляционная доза – 2 мг <i>кромоглицевой кислоты</i>	То же

Препарат	Форма выпуска	Рекомендуемые дозы
	Дозированный аэрозоль для ингаляций (112 доз): 1 ингаляционная доза – 5 мг <i>кромоглицево́й кислоты</i>	То же
	Раствор для ингаляций в ампулах по 2 мл (1 мл – 10 мг <i>кромоглицево́й кислоты</i>)	По 1 ампуле 4 раза в сутки в ингаляциях при помощи компрессорного, ультразвукового ингалятора через лицевую маску или мундштук
<i>Интал плюс</i>	Дозированный аэрозоль для ингаляций (200 доз): 1 ингаляционная доза – 1 мг <i>кромоглицево́й кислоты</i> и 100 мкг <i>сальбутамола</i>	По 1–2 ингаляции 4 раза в сутки
<i>Недокромил натрия (тайлед, тайлед минт)</i>	Дозированный аэрозоль для ингаляций (112 доз): 1 ингаляционная доза – 2 мг <i>недокромилла</i>	По 2 ингаляции 2–4 раза в сутки
<i>Кетотифен (задитен)</i>	Таблетки по 0,001 г. Сироп во флаконе 100 мл (5 мл сиропа содержит – 1 мг <i>кетотифена</i>)	0,05 мг/кг · сут в 1–2 приема

Антилейкотриеновые препараты. Свое название лейкотриены получили в связи с тем, что впервые были обнаружены в лейкоцитах и отличались конъюгированной триеновой структурой. Установлено, что лейкотриены образуются в результате метаболических превращений арахидоновой кислоты, источником которой могут быть нейтрофилы, альвеолярные моноциты, макрофаги, тучные клетки, эозинофилы, базофилы, активированные различными стимулами, и, в первую очередь, – аллергенами и разнообразными продуктами иммунных реакций (рис. 1). Далее метаболизм арахидоновой кислоты может идти по двум путям: циклооксигеназному и липоксигеназному. Под действием циклооксигеназы синтезируются простаиноиды (простагландины, тромбоксаны). При участии фермента 5-липоксигеназы, активируемой специальным мембранным белком (FLAP), происходит расщепление арахидоновой кислоты с образова-

нием неактивного и нестабильного ЛТА₄, который в дальнейшем трансформируется в ЛТВ₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄. Последний является конечным продуктом метаболизма арахидоновой кислоты и выводится из организма с мочой и желчью. Простагландины, тромбоксаны, лейкотриены объединяют общим термином «эйкозаноиды». В физиологических условиях лейкотриены присутствуют в организме в следовых количествах, тогда как в условиях аллергического воспаления их продукция значительно возрастает.

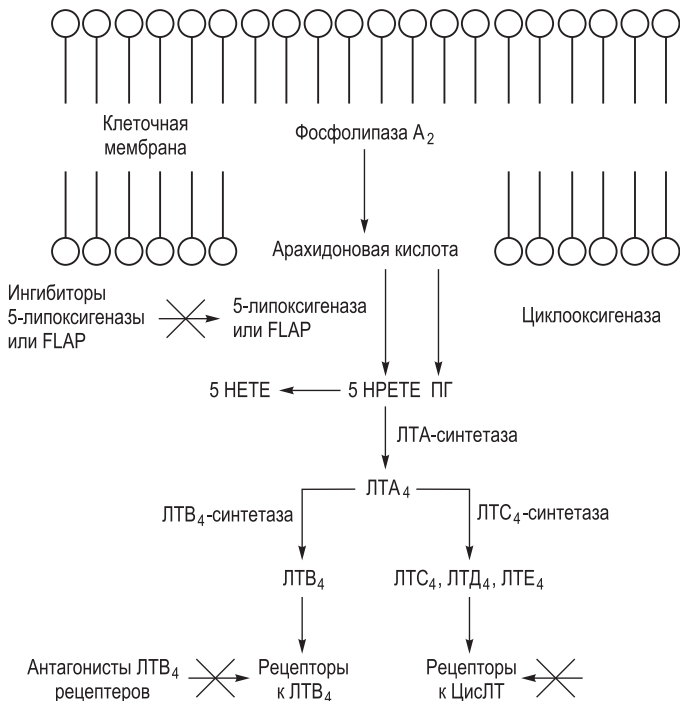


Рис. 1. Пути превращения арахидоновой кислоты

Нейтрализация патофизиологических эффектов лейкотриенов может быть достигнута двумя способами – ингибированием образования этих медиаторов или блокированием специфических рецепторов, расположенных в органах-мишенях. Предотвратить образование лейкотриенов из арахидоновой кислоты можно как путем блокирования

фермента 5-липоксигеназы, так и при изменении структуры специфического белка, активирующего 5-липоксигеназу (*FLAP – five-lipoxygenase activating protein*). Исходя из этого, препараты с антилейкотриеновым действием могут быть разделены на две группы: ингибиторы синтеза лейкотриенов (*зилеутон*) и блокаторы специфических лейкотриеновых рецепторов (*зафирлукаст, монтелукаст, пранлукаст*).

Монтелукаст (сингуляр) – селективный и высокоспецифичный антагонист рецептора цистеиновых лейкотриенов – наиболее мощных медиаторов хронического воспаления, уменьшает бронхоконстрикцию, снижает сосудистую проницаемость, замедляет отек и выработку бронхиального секрета. После приема внутрь препарат быстро и хорошо абсорбируется. Средняя биодоступность препарата при приеме через рот составляет 64–73%. Прием пищи не влияет на его абсорбцию. Максимальная концентрация препарата в плазме достигается через 3–4 ч после приема таблетки (10 мг *монтелукаста*) в оболочке или через 2–2,5 ч после приема жевательной таблетки, содержащей 5 мг монтелукаста. В крови препарат на 99% связывается с белками плазмы. Элиминация препарата происходит преимущественно путем билиарной экскреции. Выпускается в таблетках, покрытых пленочной оболочкой по 10 мг, и в жевательных таблетках по 5 мг и 4 мг монтелукаста.

Показания к применению в педиатрической практике:

- для предупреждения приступов бронхиальной астмы в дневное и ночное время;
- для лечения бронхиальной астмы у пациентов с повышенной чувствительностью к *ацетилсалициловой кислоте*;
- для предупреждения бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к входящим в него компонентам, возраст до 2 лет.

Побочные эффекты. Боли в животе, тошнота, головная боль, гриппоподобный синдром, кашель, синусит, фарингит, повышение трансаминаз в сыворотке крови.

Способ применения. Внутрь, независимо от приема пищи, один раз на ночь взрослым и детям старше 15 лет – 10 мг монтелукаста (1 таблетка в оболочке); детям от 2 до 6 лет – 4 мг монтелукаста (1 жевательная таблетка), от 6 до 14 лет – 5 мг.

Меры предосторожности. Необходимо четко соблюдать режим приема препарата, рекомендуется продолжать лечение и после значимого улучшения. Не следует применять для купирования острых астматических приступов (не заменяет ингаляционных бронходилататоров); при появлении терапевтического эффекта (обычно после первой дозы) число ингаляций бронходилататоров в течение суток может быть уменьшено.

Н.В.!

Жевательная таблетка содержит *фенилаланин*, что требует особого внимания при использовании у больных с фенилкетонурией.

Зафирлукаст (аколат) конкурентно блокирует лейкотриеновые рецепторы и предупреждает сокращение бронхов под влиянием лейкотриенов ЛТС₄, ЛТD₄, ЛТЕ₄. После приема внутрь препарат всасывается медленно и недостаточно полно, достигая максимальной концентрации в плазме через 3 ч. Биодоступность после приема таблетки составляет 100%. При назначении препарата одновременно с приемом пищи биодоступность препарата снижается на 40%. В организме *зафирлукаст* подвергается гидроксилированию (цитохром Р-450), гидролизу, N-ацетилированию, что приводит к образованию неактивных метаболитов: 10% препарата выводится с мочой, 90% – с фекалиями.

Показания. См. *монтелукаст*.

Противопоказания. Гиперчувствительность к компонентам препарата, возраст до 12 лет.

Побочные эффекты. Головная боль, нарушения со стороны ЖКТ, повышение уровня сывороточных трансаминаз.

Способ применения. Внутрь через 1,5–2 ч после приема пищи, детям старше 12 лет – по 20 мг 2 раза в сутки.

В последние десятилетия большое распространение в лечении бронхиальной астмы получили ингаляционные кортикостероидные препараты. Местное противовоспалительное действие ингаляционных кортикостероидов проявляется:

- в торможении синтеза и/или снижении IgE-зависимого выхода медиаторов воспаления из лейкоцитов;

- повышении активности нейтральной эндопептидазы – фермента, разрушающего медиаторы воспаления;
- подавлении опосредованной моноцитами, эозинофильными катионными белками цитотоксичности и уменьшении их содержания в бронхоальвеолярном пространстве;
- снижении проницаемости эпителия дыхательных путей и экссудации плазмы через эндотелиально-эпителиальный барьер;
- снижении гиперреактивности бронхов;
- торможении м-холинергической стимуляции за счет снижения количества и активности цГМФ.

К ингаляционным кортикостероидам, применяемым в настоящее время, относятся: *беклометазон*, *флутиказон*, *будесонид*, *триамцинолон*. Дозировки ингаляционных глюкокортикоидов приведены в табл 6.

Таблица 6. Дозировки ИГКС у детей

ИГКС	Свойства препарата	Средние дозы	Высокие дозы
<i>Беклометазон дипропионат (альдецин, беклазон)</i>	«Золотой стандарт» ингаляционной глюкокортикоидной терапии. Обладает минимальным системным действием. Применение в дозах 400–800 мкг/сут по клинической эффективности эквивалентно приему 5–10 мг <i>преднизолона</i> внутрь ежедневно. При длительном приеме внутрь в высоких дозах (1000–2000 мкг/сут) возможны проявления остеопороза, угнетение функции коры надпочечников	400–600 мкг	> 600 мкг
<i>Будесонид (бенакорт, пульмокорт)</i>	Имеет повышенный аффинитет к кортикостероидным рецепторам (в 15 раз превосходит <i>преднизолон</i>) и обладает очень низкой системной биодоступностью, так как почти на 90% инактивируется в печени во время первого прохождения	200–400 мкг	> 400 мкг

ИГКС	Свойства препарата	Средние дозы	Высокие дозы
<i>Флутиказон (фликсотид)</i>	Имеет наибольший аффинитет к кортикостероидным рецепторам, в 2 раза превосходит <i>будесонид</i> . Обладает мощным местным противовоспалительным действием, в 2 раза более сильным, чем <i>беклометазон</i> . Имеет большую системную активность, чем <i>будесонид</i> , но она проявляется только при назначении очень высоких доз	200–400 мкг	> 400 мкг
<i>Триамцинолона ацетонид</i>	По кортикостероидной активности <i>триамцинолона ацетонид</i> в 8 раз превосходит <i>преднизолон</i> . Быстро инактивируется в печени	800–1000 мкг	> 1000 мкг

Ингаляционные кортикостероиды после абсорбции в легких хотя и всасываются в кровь, но подвергаются быстрой биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов, что объясняет минимальное системное воздействие при их применении. Однако при длительном использовании высоких доз ингаляционных кортикостероидов возникает риск развития системных побочных эффектов: подавление функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, развитие остеопороза, замедление роста, возникновение катаракты. К местным осложнениям ингаляционной кортикостероидной терапии относится кандидоз слизистых ротоглотки и дисфония, возникающие из-за дисфункции голосовых связок вследствие дистрофических нарушений и снижения тонуса в их мышцах. Для профилактики развития грибковой инфекции после каждой ингаляции ГКС необходимо тщательно прополоскать рот.

Противокашлевые препараты. Лечение кашля у детей следует начинать с устранения его причины. Назначение антибиотиков не является обязательным, подход к назначению этих препаратов должен быть строго индивидуален.

Необходимость в подавлении кашля с использованием истинных противокашлевых препаратов у детей возникает крайне редко. Более того, при наличии у ребенка гиперпро-

дукции вязкого секрета использование противокашлевого препарата может значительно ухудшить дренажную функцию бронхов, увеличить вероятность вторичного инфицирования, усугубить дыхательную недостаточность. Следовательно, эффективная противокашлевая терапия у детей должна заключаться не в подавлении кашля, а в его усилении, при условии перевода кашля из сухого непродуктивного в продуктивный. Это, в конечном счете, и приводит к улучшению дренажной функции бронхов, восстановлению проходимости дыхательных путей, устранению раздражения слизистой бронхов, прекращению кашлевого рефлекса.

Следует подчеркнуть, что у детей, особенно у детей раннего возраста, кашель чаще обусловлен повышенной вязкостью бронхиального секрета, нарушением «скольжения» мокроты по бронхиальному дереву, недостаточной активностью мерцательного эпителия. Поэтому основной целью терапии в подобных случаях является разжижение мокроты, снижение ее адгезивности и увеличение тем самым эффективности кашля.

К собственно противокашлевым препаратам относятся ЛС как центрального действия (опиоидные – *кодеин, дионин, димеморфан, дестрометорфан*; неопиоидные – *глауцин (глауэнт), окселадин (накселадин), тусупрекс, бутамират*), так и периферического действия (*либексин*). В педиатрической практике они используются по строгим показаниям: при подготовке и проведении эндоскопических манипуляций на трахеобронхиальном дереве, при коклюше, кашле, обусловленном сдавлением бронхов извне, переломах ребер. Предпочтение отдается *бутамирату (синекоду)*, который назначается в каплях: детям до 1 года – по 10 капель 3–4 раза в день, от 1 года до 3 лет – по 15 капель 3–4 раза в день, от 3 до 6 лет – по 25 капель 3 раза в день.

Лекарственные препараты, улучшающие отхождение мокроты, можно разделить на несколько групп:

- средства, стимулирующие отхаркивание;
- муколитические (секретолитические) препараты.

Средства, стимулирующие отхаркивание (отхаркивающие). Среди средств, стимулирующих отхаркивание, выделяют препараты рефлекторного и резорбтивного действия. Рефлекторно действующие препараты при приеме внутрь оказывают умеренное раздражающее

действие на рецепторы желудка, что возбуждает рвотный центр продолговатого мозга, рефлекторно усиливают секрецию слюнных желез и слизистых желез бронхов. К этой группе относятся препараты термопсиса, алтея, солодки, хвоща полевого, чабреца, первоцвета, аниса, ипекакуаны, лакрицы, душицы, девясила, алоэ, фенхеля, багульника, мяты, эвкалипта, терпингидрат. Действующим началом отхаркивающих средств растительного происхождения являются алкалоиды и сапонины, которые способствуют регидратации слизи за счет увеличения трансудации плазмы, усилению моторной функции бронхов и отхаркиванию за счет перистальтических сокращений бронхов. Ко второй подгруппе относят препараты резорбтивного действия: *натрия* и *калия йодид*, *аммония хлорид*, *натрия гидрокарбонат*, которые всасываясь в ЖКТ, выделяются слизистой бронхов и, увеличивая бронхиальную секрецию, разжижают мокроту и облегчают отхаркивание. При назначении отхаркивающих препаратов следует помнить несколько правил.

- ▶ Действие этих препаратов непродолжительно, поэтому принимать их необходимо часто (каждые 4–5 часов).

- ▶ При их приеме возможно развитие диспептического синдрома (тошнота, рвота).

- ▶ Средства, стимулирующие отхаркивание, могут значительно увеличить объем бронхиального секрета, что приводит к значительному нарушению дренажной функции легких, особенно у детей раннего возраста, и реинфицированию. Поэтому при появлении первых признаков увлажнения кашля эти препараты должны быть незамедлительно заменены на муколитики.

- ▶ С осторожностью эти препараты нужно назначать детям с аллергическими заболеваниями.

Состав наиболее часто применяемых в педиатрической практике отхаркивающих ЛС приведен в Приложениях.

Муколитические (секретолитические) препараты. Муколитические препараты (*бромгексин*, *амброксол*, *ацетилицистеин*, *карбоцистеин*) воздействуют на гелевую фазу бронхиального секрета и эффективно разжижают мокроту, не увеличивая существенно ее количество. Некоторые из препаратов этой группы имеют несколько лекарственных форм, обеспечивающих различные способы доставки лекарственного вещества (пероральный, ингаляци-

онный, эндобронхиальный), что чрезвычайно важно в комплексной терапии болезней органов дыхания у детей.

Протеолитические ферменты (*трипсин, химотрипсин, РНК-аза*) уменьшают как вязкость, так и эластичность мокроты, обладают противоотечным и противовоспалительным действием. Однако препараты этой группы в настоящее время не применяются в детской практике, так как могут спровоцировать бронхоспазм, кровохарканье, аллергические реакции. Исключение составляет рекомбинантная α -ДНК-аза (*тульмозим*), которую назначают больным с легкой формой муковисцидоза.

Ацетилицистеин (АЦЦ, ацецекс, флуимуцил, мукобене) является активным муколитическим препаратом. Механизм действия основан на разрыве дисульфидных связей кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к уменьшению вязкости слизи. Особенностью препарата является его способность разжижать гнойную мокроту. Помимо этого, препарат способствует синтезу глутатиона – главной антиоксидательной системы организма, что повышает защиту клеток от повреждающего воздействия свободнорадикального окисления, свойственного интенсивной воспалительной реакции (антиоксидантное действие). Препарат является специфическим антидотом при отравлении парацетамолом (антитоксическое действие). Следует с осторожностью назначать пациентам с бронхообструктивным синдромом, так как в 1/3 случаев отмечено усиление бронхоспазма (при ингаляционном пути введения).

Ацетилицистеин назначают 2–3 раза в сутки, детям от 2 до 5 лет – 100 мг на прием, старше 5 лет – по 200 мг. *АЦЦ-лонг* (600 мг) назначают 1 раз в сутки детям с 12 лет. При проведении бронхоскопии возможно использование 10% раствора *ацетилицистеина*, парентерально применяют 3% раствор препарата.

Месна (мистаброн, мукофлюид) оказывает аналогичное *ацетилицистеину* действие, но применяется исключительно для ингаляционного и интратрахеального введения.

Карбоцистеин (муколсол, мукопронт, флюдитек) не только обладает муколитическим эффектом, но и восстанавливает нормальную активность секреторных клеток, т.е. обладает мукорегуляторным действием. Выпускается для приема внутрь (капсулы, сироп).

Бромгексин (солвин, бронхосан) представляет собой производное алкалоида визина и обладает муколитическим и мукокинетическим действием. Муколитический эффект препарата связан с деполимеризацией кислых мукополисахаридов бронхиального отделяемого и стимуляцией секреторных клеток слизистой бронхов, вырабатывающих секрет, содержащий нейтральные полисахариды. В результате деполимеризации мукопротеиновых и мукополисахаридных волокон происходит уменьшение вязкости мокроты. Препарат разрешен к применению с 3 лет: детям от 3 до 5 лет – 4 мг 3 раза в сутки, от 6 до 12 лет – 8 мг 3 раза в сутки, подросткам – 12 мг 3 раза в сутки.

Форма выпуска. Таблетки по 0,004 г и 0,008 г.

Амброксол (лазолван, флавамед, анавикс, халиксол) относится к муколитическим препаратам нового поколения, являясь активным метаболитом *бромгексина*. Оказывает влияние на синтез бронхиального секрета, выделяемого клетками слизистой оболочки бронхов. Секрет разжижается путем расщепления кислых мукополисахаридов и дезоксирибонуклеиновых кислот, одновременно улучшается и его выделение. Отличительной особенностью *амброксола* является его способность увеличивать содержание сурфактанта в легких, блокируя распад и усиливая синтез и секрецию сурфактанта в альвеолярных пневмоцитах 2-го типа. Сурфактант является важнейшим фактором, поддерживающим поверхностное натяжение легких и улучшающим их растяжимость. Являясь гидрофобным пограничным слоем, сурфактант облегчает обмен неполярных газов, оказывает противоотечное действие на мембраны альвеол. Он участвует в обеспечении транспорта чужеродных частиц из альвеол до бронхиального отдела, где начинается мукоцилиарный транспорт. Оказывая положительное влияние на сурфактант, *амброксол* опосредованно повышает мукоцилиарный транспорт и в сочетании с усилением секреции гликопротеидов (мукокинетическое действие) дает выраженный отхаркивающий эффект. В настоящее время доказано, что препарат усиливает местный иммунитет, активируя тканевые макрофаги и повышая продукцию секреторного IgA. *Амброксол* оказывает подавляющее действие на продукцию мононуклеарными клетками интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли, являющихся одними из медиаторов воспаления. Препарат способствует повышению

концентрации антибиотика в альвеолах и слизистой оболочке бронхов, что улучшает течение заболевания при бактериальных инфекциях легких.

Форма выпуска. Таблетки, раствор для приема внутрь, сироп, капсулы-ретард, раствор для ингаляций и эндобронхиального введения, раствор для инъекций. Доза препарата для детей до 5 лет составляет 7,5 мг 2–3 раза в день, детям старше 5 лет – 15 мг 3 раза в день, старше 12 лет – 30 мг 3 раза в сутки или 1 капсула-ретард в сутки.

Амброксол можно назначать ингаляционным путем, который является наиболее оптимальным способом введения ЛС в дыхательные пути, что определяется быстрым поступлением вещества непосредственно в бронхиальное дерево, его местной активностью, снижением частоты и выраженности системных побочных эффектов. Диспергированное лекарственное вещество имеет большую активность и, попадая непосредственно в очаг поражения, вступает во взаимодействие с тканями. По величине аэрозольные частицы разделяют на пять групп: высокодисперсионные – величиной до 5 мкм, среднедисперсионные – 5–25 мкм, низкодисперсионные – 25–100 мкм, мелкокапельные – 100–250 мкм, крупнокапельные – 250–400 мкм. Аэрозольные частицы высокой дисперсности долго сохраняются во взвешенном состоянии и медленно оседают. Так, частицы аэрозоля величиной менее 1 мкм практически не оседают на слизистой дыхательных путей, они свободно вдыхаются и выдыхаются, не задерживаясь в дыхательных путях и не оказывая терапевтического эффекта. Аэрозольные частицы величиной 3–5 мкм способны оседать на стенках альвеол, бронхиол, бронхов 2-го порядка, аэрозоли величиной 5–25 мкм осаждаются в бронхах 1-го порядка, крупных бронхах, трахее. Нестабильность особенно характерна для крупнокапельных и мелкокапельных частиц, которые быстро оседают на поверхности, возвращаясь к состоянию обычного раствора. Исходя из этого, для лечения заболеваний нижних дыхательных путей рекомендуется применять аэрозоли высокой и средней степени дисперсности, а для лечения заболеваний трахеи и носоглотки – средней и низкой дисперсности. С давних времен в лечении органов дыхания применяют паровые ингаляции. Паровые ингаляторы производят крупнодисперсные аэрозоли, поэтому они

используются только при терапии заболеваний верхних дыхательных путей. Так ингаляции 2–5% *раствора бикарбоната натрия* или щелочных минеральных вод эффективны при непродуктивном, навязчивом кашле у детей, обусловленном острым фаринготрахеитом.

В настоящее время возрастает интерес к проведению ингаляционной терапии с помощью небулайзеров. Особенно это актуально для детей раннего возраста. Под термином «небулайзеры» (от лат. *nebula* – туман, облако) объединены ультразвуковые и компрессионные ингаляторы, которые генерируют аэрозольное облако, состоящее из микрочастиц ингалируемого раствора. Ультразвуковые небулайзеры распыляют раствор при помощи ультразвука. Они компактны, бесшумны и надежны, но муколитики разрушаются под действием ультразвуковой волны! Принципом действия компрессионных небулайзеров является генерирование и распыление мельчайших частиц аэрозоля при помощи сжатого воздуха или кислорода. Размеры частиц, образующиеся при этом, составляют в среднем 5 мкм, что позволяет им проникать во все отделы бронхиального дерева.

В процессе небулайзеротерапии необходимо учитывать технические характеристики аппарата, свойства ингалируемого вещества, состояние и возраст пациента. Общий объем ингалируемого вещества должен составлять 3–4 мл (при необходимости лекарственный препарат разбавляют физиологическим раствором *хлорида натрия*), время ингаляции – 5–7 мин. Следует помнить, что лекарственные частицы почти не осаждаются в местах ателектазов и эмфиземы. Наличие СБО также существенно уменьшает проникновение аэрозоля в дыхательные пути, поэтому ингаляции муколитических препаратов пациентам с бронхообструкцией надо проводить через 15–20 мин после ингаляции бронхолитиков. Необходимо иметь в виду, что при использовании маски муколитик улучшает реологические свойства слизи из носоглотки, что является положительным моментом при воспалении со стороны верхних дыхательных путей, но в тоже время, применение маски снижает дозу вещества, ингалируемого в бронхи. Поэтому у детей раннего возраста необходимо использовать маску соответствующего размера, а после 3 лет лучше использовать мундштук.

Ситуационные задачи

Задача № 1. Ребенок 10 лет (масса тела 35 кг) переносит затажной приступ бронхиальной астмы (6 ч), развившийся на фоне острого инфекционного бронхита. Бронхиальной астмой болеет 4 года. В течение последних двух лет в осенне-весенний период пользуется ингаляционными селективными β_2 -адреномиметиками по 4–6 доз в сутки. По поводу настоящего приступа получил 2 дозы *беротека* с очень кратковременным эффектом, через 30 мин – еще 2 ингаляционные дозы, после чего состояние больного существенно ухудшилось: появились пероральный цианоз, тахикардия, сердцебиение, усугубились признаки бронхиальной обструкции.

В чем причина ухудшения состояния ребенка? Какова тактика врача в данной ситуации?

Задача № 2. У ребенка 10 лет, страдающего бронхиальной астмой, при пребывании в запыленном помещении остро развился приступ удушья, длительность которого к моменту поступления в приемный покой больницы составила 2 ч.

Выберите препараты для купирования приступа. Укажите дозы, режим и пути их введения.

При подготовке к занятию выписать следующие рецепты ребенку 6 лет массой тела 22 кг:

- *сальбутамол* ингаляционно;
- *кленбутерол* внутрь;
- *беродуал* ингаляционно;
- *атровент* ингаляционно;
- *серетид* ингаляционно;
- *адреналина гидрохлорид* подкожно;
- *эуфиллин* внутрь;
- *эуфиллин* в/в;
- *теодур* внутрь;
- *кетотифен* внутрь;
- *будесонид* ингаляционно;
- *интал* ингаляционно;
- *сингуляр* внутрь;
- *бромгексин* внутрь;
- *амброксол* внутрь;
- *ацетилицистеин* внутрь;
- *карбоцистеин* внутрь;
- *гвайфенизин* внутрь;
- *бутамират* внутрь;
- *баладекс* внутрь;
- *фенспирид* внутрь.

Занятие № 5. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Основные вопросы

- ▶ Лекарственные средства, влияющие на иммунологическую стадию аллергического процесса, – глюкокортикостероиды системного действия:
 - механизм действия;
 - клинико-фармакологическая характеристика отдельных препаратов;
 - показания к дифференцированному применению у детей;
 - критерии эффективности лечения;
 - побочные эффекты: клинические проявления, способы их предупреждения и коррекции;
 - противопоказания к назначению.
- ▶ Лекарственные средства, влияющие на патохимическую стадию аллергического процесса:
 - ингибиторы H₁-гистаминовых рецепторов. Механизм действия, сравнительная характеристика поколений, побочные эффекты, противопоказания;
 - антисеротониновые и антибрадикининные средства. Механизм действия, побочные эффекты, противопоказания.
- ▶ Принципы выбора противоаллергических средств при различных типах аллергических реакций.

Информационный блок

Глюкокортикостероиды. К данной группе препаратов относятся следующие.

- ▶ Природные ГКС: *гидрокортизон (кортизол, кортизон)*.
- ▶ Синтетические ГКС: *преднизолон, метилпреднизолон (медрол, урбазон, метипред); триамцинолон (полькортолон, кеналог); дексаметазон (дексазон, кортадекс); бетаметазон (целестон, дипроспан)*.

Фармакодинамика. После прохождения через мембрану клетки глюкокортикостероиды в цитоплазме связываются со специфическим стероидным рецептором. Активированный

комплекс «глюкокортикоид–рецептор» проникает в ядро клетки, соединяется с ДНК и стимулирует образование информационной РНК. В результате трансляции РНК на рибосомах синтезируются различные регуляторные белки. Одним из важнейших является липокортин (липомодулин), который ингибирует фермент фосфолипазу А₂ и тем самым подавляет синтез простагландинов и лейкотриенов, играющих ключевую роль в развитии воспалительной реакции.

Основные эффекты глюкокортикостероидов.

Водно-электролитный обмен. Замедление выделения из организма натрия и воды за счет увеличения их реабсорбции в дистальном отделе почечных канальцев. Усиление выведения калия. Эти минералокортикоидные эффекты в большей степени присущи природным глюкокортикоидам (*кортизону* и *гидрокортизону*), в меньшей – полусинтетическим (*преднизону*, *преднизолону*, *метилпреднизолону*). У фторированных препаратов (*триамцинолон*, *дексаметазон*, *бетаметазон*) минералокортикоидная активность отсутствует. Глюкокортикоиды угнетают всасывание кальция в кишечнике, способствуют выходу кальция из костной ткани и усиливают его почечную экскрецию. В результате могут развиваться гипокальциемия и гиперкальциурия.

Углеводный обмен. Стимуляция глюконеогенеза в печени, уменьшение проницаемости мембран для глюкозы, гипергликемия, глюкозурия вплоть до развития стероидного диабета. Таким образом, глюкокортикоиды являются контринсулярными гормонами.

Белковый обмен. Угнетение синтеза белка, усиление процессов катаболизма, особенно в коже, мышечной и костной тканях. Это проявляется похуданием, мышечной слабостью, атрофией кожи и мышц, стриями, замедлением заживления ран. Как следствие распада белкового матрикса костей и гипокальциемии развивается остеопороз.

Жировой обмен. Перераспределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу вследствие того, что в тканях конечностей преобладает липолиз, а в тканях груди, шеи, лица, плечевого пояса – липогенез.

Сердечно-сосудистая система. Глюкокортикоиды повышают чувствительность адренорецепторов к катехоламинам, усиливают прессорное действие ангиотензина. Они

уменьшают проницаемость капилляров, поддерживают нормальный тонус артериол, сократимость миокарда. Недостаточность коры надпочечников характеризуется низким сердечным выбросом, расширением артериол, слабой реакцией на адреналин. В сочетании с гиповолемией, вызванной дефицитом минералокортикоидов, эти изменения могут вести к сосудистому коллапсу.

Кровь. Глюкокортикоиды вызывают лимфоцитопению, моноцитопению и эозинопению. В то же время они стимулируют образование эритроцитов и тромбоцитов.

При интерпретации анализа крови следует учитывать, что после приема даже одной дозы глюкокортикоидов отмечается снижение уровня лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов с одновременным развитием нейтрофильного лейкоцитоза, возможен сдвиг формулы влево. Это происходит в результате подавления выхода нейтрофилов из кровеносного русла за счет торможения их адгезии к поверхности эндотелия и угнетения трансэндотелиальной миграции. Максимум изменений в крови отмечается через 4–6 ч, восстановление исходного состояния – через 24 ч. После завершения длительного курса глюкокортикоидной терапии изменения картины крови сохраняются на протяжении 1–4 недель.

Эндокринная система. Отмечается угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, обусловленное механизмом отрицательной обратной связи. Оно более выражено при длительном применении глюкокортикоидов и/или использовании препаратов, обладающих продолжительным действием. Глюкокортикоиды вызывают снижение выработки половых гормонов, которое является результатом прямого ингибирования их синтеза и уменьшения продукции лютеинизирующего гормона гипофиза. Уменьшение уровня половых гормонов рассматривается как один из факторов развития глюкокортикоидного остеопороза.

Пермиссивный эффект. Под влиянием ГКС увеличивается количество рецепторов и их чувствительность к физиологически активным веществам (катехоламины, тиреоидные гормоны).

Основные механизмы влияния ГКС на иммунные процессы приведены в табл. 7.

Таблица 7. Влияние глюкокортикоидов на иммунные и воспалительные реакции

Медиаторы	Действие глюкокортикоидов
Цитокины	Ингибирование продукции IL-1 (промотор PGE и продукции коллагеназы); IL-2 и IL-3 (фактор роста для Т-лимфоцитов); IL-6 и IL-8 (факторы хемотаксиса); ингибирование экспрессии других медиаторов воспаления: PAF, MIF, INF, TNF, NK-активность, CSF
Эйкозаноиды	Предупреждают синтез и/или высвобождение арахидоновой кислоты и ее провоспалительных метаболитов
Поверхностные молекулы адгезии	Ингибирование экспрессии ELAM-1 и ICAM-1 активированными эндотелиальными клетками. Эти молекулы играют решающую роль в адгезии нейтрофилов к месту воспалительной реакции
Гистамин	Супрессия синтеза и высвобождения гистамина мастоцитами и базофилами
Иммуноглобулины	Ингибирование продукции поликлональных иммуноглобулинов, снижение синтеза специфического IgE
Нейтральные протеазы	Снижение активатора плазминогена и коллагеназы
Брадикинин	Ингибирование продукции этого мощного вазодилататора, который повышает проницаемость сосудов в очаге воспаления и способствует высвобождению арахидоновой кислоты и ее метаболитов

Фармакокинетика. При приеме внутрь ГКС всасываются быстро и практически полностью в верхних отделах тощей кишки. Максимальная концентрация в крови отмечается через 0,5–1,5 ч. Инъекционные формы ГКС выпускаются в виде различных эфиров. Наиболее распространенными являются сукцинаты, гемисукцинаты, фосфаты, ацетаты. Сукцинаты, гемисукцинаты и фосфаты водорастворимы и при парентеральном введении обладают быстрым и относительно кратковременным действием. В неотложных ситуациях они являются препаратами выбора и вводятся в/в. При в/м введении максимальный эффект

развивается через 1–2 ч. В то же время ацетаты и ацетониды представляют собой мелкокристаллические суспензии, не растворимые в воде. Их действие развивается медленно (часы) и продолжается длительно (недели). Их вводят в суставы, суставные сумки и т.д. При в/м введении водонерастворимые эфиры медленно всасываются с началом действия через 24–48 ч, максимумом – через 4–8 дней и продолжительностью действия до 4 недель. Их нельзя вводить в/в!

В плазме ГКС связаны с белками – транскортином и альбумином. Природные глюкокортикоиды связываются с белком на 90%, полусинтетические – на 40–60% (большая свободная фракция). Этим обусловлена более высокая концентрация в тканях полусинтетических ГКС и их более высокая активность. Но в то же время это одна из причин большей опасности возникновения побочных эффектов: у синтетических ГКС выше диabetогенность и меньше пороговая доза, вызывающая кушингоид. ГКС метаболизируются микросомальными ферментами печени с образованием неактивных метаболитов (глюкуронидов или сульфатов). Природные препараты метаболизируются быстрее, чем полусинтетические и имеют менее длительный период полувыведения. *Кортизон* и *преднизон* подвергаются пресистемному метаболизму, при котором происходит их превращение в активные метаболиты – *гидрокортизон* и *преднизолон*. Фторированные ГКС (*триамцинолон*, *дексаметазон*, *бетаметазон*) метаболизируются медленнее, чем другие, и имеют в 2–3 раза больший период полувыведения.

Экскреция метаболитов осуществляется почками. При почечной недостаточности коррекция дозы не производится.

Выход ГКС из надпочечников в кровь в течение суток происходит не равномерно, а в виде 8–12 импульсов, которые подчиняются циркадному ритму, т.е. максимальная секреция *гидрокортизона* происходит в ранние утренние часы (6–8 ч) с резким снижением в вечерние и ночные.

Побочные эффекты. При системной терапии ГКС нежелательные реакции могут включать изменения со стороны многих органов и систем. Риск их появления, как правило, повышается с увеличением доз и длительности применения. Современные методы применения ГКС (альтернирующая терапия, пульс-терапия), их ингаляционное

и внутрисуставное введение позволяют не только уменьшить частоту развития нежелательных реакций, но и повысить эффективность терапии.

При длительном назначении ГКС у 50–80% пациентов возникают следующие побочные эффекты:

- экзогенный синдром Иценко–Кушинга: особый габитус, увеличение массы тела, атрофия кожи, стрии, акне, гирсутизм, артериальная гипертензия, снижение толерантности к глюкозе, миопатии, остеопороз, задержка роста и полового созревания, неустойчивое настроение;

- торможение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы за счет отрицательной обратной связи;

- снижение резистентности к инфекционным заболеваниям (возникает не ранее, чем через 2 недели постоянного приема);

- язвообразование;

- метаболические нарушения: гипокалиемия, гипокальциемия;

- склонность к тромбозам;

- глаукома, экзофтальм, задняя субкапсулярная катаракта.

Поэтому при любой схеме терапии необходимо проводить контроль:

- за динамикой массы тела;

- артериальным давлением;

- уровнем глюкозы в крови и моче;

- электролитным составом плазмы (для профилактики гипокалиемии назначаются препараты калия);

- состоянием ЖКТ (для предупреждения язвообразования назначаются антисекреторные препараты – ингибиторы протонной помпы или H₂-гистаминоблокаторы);

- состоянием костно-мышечной системы. Длительный прием глюкокортикоидов в дозе > 7,5 мг/день по *преднизолону* ведет к развитию остеопороза длинных трубчатых костей. Наиболее выраженные изменения отмечаются в первые 6 месяцев. Поэтому актуально одновременное применение препаратов кальция и витамина Д₃;

- внутриглазным давлением, а также необходимо проводить исследование с помощью щелевой лампы для выявления катаракты;

- развитием инфекционных осложнений.

Для уменьшения угнетающей способности ГКС на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему предложено несколько схем их прерывистого назначения.

Альтернирующая схема. Удвоенная доза ГКС назначается через день. Для этой схемы пригодны только ГКС средней продолжительности действия (*преднизолон, метилпреднизолон*), после приема одной дозы которых гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система подавляется на 12–36 ч. Нельзя использовать препараты длительного действия (*триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон*), так как при их назначении через день риск угнетения названной системы не уменьшается.

Интермиттирующая схема. ГКС назначается 3–4 дня, затем перерыв на 3–4 дня. Для этой схемы пригодны препараты длительного действия.

Пульс-терапия. Метод заключается в назначении сверхвысоких доз глюкокортикоидов на короткий срок. Наиболее часто используется *метилпреднизолон*, который в виде *натрия суццината* вводится в дозе не менее 1 г в/в капельно за 60–120 мин один раз в день в течение 3–5 дней. Максимальная концентрация препарата в крови достигается через 1 ч с последующим снижением в течение 6–7 ч. *Метилпреднизолон* накапливается в различных тканях, причем больше в воспаленных, а также в эритроцитах. С учетом особенностей распределения, минимального минералокортикоидного действия (более слабого по сравнению с *преднизолоном*), влияния на ЖКТ и ЦНС *метилпреднизолон* считается препаратом выбора при проведении пульс-терапии. Показаниями к пульс-терапии являются тяжелые и опасные для жизни заболевания, прежде всего системные заболевания соединительной ткани. Серьезные нежелательные реакции при пульс-терапии встречаются довольно редко: гиперемия лица, изменения вкуса, артрит, артралгии, миалгии.

Следует подчеркнуть, что *дексаметазон* и *бетаметазон* не пригодны для долговременной фармакотерапии, так как при самом сильном и длительном противовоспалительном эффекте они оказывают и выраженное угнетающее действие на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему и кортикотропную функцию гипофиза (в 9 раз сильнее аналогичного действия *преднизолона*), обладают наиболее существенным диабетогенным влиянием (в 7 раз сильнее,

чем у *преднизолона*) и имеют наименьшие пороговые дозы, вызывающие кушингоид (в 5 раз меньше, чем у *преднизолона*).

Ниже приводятся краткие сведения о ГКС, имеющих на фармацевтическом рынке.

Кортизон – природный глюкокортикоид, биологически неактивен. Активируется в печени, превращаясь в *гидрокортизон*. Обладает кратковременным действием. По сравнению с другими ГКС имеет более выраженную минералокортикоидную активность.

Формы выпуска. Таблетки по 0,025 г и 0,05 г (*кортизона ацетат*).

Гидрокортизон – природный глюкокортикоид, по глюкокортикоидной активности в 4 раз слабее *преднизолона*, по минералокортикоидной – несколько превосходит его. Применяется, главным образом, для заместительной терапии при первичной и вторичной надпочечниковой недостаточности.

Формы выпуска. *Гидрокортизона ацетат*, суспензия в ампулах и флаконах по 25 мг/мл.

Преднизолон – синтетический глюкокортикоид, наиболее часто используется в клинической практике для фармакодинамической терапии и рассматривается как «золотой стандарт». По глюкокортикоидной активности в 4 раза сильнее *гидрокортизона*, а по минералокортикоидной активности уступает ему. Относится к глюкокортикоидам средней продолжительности действия.

Формы выпуска. Таблетки по 0,005 г; ампулы по 1 мл (30 мг или 25 мг).

Метилпреднизолон по сравнению с *преднизолоном* обладает несколько большей (на 20%) глюкокортикоидной активностью, минимальным минералокортикоидным действием, реже вызывает нежелательные реакции (особенно изменения психики, аппетита, ulcerогенное действие).

Формы выпуска. Таблетки по 0,004 и 0,016 г; сухое вещество во флаконах по 0,25, 0,5 г для приготовления раствора для в/в и в/м введений.

Триамцинолон – фторированный глюкокортикоид. Обладает более сильным (на 20%) и длительным глюкокортикоидным действием, чем *преднизолон*. Не имеет минералокортикоидной активности. Чаще вызывает нежелательные реакции, особенно со стороны мышечной ткани («три-

амцинолоновая» миопатия) и кожи (стрии, кровоизлияния, гирсутизм).

Формы выпуска. Таблетки по 0,004 и 0,008 г; суспензия в ампулах по 40 мг/мл.

Дексаметазон – фторированный препарат. Один из наиболее мощных ГКС: в 7 раз сильнее *преднизолона* по глюкокортикоидной активности. Не обладает минералокортикоидным действием. Вызывает сильное угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, выраженные нарушения углеводного, жирового, кальциевого обмена, психостимулирующее действие, поэтому не рекомендуется для назначения на длительный срок.

Формы выпуска. Таблетки по 0,0005 г (0,5 мг); ампулы по 1 и 2 мл, 4 мг/мл.

Бетаметазон – фторированный глюкокортикоид, по силе и длительности действия похож на *дексаметазон*. Глюкокортикоидная активность в 8–10 раз выше, чем у *преднизолона*. Не имеет минералокортикоидных свойств.

Формы выпуска. Таблетки по 0,0005 г (0,5 мг); ампулы по 1 мл, 3 мг/мл (*целестон*); ампулы по 1 мл суспензии, содержащей 7 мг *бетаметазона*: 2 мг в виде *фосфата* и 5 мг в виде *дипропионата* (*дипроспан*).

Сравнительная характеристика ГКС приведена в табл. 8.

Таблица 8. Сравнительная характеристика эндогенных и синтетических кортикостероидов (R.K. Stoelring, S.F. Dierdorf, 1993)

Кортикостероиды	Глюкокортикоидная активность* (противовоспалительный эффект)	Минералокортикоидная активность* (задержка натрия)	Эквивалентные дозы внутрь и в/в, мг*
<i>Кортизол</i>	1	1	20**
<i>Кортизон</i>	0,8	0,8	25
<i>Преднизолон</i>	4	0,8	5
<i>Метилпреднизолон</i>	5	0	4
<i>Бетаметазон</i>	25	0	0,75
<i>Дексаметазон</i>	25	0	0,75
<i>Триамцинолон</i>	5	0	4
<i>Кортикостерон</i>	0,35	15	–
<i>Флюдрокортизон</i>	10	125	–
<i>Альдостерон</i>	0	3000	–

* – активность и эквивалентные дозы в сравнении с *кортизолом*;

** – суточная продукция *кортизола*

Антигистаминные препараты применяются при воспалительных процессах, в патогенезе которых ведущую роль играет гистамин. Речь идет, в первую очередь, об аллергическом воспалении, а также о других вариантах воспалительных реакций – псевдоаллергической и инфекционно-токсической.

В 1906 г. С.Р. Pirquet предложил использовать термин «аллергия» (от греч. *allos* – другой и *ergon* – действие) для обозначения измененной реактивности организма в виде толерантности или повышенной чувствительности. В настоящее время аллергию рассматривают как иммунопатологический процесс, характеризующийся гиперчувствительностью сенсибилизированного организма к повторному воздействию аллергена. В 1968 г. G.Gell и R.Coombs предложили классификацию различных типов аллергических реакций, согласно которой выделяется четыре основных типа иммунопатологических реакций:

- I тип – реакция гиперчувствительности IgE-зависимого типа (атопия, анафилаксия);
- II тип – цитотоксические комплементзависимые реакции;
- III тип – иммунокомплексные реакции;
- IV тип – реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Для иммунопатологических реакций **I типа** характерна выработка специфических реагинов (антитела класса IgE) в ответ на поступление в организм антигена. При повторном поступлении антигена быстро происходит его взаимодействие со специфическими реагинами, фиксированными на тучных клетках и базофилах. В результате этого без активации системы комплемента происходит дегрануляция тучных клеток и освобождение биологически активных веществ. Клиническими формами данного типа реакций являются аллергический ринит, атопический дерматит, бронхиальная астма, анафилактический шок.

Имунопатологические реакции **II типа** характеризуются тем, что антитела взаимодействуют с естественными или вторично фиксированными на мембранах клетки антигенами. Реализация иммунопатологических реакций данного типа происходит с обязательным участием системы комплемента. В иммунопатологический процесс могут вовлекаться также цитотоксические лимфоциты, фагоциты.

Действие высвободившихся из клеток биологически активных веществ потенцируется лизосомальными ферментами и провоспалительными медиаторами. Развивается цитолиз и аллергическое воспаление. Нередко антигены собственных клеток организма перестают распознаваться как «свои», становятся для иммунной системы «чужими» и к ним начинают вырабатываться антитела. Клиническими формами данного типа иммунопатологических реакций являются аутоиммунные заболевания, некоторые варианты лекарственной непереносимости.

Имунопатологические реакции **III тупа** характеризуются тем, что образование иммунных комплексов антиген + + антитело происходит в циркулирующей крови и только потом они фиксируются на клеточных мембранах эндотелия сосудов. При этом активируется система комплемента и потенцируется фагоцитоз. Развивается острая воспалительная реакция, поддерживаемая не только биологически активными веществами аллергии, но и лизосомальными ферментами и провоспалительными энзимами поврежденных клеток. Клиническими эквивалентами иммунопатологических реакций III тупа являются иммунокомплексный гломерулонефрит, геморрагический васкулит.

Имунопатологические реакции **IV тупа** характеризуются тем, что иммунопатологический процесс развивается без участия антител. Взаимодействие антигена с рецепторами компетентных Т-лимфоцитов приводит к их бластотрансформации, пролиферации и дифференцировке в цитотоксические лимфоциты, которые, оказывая повреждающее действие на клетки с фиксированным антигеном, приводят к так называемому замедленному тупу воспалительной реакции. Клиническими примерами гиперчувствительности замедленного тупа являются туберкулиновая проба Манту, контактный дерматит, реакции отторжения трансплантата.

В патогенезе любого тупа аллергической реакции условно выделяют три основные стадии: иммунологическую, патохимическую, патофизиологическую.

В *иммунологическую стадию* аллергической реакции в ответ на поступление в организм антигена происходит выработка специфических антител.

В *патохимическую стадию* при повторном поступлении антигена он взаимодействует со специфическими антите-

лами или рецепторами Т-лимфоцитов. В результате этого взаимодействия происходит дегрануляция тучных клеток и базофилов с освобождением медиаторов аллергии: гистамина, серотонина, брадикинина, простагландинов, лейкотриенов.

В *патофизиологическую стадию* освободившиеся из гранул тучных клеток и базофилов биологически активные вещества оказывают неблагоприятное воздействие через клеточные рецепторы на окружающие ткани. Результатом этого является гиперергическое воспаление.

Псевдоаллергические реакции – это состояния, клиническая картина которых напоминает аллергические заболевания, имеющие иные механизмы развития. Важнейшим отличием псевдоаллергии от аллергии является отсутствие специфической сенсибилизации организма и иммунологически опосредованной дегрануляции тучных клеток. При псевдоаллергии освобождение медиаторов воспаления происходит без иммунных взаимодействий (полностью отсутствует иммунологическая фаза). Для псевдоаллергической реакции характерны только патохимическая и патофизиологическая стадии. Дегрануляция базофилов и тучных клеток развивается в результате воздействия различных веществ – гистаминолибераторов (естественных пептидов, липополисахаридов грамотрицательных бактерий, протеина А стафилококка, различных медикаментов). Наиболее сильными пищевыми либераторами являются красящие компоненты некоторых пищевых продуктов (яблок, земляники), рыба, бананы, лекарственные препараты (природные пенициллины, полимиксины, тетрациклины, неселективные НПВС, йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества).

Псевдоаллергические реакции, в отличие от истинной аллергии, развиваются при первом контакте с либератором, имеют прямо пропорциональную степень выраженности от количества либератора, а также возникают спорадически на фоне сопутствующих заболеваний (ОРВИ, хроническая патология ЖКТ) и дефектов лечения (полипрагмазия, введение несовместимых препаратов, превышение дозы).

Следует помнить, что в основе патогенеза крапивницы и других экзантем, отека Квинке, обструктивного синдрома, ринита, анафилактоидной реакции могут лежать одновременно аллергические и псевдоаллергические реакции. Не-

смотря на различия в начальных звеньях патогенеза, общность клинических признаков этих реакций определяется спектром и количеством продуцируемых провоспалительных медиаторов. Например, более высокая либерация гистамина свойственна детям с экссудативным типом конституции, имеющим повторные эпизоды крапивницы, отека Квинке, ринита. Поэтому дифференцированную терапию, в том числе и антигистаминными препаратами, необходимо назначать с учетом медиаторного спектра атопических и псевдоаллергических реакций. Так H_1 -антигистаминные препараты I поколения более эффективны при псевдоаллергических реакциях у детей с экссудативным типом конституции. В то же время H_1 -антигистаминные препараты II поколения, имеющие более широкий спектр действия, эффективны при сочетанных формах аллергии, которые реализуются с участием не только гистамина, но и других медиаторов воспаления (лейкотриенов, брадикинина), факторов клеточной адгезии.

В организме существуют специфические рецепторы, с которыми связывается гистамин. Выделено 4 типа гистаминовых рецепторов. Через H_1 -рецепторы гистамин вызывает сокращение гладких мышц бронхов, кишечника, сосудов малого круга кровообращения, повышает проницаемость сосудов, усиливает секрецию слизистых желез носа, усиливает продукцию простагландинов. Воздействие гистамина на H_2 -рецепторы способствует образованию слизи в дыхательных путях, угнетает IgE-опосредованное высвобождение медиаторов воспаления из базофилов и тучных клеток кожи (но не легких!), повышает супрессорное действие Т-лимфоцитов, тормозит миграцию эозинофилов, усиливает секрецию желудочных желез. Сочетанная стимуляция H_1 - и H_2 -рецепторов способствует возникновению чувства зуда, расширению периферических сосудов, фибрилляции желудочков сердца (табл. 9).

Таблица 9. Основные клинические эффекты гистамина

Органы	Клинические проявления
Кожа	Зуд (H_1), отек (H_1), гиперемия (H_1)
Бронхи	Сокращение гладкой мускулатуры (H_1 , H_2), отек слизистой (H_1), гиперсекреция слизи (H_1 , H_2)

Органы	Клинические проявления
Легкие	Вазоконстрикция (H ₂)
Кишечник и желудок	Сокращение гладкой мускулатуры (H ₂), кишечные колики, усиление продукции пепсина и соляной кислоты (H ₂)
Сердечно-сосудистая система	Снижение АД (H ₁), нарушение ритма (H ₂)
Носовые пазухи	Зуд, отек слизистой, ринорея (H ₁ , H ₂)

Антигистаминные препараты. В 1942 г. получен первый препарат этой группы – *фенбензамин*. Последующие тридцать лет были эпохой создания АГ-препаратов I поколения, блокирующих H₁-рецепторы. Поскольку эти рецепторы располагаются преимущественно в гладкой мускулатуре бронхов, бронхиол, кишечника и сосудов, то АГ-препараты блокируют их и, тем самым, уменьшают или предупреждают спазм гладкой мускулатуры в перечисленных органах. В группе H₁-антагонистов можно выделить две разновидности препаратов. Первая подгруппа представлена так называемыми **классическими**, или **конкурентными, блокаторами H₁-рецепторов**. Действие их кратковременно и дозы для достижения терапевтического эффекта должны быть относительно высокими. Одна молекула H₁-гистаминоблокатора препятствует действию 100 молекул гистамина на сосуды, 5 – на кишечник и лишь 0,01 – на кожу. Следовательно, устранить такими веществами кожные проявления аллергии в 10 000 раз труднее, чем сосудистые. К положительным свойствам *первой подгруппы антигистаминных препаратов I поколения* можно отнести потенцирующее их действие с анальгетиками и антипиретиками, что позволяет уменьшить дозы каждого препарата. Важно также учитывать антисеротониновый (*перитол*), адреноблокирующий (*типольфен*), противорвотный (*димедрол*, *типольфен*) эффекты данных препаратов (табл. 10).

Таблица 10. Блокаторы H₁-рецепторов I поколения

Международное непатентованное название (МНН)	Торговое название	Форма выпуска	Дозы
<i>Клемастин</i>	<i>Тавегил</i> <i>Бравегил</i>	Таблетки по 0,001 г Ампулы: в 1 мл 0,001 г препарата	6–12 лет – по 1/2–1 таблетке 2 раза в сутки, > 12 лет – по 1 таблетке 2 раза в сутки, в/м 0,025 мг/кг · сут с 1 года
<i>Мекбидролин</i>	<i>Диазолин</i>	Драже по 0,1 г	2 мес. – 2 года – 50–100 мг/сут, 2–5 лет – 50–150 мг/сут, 5–10 лет – 100–200 мг/сут, > 10 лет – 100–300 мг/сут
<i>Прометазин</i>	<i>Пипольфен</i> <i>Дипразин</i>	Драже по 0,025 г Ампулы: в 1 мл 0,025 мг препарата	2 мес. – 1 год – 1/4 драже 2 раза внутрь или в/м 0,5–1 мг/кг, 1–2 года – 5–10 мг 1–2 раза, 2–5 лет – 5–10 мг 1–3 раза, 5–10 лет – 5–15 мг 1–3 раза, > 10 лет – 5–25 мг 1–3 раза
<i>Дифенгидрамин</i>	<i>Димедрол</i>	Таблетки по 0,025 и 0,05 г Ампулы: 25% и 50% раствора по 1 мл Крем 1% (пси-лобальзам)	2 мес. – 2 года – 2–5 мг 2 раза в сутки, 2–5 лет – 5–15 мг 2 раза в сутки, 5–12 лет – 15–25 мг 2 раза в сутки, > 12 лет – 25–50 мг 2 раза в сутки
<i>Ципрогептадин</i>	<i>Перитол</i>	Таблетки по 0,004 г Сироп 0,4 мг/мл	6 мес. – 2 года – 0,4 мг/кг · сут, 2–6 лет – 2 мг 3 раза в сутки, > 6 лет – 4 мг 3 раза в сут
<i>Хлоропирамин</i>	<i>Супрастин</i>	Таблетки по 0,025 г Ампулы: в 1 мл 0,01 мг препарата	До 1 года – по 1/4 таблетки 2–3 раза в сутки, 1–6 лет – 1/3 таблетки 2–3 раза в сутки, > 6 лет – 1/2 таблетки 2–3 раза в сутки

Международное непатентованное название (МНН)	Торговое название	Форма выпуска	Дозы
<i>Квифенадин</i>	<i>Фенкарол</i>	Таблетки по 0,025 г	До 3 лет – 0,005 г 2–3 раза в сутки, 3–7 лет – 0,01 г 2 раза в сутки, 7–12 лет – 0,01–0,015 г 2–3 раза в сутки, > 12 лет – 0,025 г 2–3 раза в сутки

Выделяют также *вторую подгруппу антигистаминных препаратов I поколения*, обладающих стабилизирующим действием на мембраны тучных клеток (табл. 11).

Таблица 11. Блокаторы H₁-рецепторов со стабилизирующим действием на тучные клетки

Международное непатентованное название (МНН)	Торговое название	Форма выпуска	Дозы
<i>Кетотифен</i>	<i>Задитен</i>	Таблетки по 0,001 г Сироп: 1 мг в 5 мл	1–3 года – 1/2 таблетки 2 раза в сутки, > 3 лет – 1 таблетка 2 раза в сутки
<i>Оксатомид</i>	<i>Тинсет</i>	Таблетки по 0,03 г	0,5 мг/кг 2 раза в сутки
<i>Ацеластин</i>	<i>Аллергодил</i>	0,05% назальный спрей, глазные капли	Детям с 6 лет – по 1 дозе в обе ноздри 2 раза в день

Из перечисленных препаратов, обладающих двойным механизмом действия, наиболее широко применяют *задитен* детям после года при заболеваниях с преимущественной гистаминергией в патогенезе (зудящие дерматиты, мокнущая экзема, псевдоаллергические реакции).

Антигистаминные препараты I поколения хорошо всасываются из ЖКТ. Продолжительность действия этих препаратов – 4–6 ч, исключение составляет *диазолин*, продолжительность действия которого – 24–48 ч.

H₁-гистаминоблокаторы I поколения обладают нежелательными побочными эффектами:

- неполная связь с H₁-рецепторами в терапевтических дозах (30%) и в связи с этим необходимость применения для получения клинического эффекта более высоких доз ЛС;

- кратковременный эффект;

- неселективность: H₁-гистаминоблокаторы I поколения связываются также с м-холинорецепторами, адренорецепторами, 5HT-рецепторами, что вызывает сухость слизистых оболочек, кокаиноподобное и хинидиноподобное действие;

- кардиотоксическое действие (удлинение интервала Q–T);

- развитие тахифилаксии, что лимитирует время их применения и необходимость смены препарата каждые 7–10 дней.

Практически все антигистаминные препараты I поколения имеют разной степени выраженности седативный эффект, что ограничивает их применение у детей школьного возраста. Некоторые из них могут оказывать парадоксальное влияние на ЦНС в виде беспокойства, возбуждения, раздражительности (*димедрол*). Антигистаминные препараты I поколения используются в основном у детей раннего возраста. При необходимости длительного применения нужно использовать препараты II поколения.

Блокаторы H₁-рецепторов II поколения. Препараты данной группы имеют следующие особенности:

- высокое сродство (аффинность) к H₁-рецепторам;

- быстрое начало и достаточная продолжительность действия (до 24 ч);

- отсутствие блокады других типов рецепторов;

- низкая проходимость через гематоэнцефалический барьер в терапевтических дозах;

- отсутствие инактивации препаратов пищей;

- отсутствие тахифилаксии (табл. 12).

Таблица 12. Блокаторы H₁-рецепторов II поколения

Международное непатентованное название (МНН)	Торговое название	Форма выпуска	Дозы
<i>Лоратадин</i>	<i>Кларитин</i> <i>Кларифер</i> <i>Кларидол</i>	Таблетки по 0,01 г Сироп: в 5 мл 5 мг репарата	От 2 до 12 лет при массе тела менее 30 кг – 1/2 таблетки или 5 мл сиропа 1 раз в сутки; > 12 лет – 1 таблетка или 2 мерные ложки сиропа 1 раз в сутки
<i>Цетиризин</i>	<i>Зиртек</i> (с 6 мес.) <i>Парлазин</i> <i>Амертил</i> <i>Аллеркапс</i> <i>Зодак</i>	Таблетки по 0,01 г Капли (20 капель в 1 мл)	От 2 до 6 лет – по 1/2 таблетки 1 раз в сутки, > 6 лет – 1 таблетка 1 раз в сутки
<i>Эбастин</i>	<i>Кестин</i>	Таблетки по 0,01 г	6–12 лет – 1/2 таблетки; старше 12 лет – 1 таблетка 1 раз в сутки
<i>Диметинден малеат</i>	<i>Фенистил</i>	Капли для приема внутрь (1 мл = 20 капель = 1 мг) Капсулы по 0,004 г Таблетки по 0,0025 г	От 1 мес. до года – по 3–10 капель на прием, от 1 года до 3 лет – по 10–15 капель, > 3 лет – по 15–20 капель. Кратность приема – 3 раза в сутки, > 12 лет – 1 капсула 1 раз в сутки

Лоратадин не оказывает влияния на ЦНС, не проникает через гематоэнцефалический барьер, не обладает седативным и холиноблокирующим действием. Начало терапевтического действия отмечается уже через 30 мин после приема, а эффект сохраняется в течение суток. Пища не оказывает влияния на абсорбцию лоратадина. В настоящее время известно, что препарат не только блокирует гистаминовые рецепторы различных клеток, но и ингибирует освобождение гистамина тучными клетками, базофилами,

синтез и освобождение простагландинов и лейкотриенов, хемотаксис эозинофилов, т.е. обладает универсальным противовоспалительным действием. К *лоратадину* не развивается толерантность. Имеет хороший комплаенс, принимается один раз в сутки, не повышает аппетит, совместим с другими лекарственными препаратами, не усиливает действие антидепрессантов, психотропных средств.

Цетиризин кроме блокады H_1 -рецепторов, подавления секреции гистамина и других медиаторов, ингибируя миграцию эозинофилов и снижая экспрессию молекул адгезии, сдерживает формирование поздней фазы аллергической реакции. Практически не оказывает антихолинергического и антисеротонинового действия.

Эбастин после приема внутрь оказывает выраженное противоаллергическое действие через 1 ч, которое длится в течение 48 ч. После 5-дневного курса лечения препаратом антигистаминная активность сохраняется в течение 72 ч за счет действия активных метаболитов. Препарат не обладает антихолинергическим и седативным эффектами. После приема внутрь быстро всасывается и почти полностью метаболизируется в печени, превращаясь в активный метаболит каребастин. Показаниями к назначению *эбастина* являются аллергический ринит (сезонный и/или круглогодичный), идиопатическая хроническая крапивница. Препарат назначают 1 раз в сутки по 20 мг при круглогодичном аллергическом рините и по 10 мг при идиопатической хронической крапивнице.

Большинство антигистаминных препаратов метаболизируются в печени с участием фермента – цитохрома P-450. Некоторые ЛС – макролидные антибиотики (*эритромицин, кларитромицин*), азольные противогрибковые препараты (*кетоконазол, интраконазол, миконазол*) могут ингибировать активность указанной ферментной системы. Одновременное применение этих препаратов с антигистаминными ЛС замедляет метаболизм последних и приводит к увеличению их концентрации в плазме крови и повышению риска развития побочных эффектов. Было доказано, что одновременное применение макролидных антибиотиков и азольных противогрибковых средств с *астемизолом* и *терфенадином* приводило к развитию кардиотоксического эффекта в виде удлинения интервала Q-T. Поэтому эти препараты были сняты с производства. В то же время не

выявлено подобных изменений при одновременном применении макролидов и азолов с другими представителями этой группы.

Лекарственные взаимодействия антагонистов H_1 -гистаминовых рецепторов I и II поколений с другими ЛС приведены в Приложениях.

Однако со временем понадобилось усовершенствовать и эти лекарства. Дело в том, что подавляющее большинство антигистаминных препаратов представляют собой пролекарства. Поэтому синтез и использование в качестве ЛС конечного фармакологически активного метаболита позволило бы радикально избавиться от побочных действий, которыми может обладать исходный продукт. Это послужило поводом для синтеза новых антигистаминных препаратов (активных метаболитов). В настоящее время применяется несколько антигистаминных препаратов этого класса.

Фексофенадин – высокоселективный и специфический антагонист H_1 -гистаминовых рецепторов. *Фексофенадина гидрохлорид* (активное действующее вещество препарата) является метаболитом *терфенадина*. Препарат быстро всасывается, достигая максимальной концентрации через 1–3 ч. Эффект продолжается около 24 ч. При повторном применении не наблюдается кумуляции, не развивается толерантность. *Фексофенадин* на 60–70% связывается с белками плазмы. Он не проникает через гематоэнцефалический барьер. *Фексофенадин* не претерпевает биотрансформации в печени, не взаимодействует с ферментом СУРЗА4 системы цитохрома Р-450 и поэтому не конкурирует с другими лекарствами, метаболизирующимися в печени (*эритромицином* или азолами). Из организма *фексофенадин* выводится в неизменном виде через ЖКТ (с желчью) и почки (с мочой).

Недавно доказано, что *фексофенадин* обладает еще и противовоспалительным действием, препятствуя развитию аллергического воспаления слизистых оболочек дыхательной и пищеварительной систем. С одной стороны, *фексофенадин* тормозит вызванное активированными эозинофилами высвобождение медиаторов воспаления (интерлейкин-8, гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор – GM-CSF) и молекул межклеточной адгезии (ICAM) из эпителиальных клеток слизистой обо-

лочки носа, а с другой – угнетает хемотаксис и адгезию эозинофилов к эндотелиальным клеткам. Таким образом, *фексофенадин* не только блокирует H_1 -рецепторы, но и угнетает процесс вовлечения клеток воспаления в аллергическую реакцию. Следовательно, его противоаллергическое действие превышает антигистаминный эффект (табл. 13).

Таблица 13. Блокаторы H_1 -рецепторов II поколения (активные метаболиты)

Международное непатентованное название (МНН)	Торговое название	Форма выпуска	Дозы
<i>Фексофенадин</i>	<i>Телфаст</i> <i>Фексомакс</i> <i>Фексофаст</i>	Таблетки по 0,03 г; 0,12; 0,18 г	6–12 лет – по 0,03 г 1–2 раза в сутки, > 12 лет – 0,12 г или 0,18 г 1 раз в сутки
<i>Дезлоратадин</i>	<i>Эриус</i>	Таблетки по 0,005 г Сироп: в 1 мл – 0,5 мг	> 12 лет – по 1 таблетке 1 раз в сутки; сироп: детям 2–5 лет – по 2,5 мл, 6–11 лет – 5 мл, > 12 лет – по 10 мл 1 раз в сутки
<i>Левосетиризин</i>	<i>Ксизал</i> <i>Парлазин-нео</i>	Таблетки по 0,005 г Капли: в 1 мл – 5 мг (флакон 20 мл)	> 6 лет – по 1 таблетке 1 раз в сутки

В заключение следует отметить, что наибольшая эффективность АГ-препаратов I и II поколения доказана при заболеваниях, в патогенезе которых основная роль принадлежит атопическим и псевдоаллергическим реакциям.

Прямыми показаниями для назначения АГ-препаратов являются:

- аллергический риноконъюнктивит;
- острая крапивница и отек Квинке, хроническая рецидивирующая крапивница;
- атопический дерматит.

Антигистаминные препараты I поколения, помимо взаимодействия с H_1 -рецепторами, блокируют и рецепторы дру-

гих типов. При этом отмечаются нежелательные реакции, среди которых выделяется седативный эффект. Представители данной группы антигистаминных препаратов могут применяться при атопических заболеваниях кожи в педиатрической практике в тех случаях, когда у детей, не посещающих организованные коллективы, наблюдаются повышенная раздражительность и нарушение сна. В то же время нецелесообразно назначать курсовую терапию антигистаминными препаратами I поколения в период посещения детьми организованных коллективов (детские сады, школы). Это связано с тем, что длительное применение указанных препаратов приводит к развитию седативного эффекта, снижению внимания, уменьшению способности к сосредоточению и интеллектуальной концентрации и может негативно сказываться на успеваемости.

Антигистаминные препараты II поколения отличаются более высокой избирательной способностью блокировать H_1 -рецепторы, при их использовании в подавляющем большинстве случаев седативный эффект не развивается. Кроме того, фармакокинетические особенности таких препаратов, как *лоратадин*, *цетиризин*, позволяют использовать их 1 раз в сутки, что значительно повышает комплаентность лечения. Поэтому при необходимости проведения курсового лечения или продолжительного профилактического (противорецидивного) лечения применяются антигистаминные препараты именно этого поколения с оптимальным соотношением «эффективность / безопасность» и высокой комплаентностью.

При выборе АГ-препарата для курсового лечения следует учитывать:

- индивидуальную чувствительность к его действию (степень седативных проявлений, возможность парадоксального и токсического эффекта, дозозависимые эффекты);
- возможность побочного действия на ЦНС, сердечно-сосудистую систему;
- особенности фармакокинетики и фармакодинамики (различия в скорости наступления противогистаминного эффекта, продолжительности терапевтического действия).

Выбор АГ-препаратов разных поколений, их дозы и длительность лечения при определенном заболевании следует решать индивидуально в каждом конкретном случае с учетом индивидуальных особенностей и преморбидного фона

ребенка, выраженности клинических проявлений болезни и степени риска развития побочных эффектов комплексной терапии.

Ситуационные задачи

Задача № 1. Ребенку 6 месяцев, с рождения находится на искусственном вскармливании адаптированной молочной смесью. Две недели назад введен прикорм – овощное пюре (цветная капуста) домашнего приготовления на молоке. С 2-месячного возраста на коже появились и в последнее время усилились проявления атопического дерматита в виде сухости, мелкопластинчатого шелушения, гиперемии щек, участков инфильтрации на бедрах и в подколенных областях. После введения прикорма стал более беспокойным, участились срыгивания между кормлениями створоженным молоком с примесью слизи. Аппетит сохранен. Стул 4–6 раз в сутки, кашицеобразный с зеленью и слизью. Ребенок имеет дефицит массы тела 16%. Семейный анамнез отягощен (у отца – нейродермит). Ваша тактика? Нуждается ли ребенок в коррекционном медикаментозном лечении? Выпишите рецепты на необходимые лекарственные препараты.

Задача № 2. Девочка 3 месяцев находится на грудном вскармливании. На коже волосистой части головы, за ушами имеются проявления дерматита в виде сухости, умеренная гиперемия щек. В связи с гипогалактией у матери возникла необходимость перевода ребенка на искусственное вскармливание. Генеалогический анамнез отягощен по двум линиям: у матери ребенка поллиноз с дошкольного возраста, у отца – бронхиальная астма. Ваша тактика? Какие медикаментозные назначения нужно сделать? На назначаемые лекарственные препараты выпишите рецепты.

При подготовке к занятию выписать следующие рецепты ребенку 13 лет массой тела 45 кг:

- *димедрол* в/м;
- *диазолин* внутрь;
- *супрастин* внутрь;
- *супрастин* в/м;
- *тавегил* внутрь;

- *тавегил* в/м;
- *фенкарол* внутрь;
- *фенистил* внутрь;
- *цетиризин* внутрь;
- *лоратадин* внутрь;
- *левоцетиризин* внутрь;
- *дезлоратадин* внутрь;
- *типольфен* в/м;
- *фексофенадин* внутрь;
- *преднизолон* внутрь;
- *преднизолон* в/м;
- *дексаметазон* в/м;
- *метилпреднизолон* внутрь;
- *ацеластин* эндоназально;
- *мометазон* эндоназально.

Занятие № 6. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Основные вопросы

▶ Средства, применяемые при нарушениях функции желез желудка (повышающие и понижающие секрецию, средства заместительной терапии). Показания и противопоказания к назначению. Побочные эффекты. Принципы дифференцированного выбора препарата при различных нозологических формах в детской практике.

▶ Препараты, регулирующие тонус и двигательную активность ЖКТ (прокинетики). Классификация. Клинико-фармакологическая характеристика различных препаратов. Показания и противопоказания к назначению. Побочные эффекты, их предупреждение и коррекция. Принципы дифференцированного выбора препарата в детской практике.

▶ Препараты, применяемые при заболеваниях поджелудочной железы (средства заместительной терапии; угнетающие активность ферментов поджелудочной железы). Классификация. Клинико-фармакологическая характеристика различных препаратов. Показания и противопоказания к назначению. Побочные эффекты, их предупреждение и коррекция. Принципы дифференцированного выбора препарата в детской практике.

▶ Желчегонные средства. Классификация. Клинико-фармакологическая характеристика различных препаратов. Показания и противопоказания к назначению. Побочные эффекты, их предупреждение и коррекция. Принципы дифференцированного выбора препарата в детской практике.

▶ Гепатопротекторы. Классификация. Клинико-фармакологическая характеристика различных препаратов. Показания и противопоказания к назначению. Побочные эффекты, их предупреждение и коррекция. Принципы дифференцированного выбора препарата в детской практике.

▶ Слабительные ЛС. Классификация. Клинико-фармакологическая характеристика различных препаратов. Показания и противопоказания к назначению. Побочные эф-

фекты, их предупреждение и коррекция. Тактика выбора препарата при запорах у детей.

► Антидиарейные ЛС. Классификация. Клинико-фармакологическая характеристика различных препаратов. Показания и противопоказания к назначению. Побочные эффекты, их предупреждение и коррекция. Особенности использования антидиарейных средств при поносах инфекционной и неинфекционной этиологии у детей. Критерии эффективности и безопасности применения антидиарейных ЛС.

► Средства, регулирующие кишечный биоценоз (эубиотики). Классификация. Клинико-фармакологическая характеристика пробиотиков, пребиотиков. Показания и противопоказания к назначению. Побочные эффекты, их предупреждение и коррекция. Принципы дифференцированного выбора препарата в детской практике. Критерии эффективности и безопасности применения у детей.

Информационный блок

Желудочное кислотообразование является, с одной стороны, важной составляющей процесса пищеварения, с другой, при его патологических состояниях, – причиной многих, так называемых кислотозависимых, заболеваний, среди которых патология пищевода (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь), желудка и двенадцатиперстной кишки (язвенная болезнь, хронический гастрит, гастродуоденит, синдром неязвенной функциональной диспепсии) занимает одно из первых мест.

Процесс секреции соляной кислоты (HCl) париетальными клетками основан на трансмембранном переносе протонов и осуществляется специфическим протонным насосом H^+/K^+ -зависимой АТФ-азой (рис. 2). При активизации молекулы H^+/K^+ -АТФ-азы встраиваются в мембрану секреторных канальцев париетальной клетки и за счет энергии АТФ переносят ионы водорода из клетки в просвет желудка, обменивая их на ионы калия из внеклеточного пространства. Этот процесс предваряет выход из цитозоля париетальной клетки ионов хлора (Cl^-), таким образом в просвете секреторного канальца обкладочной клетки и образуется HCl. Благодаря функционированию H^+/K^+ -АТФ-азы создается

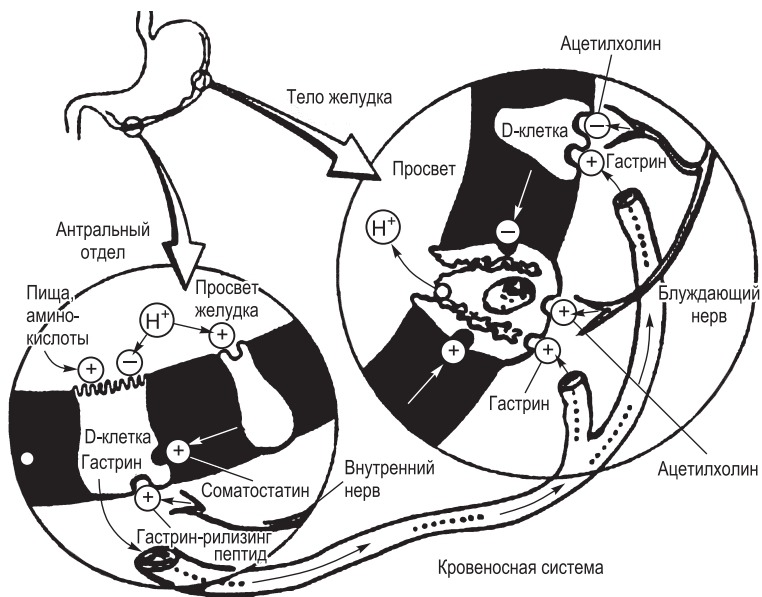


Рис. 2. Регуляция секреции соляной кислоты в желудке

существенный концентрационный градиент ионов водорода и устанавливается значительная разница рН между цитозолем париетальной клетки и просветом секреторного канальца. Ни одна из других клеток человеческого организма никогда не граничит со средой с такими низкими значениями рН. Строение обкладочной клетки поляризовано, на ее базолатеральной мембране располагается ряд рецепторов, которые регулируют секреторную активность. Париетальная клетка не является обособленной структурой. Она находится под влиянием вегетативной нервной системы, тесно связана с G-гастринпродуцирующими клетками и D-клетками, продуцирующими соматостатин. Стимуляция рецепторов париетальной клетки ацетилхолином, гистамином, гастрином с помощью группы вторичных сигнальных молекул активизирует работу протонной помпы. Рецепторы для соматостатина, простагландинов, эпидермального фактора роста участвуют в обратном процессе – ингибировании кислотной продукции, в том числе стимулированной гистамином.

Решающим звеном в патогенезе язвенной болезни является дисбаланс между факторами агрессии и факторами защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Важное место в ulcerогенезе отводится усилению воздействия агрессивного фактора, связанного с увеличением продукции HCl. Избыточная продукция последней при язвенной болезни, с одной стороны, генетически детерминирована (увеличение массы обкладочных клеток, повышенное высвобождение гастрина в ответ на прием пищи), с другой стороны, связана с нарушением нейроэндокринной регуляции (усилением вагусного влияния, гиперплазией и гиперфункцией G-, ECL-клеток).

В соответствии с патогенезом условно выделяют несколько групп ЛС.

Антисекреторные средства. Ингибиторы H^+/K^+ -АТФ-азы, или ингибиторы протонного насоса (ИПН). Занимают центральное место среди противоязвенных ЛС. Во-первых, это связано с тем, что по антисекреторной активности, а следовательно, и по клинической эффективности они значительно превосходят другие препараты. Во-вторых, ИПН создают благоприятную среду для антигеликобактерного эффекта АБ, поэтому они включены во все схемы эрадикации *H. pylori*. Из препаратов этой группы в педиатрической практике в настоящее время используется *омепразол*, в интернистской клинике широко используются *пантопразол*, *лансопразол*, *рабепразол*.

Фармакодинамика. Антисекреторный эффект этих ЛС реализуется не посредством блокирования рецепторов, участвующих в регуляции желудочной секреции, а путем прямого воздействия на синтез HCl. Функционирование кислотного насоса является заключительным этапом биохимических превращений внутри париетальной клетки, результатом которых является выработка соляной кислоты (рис. 3).

Ингибиторы протонного насоса исходно не обладают биологической активностью. Но, являясь по химической природе слабыми основаниями, они накапливаются в секреторных канальцах париетальных клеток, где под влиянием соляной кислоты превращаются в сульфонамидные производные, которые образуют ковалентные дисульфидные связи с цистеином H^+/K^+ -АТФ-азы, ингибируя данный фермент. Для восстановления секреции париетальная

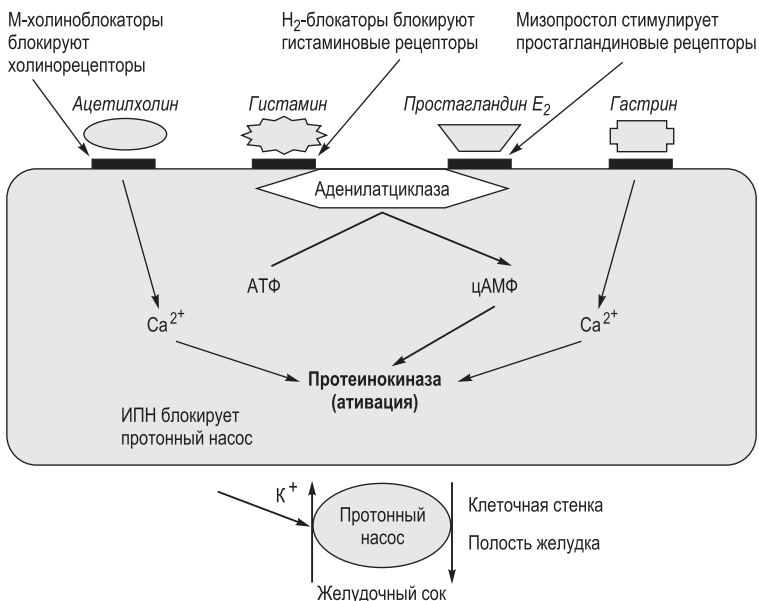


Рис. 3. Механизмы действия антисекреторных средств

клетка вынуждена синтезировать новый белок фермента, на что требуется около 18 ч. Высокая терапевтическая эффективность ИПН обусловлена их выраженной антисекреторной активностью, в 2–10 раз более высокой, чем у H₂-гистаминоблокаторов. При приеме средней терапевтической дозы 1 раз в день (независимо от времени суток) желудочное кислотовыделение в течение суток подавляется на 80–98%, в то время как при приеме H₂-гистаминоблокаторов – на 55–70%. По существу, ИПН являются в настоящее время единственными препаратами, способными поддерживать показатели интрагастрального pH на уровне выше 3,0 более 18 ч и удовлетворяющими требованиям, сформулированным Burget для идеальных противоязвенных средств. ИПН не оказывают прямого влияния на выработку пепсина и желудочной слизи, но в соответствии с законом «обратной связи» повышают в 1,6–4 раза уровень гастрина в сыворотке, который достаточно быстро нормализуется после прекращения лечения.

Фармакокинетика. При приеме внутрь ИПН протонного насоса, попадая в кислую среду желудочного сока,

могут преждевременно превратиться в сульфенамиды, которые плохо всасываются в кишечнике. Поэтому они применяются в кислотоустойчивых капсулах. Биодоступность *омепразола* в такой лекарственной форме составляет около 65%, *пантопразола* – 77%, у *лансопразола* она переменна. Препараты быстро метаболизируются в печени, экскретируются через почки (*омепразол*, *пантопразол*) и ЖКТ (*лансопразол*). Профиль безопасности ИПН при коротких (до 3 месяцев) курсах терапии является очень высоким. Чаще всего при этом отмечаются головная боль (2–3%), утомляемость (2%), головокружение (1%), диарея (2%), запоры (1% пациентов). В редких случаях – аллергические реакции в виде кожной сыпи или бронхоспазма. При длительном (особенно в течение нескольких лет) непрерывном приеме ИПН в высоких дозах (40 мг *омепразола*, 80 мг *пантопразола*, 60 мг *лансопразола*) возникает гипергастринемия, прогрессируют явления атрофического гастрита, иногда – узелковая гиперплазия энтерохромафинных клеток слизистой желудка. Но необходимость длительного приема таких доз имеется обычно лишь у больных с синдромом Золлингера–Эллисона и при тяжелом течении эрозивно-язвенного эзофагита, что в педиатрической практике наблюдается крайне редко. *Омепразол* и *лансопразол* умеренно ингибируют цитохром P-450 в печени и, вследствие этого, замедляют элиминацию некоторых лекарственных препаратов (*диазепам*, *варфарин*). В то же время, метаболизм *кофеина*, *теофиллина*, *пропранолола*, *хинидина* при этом не нарушается.

Форма выпуска и дозы. *Омепразол* (*омез*, *лосек*, *зероцид*, *ультон*) выпускается в капсулах по 0,01; 0,02; 0,04 г, во флаконах по 42,6 мг *омепразола натрия* (соответствует 40 мг *омепразола*) для в/в введения. Применяется с 6 лет по 10–20 мг 1 раз в день перед завтраком. При синдроме Золлингера–Эллисона максимально допустимая суточная доза может составлять 120 мг, при приеме более 80 мг/сут доза делится на 2 раза. В настоящее время на фармацевтическом рынке Республики Беларусь появились новые формы *омепразола*: *омез инста* (20 мг *омепразола* + 1680 мг *натрия бикарбоната*), *омез ДСР* (20 мг *омепразола* + + 30 мг *домперидона* замедленного действия).

Эзомеразол (*нексиум*) – единственный левовращающийся изомер *омепразола* (все остальные – рацематы), выпу-

скается в таблетках по 0,02 г, разрешен к применению с 12 лет по 1 таблетке 1 раз в день перед завтраком. Таблетки необходимо глотать целиком, не разжевывая или дробить, можно растворять в негазированной воде.

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов.

Стали применяться в клинической практике с середины 70-х гг. XX в., после того как в 1972 г. Дж. Блэк синтезировал первые блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов (*буримаид* и *метиаид*), однако при клинических испытаниях они оказались малоэффективны и вызывали большое количество побочных эффектов. Известно несколько поколений этих ЛС. После *циметидина* (1974 г.) были последовательно синтезированы *ранитидин*, *фамотидин*, а несколько позже – *низатидин* и *роксатидин*. По химической структуре препараты этой группы несколько различаются между собой: *циметидин* содержит в своей структуре имидазольное кольцо, а все остальные препараты – фурановое, что в несколько раз повышает их эффективность и снижает количество нежелательных побочных эффектов.

Фармакодинамика. Главным эффектом H₂-блокаторов является антисекреторный: за счет конкурентного блокирования H₂-гистаминовых рецепторов в слизистой оболочке желудка они подавляют выработку соляной кислоты. Препараты новых поколений превосходят *циметидин* по степени подавления ночной и общей суточной секреции соляной кислоты, а также по длительности антисекреторного эффекта (табл. 14).

Таблица 14. Сравнительная фармакодинамика H₂-гистаминоблокаторов

Препарат	Ночная секреция, %	Общая секреция, %	Длительность действия, ч
<i>Циметидин</i>	50–65	50	4–5
<i>Ранитидин</i>	80–95	70	8–9
<i>Фамотидин</i>	80–95	70	10–12
<i>Низатидин</i>	80–95	70	10–12
<i>Роксатидин</i>	80–95	70	10–12

Помимо угнетения секреции соляной кислоты H₂-блокаторы обладают и рядом других эффектов. Они подавляют базальную и стимулированную выработку пепсина, уве-

личивают продукцию желудочной слизи и бикарбонатов, усиливают синтез простагландинов в стенке желудка, улучшают микроциркуляцию в слизистой. В последние годы было показано, что H₂-блокаторы тормозят дегрануляцию тучных клеток, снижают содержание гистамина в периульцерозной зоне и увеличивают количество ДНК-синтезирующих эпителиальных клеток, стимулируя тем самым репаративные процессы.

Фармакокинетика. При приеме внутрь H₂-блокаторы хорошо всасываются в проксимальных отделах тонкой кишки, достигая пиковых концентраций в крови через 30–60 мин. Биодоступность *циметидина* составляет 60–80%, *ранитидина* – 50–60%, *фамотидина* – 30–50%, *низатидина* – 70%, *роксатидина* – 90–100%. Экскреция препаратов осуществляется через почки, причем 50–90% принятой дозы – в неизменном виде. Период полувыведения *циметидина*, *ранитидина* и *низатидина* составляет 12 ч, *фамотидина* – 25–35 ч, *роксатидина* – 16 ч.

Циметидин в настоящее время не используется в виду большого количества побочных реакций. Препараты следующих поколений (*ранитидин*, *фамотидин*, *низатидин* и *роксатидин*) переносятся значительно лучше, они не оказывают антиандрогенного и гепатотоксического действия, не проникают через гематоэнцефалический барьер и не вызывают нервно-психических нарушений. При их применении могут отмечаться лишь диспептические расстройства (запоры, диарея, метеоризм) и аллергические реакции (преимущественно в виде крапивницы), которые встречаются сравнительно редко (1–2%). При длительном применении H₂-блокаторов (более 8 недель), особенно в высоких дозах, следует иметь в виду потенциальную возможность развития гипергастринемии с последующей гиперплазией энтерохромафинных клеток в слизистой оболочке желудка.

Форма выпуска и дозы. *Ранитидин* (*зонтак*, *ранисан*, *гистак*, *ги-кар*) – II поколение. Выпускается в таблетках по 0,15 г и 0,3 г, ампулах по 50 мг/2 мл. Назначается в педиатрической практике из расчета 4–8 мг/кг · сут, но не более 300 мг, разделенных на 2 приема.

Фамотидин (*фамоцид*, *квател*, *ульфамид*, *фамо*, *фамосан*, *паналба*) – III поколение. Выпускается в таблетках по 0,02 г и 0,04 г, ампулах по 0,02 г. Назначается однократно из расчета 0,5–1,0 мг/кг · сут, но не более 40 мг/сут. Пре-

параты IV (*низатидин*) и V (*роксатидин*) поколений в педиатрической практике не используются.

N.B.!

Применяя H₂-гистаминоблокаторы, следует помнить:

- при длительном их использовании может наблюдаться транзиторное повышение активности трансаминаз печени;
- при быстром в/в введении *ранитидина* возможно развитие брадикардии, гипотензии, аллоритмии и даже асистолии;
- после основного курса лечения, необходим переход на поддерживающую дозу во избежание синдрома «рикошета».

Блокаторы периферических м-холинорецепторов. М-холинолитики обладают способностью блокировать м-холинорецепторы, которые становятся нечувствительными к *ацетилхолину*, образуемому в области окончаний постганглионарных парасимпатических нервов. Выделяют две группы м-холинолитиков.

► Неселективные м-холинолитики (*атропин, метацин, платифиллин*) блокируют м₁- и м₂-холинорецепторы и уменьшают секрецию соляной кислоты, бронхиальных, потовых желез, поджелудочной железы. Применение этих препаратов ограничено из-за системности их холиноблокирующего действия, и, как следствие этого, – высокой частоты нежелательных реакций. К последним относятся сухость во рту, нарушение аккомодации, тахикардия, запоры, задержка мочеиспускания, головокружение, головная боль, бессонница. Период полувыведения атропина равен 1–1,5 ч, поэтому требуется частое (каждые 2–3 ч) введение препарата.

► Селективные м-холинолитики избирательно блокируют м₁-холинорецепторы желудка и снижают его секреторную и моторную функции, не влияя на рецепторы других органов.

Гастроцепин (пирензетин, гастрозем, пирен) слабее, чем *атропин*, подавляет секрецию соляной кислоты (базальную и стимулированную), но не блокирует продукцию защитной слизи и ферментов, улучшает микроциркуляцию в слизистой оболочке желудка, подавляет интрагастральный протеолиз, т.е. выступает как цитопротектор и не имеет

таких побочных явлений, как *атропин*, за исключением сухости во рту и послабления стула. Несмотря на структурное сходство с трициклическими антидепрессантами, *пирензепин* не вызывает нежелательных реакций со стороны ЦНС, поскольку, обладая преимущественно гидрофильными свойствами, не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Фармакодинамика. При пероральном приеме максимальный антисекреторный эффект наблюдается через 2 ч и продолжается в зависимости от принятой дозы от 5 до 12 ч. Ночная секреция соляной кислоты тормозится на 30–50%, базальная – на 40–60%, а секреция, стимулированная пентагастрономом, – на 30–40%. *Пирензепин* подавляет базальную и стимулированную выработку пепсина, но не влияет на секрецию гастрина и ряда других гастроинтестинальных пептидов (соматостатина, нейротензина, секретина). *Пирензепин* несколько замедляет эвакуацию из желудка, но, в отличие от неселективных холиноблокаторов, при пероральном приеме в средних терапевтических дозах не снижает тонус нижнего пищеводного сфинктера. При в/в введении препарата тонус сфинктера и перистальтика пищевода уменьшаются.

Фармакокинетика. Биодоступность при приеме внутрь натошак составит в среднем 25%. Пища ее снижает до 10–20%. Максимальная концентрация препарата в сыворотке крови развивается через 2–3 ч после перорального приема и через 20–30 мин после в/м введения. Лишь около 10% препарата метаболизируется в печени. Выведение осуществляется преимущественно через кишечник и в меньшей степени через почки. Период полувыведения – 11 ч.

Форма выпуска и дозы. Таблетки по 0,025 г и 0,05 г; ампулы по 2 мл (10 мг). Назначается по 1/2–1 таблетке утром и вечером за 30 мин до еды или в/м по 5 мг сухого вещества 2 раза в день.

Лекарственные препараты, снижающие активность кислотно-пептического фактора. Классическим методом терапии кислотозависимой патологии, известным с глубокой древности, является химическая нейтрализация HCl в просвете желудка антацидными препаратами. Несмотря на столь продолжительную историю применения ощелачивающих средств и наличие в арсенале врачей ЛС, позволяющих эффективно контролировать продукцию соляной

кислоты (ингибиторы протонной помпы, блокаторы гистаминовых и ацетилхолиновых рецепторов), применение антацидов не теряет своей актуальности, особенно для коррекции острых диспептических расстройств, где необходима быстрая антикислотная помощь, а также при так называемой терапии по требованию. Антацидные препараты непосредственно не затрагивают функционирование париетальной клетки, уменьшая агрессивность желудочного содержимого за счет химической нейтрализации соляной кислоты и связывания пепсина, уже выделившихся в полость желудка.

Интегральный механизм действия современных антацидных средств складывается:

- из нейтрализации свободной соляной кислоты в желудке;

- предотвращения обратной диффузии ионов водорода;
- адсорбции пепсина и желчных кислот;
- цитопротекции;
- снижения внутриполостного давления в желудке и двенадцатиперстной кишке;
- спазмолитического действия;
- противодействия дуоденогастральному рефлюксу;
- нормализации гастродуоденальной эвакуации.

Механизм действия антацидов определяет и требования, предъявляемые к современным препаратам этой группы:

- хорошая способность к связыванию HCl и поддержание pH на уровне 3,0–4,0;
- высокая адсорбирующая способность для желчных кислот, лецитина, пепсина;
- оптимальное соотношение алюминий/магний, минимально возможная энтеральная абсорбция ионов алюминия и магния;
- незначительное влияние на минеральный обмен, моторную активность ЖКТ и pH мочи;
- минимальный эффект метеоризма, быстрое купирование болевого и диспептического синдромов, значительная продолжительность действия;
- наличие нескольких лекарственных форм, приятный вкус.

Все антациды подразделяются на две группы: всасывающиеся и невсасывающиеся. К **всасывающимся антацидам**, легко растворимым в желудочном соке, относятся: *натрия гидрокарбонат* (NaHCO_3), *магния оксид* (MgO), *магния*

карбонат основной (смесь $Mg(OH)_2$ и $MgCO_3$), *кальция карбонат основной* (мел осажденный – $CaCO_3$), *смесь Бурже* (серно-кислый натрий, фосфорно-кислый натрий, бикарбонат натрия). Отличительными их свойствами являются очень быстрый обезболивающий эффект, купирование изжоги за счет большой кислотосвязывающей способности. Вместе с тем указанные ощелачивающие средства имеют короткое действие (от 5 до 30 мин), а при их применении возможно развитие феномена «кислотного рикошета», проявляющегося повышением продукции соляной кислоты в желудке после окончания действия препарата. Данный эффект особенно характерен для антацидов, содержащих ионы кальция и натрия.

Невсасывающиеся антациды представлены как монокомпонентными препаратами (*алюминия гидроксид – глинозем, алюминия фосфат, магния тригидрат, магния гидроксид*), так и комбинированными ЛС (алюминиево-магниевые антациды, алюминиево-магниевые с добавлением *альгината, симетикона*). Невсасывающиеся антациды обладают более продолжительным (до 3 ч) действием и способностью эффективно адсорбировать не только соляную кислоту, образуя с ней буферные соединения, но и пепсин, желчные кислоты, лецитин. Данный вид антацидных средств также обладает и цитопротективным действием, возникающим как за счет образования защитного слоя препарата на поверхности эпителия, так и в результате повышения уровня эндогенных простагландинов в слизистой оболочке желудка. Стимуляция синтеза простагландинов приводит к улучшению качества желудочной слизи, нормализации кровотока, что значительно повышает регенераторный потенциал и в целом барьерные свойства слизистой желудка. Немаловажной характеристикой невсасывающихся ошлывающих препаратов является и практически полное отсутствие системных эффектов при применении адекватных терапевтических доз.

Для антацидных препаратов характерен ряд побочных эффектов, о которых должен помнить практикующий врач:

- влияние на моторно-эвакуаторную функцию кишечника. Препараты, содержащие относительно большие количества алюминия, способствуют развитию запоров, в то время как препараты с относительно большим содержанием магния обладают умеренным послабляющим эффектом;

- изменение окраски кала по типу мелены (препараты висмута);

- системный метаболический алкалоз, проявляющийся головными болями, гастралгиями, тошнотой. Алкалоз возникает при значительном превышении средних терапевтических доз всасывающихся антацидов (например, при приеме *гидрокарбоната натрия* более 5 г/сут);

- метеоризм и отрыжка из-за образования углекислого газа (антациды, содержащие HCO_3);

- синдром дефицита фосфатов, который проявляется недомоганием, мышечной слабостью, болями в костях. Алюминийсодержащие антациды образуют в тонкой кишке нерастворимые соли фосфата алюминия и нарушают абсорбцию фосфора;

- аккумуляция алюминия в мембранах клубочков почек может усугубить хроническую почечную недостаточность;

- повышение чувствительности к патогенным микроорганизмам, что связано с уменьшением защитной роли соляной кислоты. В связи с вышеизложенным, алюминийсодержащие антациды следует применять не более двух недель.

В зависимости от преобладания солей металлов антациды условно подразделяют на препараты алюминия, магния и висмута.

Препараты алюминия. *Альмагель* – комбинированный препарат, в 5 мл которого содержится 4,75 мл специально приготовленного геля алюминия гидроксида и 0,1 г магния гидроксида с добавлением сорбитола, который способствует желчеотделению и оказывает легкое послабляющее действие.

Альмагель А – на каждые 5 мл препарата добавлено 0,1 г *анестезина*.

Альмагель-нео – новый препарат с добавлением адсорбента *симетикона*. Назначается по 1 дозировочной ложке 3 раза в день за 30 мин до еды и на ночь.

Алюмаг – таблетированный препарат, содержащий гидроксид алюминия и магния. Назначается по 1 таблетке 3 раза в день через 1 ч после еды и перед сном.

Гастал выпускается в таблетках и суспензии. Состав: алюминия гидроксид, оксид магния, магния карбонат в виде геля.

Фосфалюгель – гель фосфата алюминия в форме гидрофильных коллоидных мицелл. Применяют по 1/2 пакета 2–3 раза в день за 30 мин до еды.

Препараты магния. *Маалокс* – комбинированный препарат, состоящий из гидроксида алюминия и магния (1 таблетка содержит 400 мг $\text{Al}(\text{OH})_3$ + 400 мг $\text{Mg}(\text{OH})_2$). Выпускается в виде таблеток и суспензии. Таблетки нужно разжевывать или рассасывать. Детям раннего возраста – 0,2 мг/кг 4 раза в день; младше 4 лет – 5–15 мл 2–4 раза в день и на ночь; от 4 до 10 лет – 1 таблетка 2–4 раза в день через 1 ч после еды.

Афломаг – пероральная суспензия с мятным вкусом, в 5 мл которой содержится 0,2 г гидроксида магния и 0,12 г гидроксида алюминия. Гидроксид магния реагирует с соляной кислотой и создает эффект нейтрализации уже через несколько минут после приема. Гидроксид алюминия создает в местах эрозий на стенке желудка защитный слой.

Препараты висмута. *Викалин* – комбинированный препарат, состоящий: из висмута субнитрата 0,35 г, магния карбоната 0,4 г, натрия гидрокарбоната 0,2 г, порошка корневища аира 0,025 г, порошка коры крушины 0,025 г, рутина, келлина по 0,005 г.

Назначается по 1/2–1 таблетке 3 раза в день после еды, растворенной в 1/2 стакана теплой воды. Возможно учащение стула, изменение окраски кала в темно-зеленый или черный цвет.

Среди антацидных препаратов появилась новая группа – альгинаты. На фармацевтическом рынке Республики Беларусь она представлена препаратом «Гевискон» (препарат из морских водорослей, который при взаимодействии с соляной кислотой образует механическое препятствие ее ретроградному забросу в пищевод, разрешен с 6 лет).

Сравнительная характеристика кислотонейтрализующей активности некоторых антацидов приведена в табл. 15.

Схемы применения антацидов могут быть различными, но наиболее эффективными и патогенетически оправданными являются следующие.

- Назначение препарата через 1 ч после еды, т.е. после снижения буферного действия пищи.

- Назначение препарата через 3 ч после еды – для восполнения антацидного эквивалента после эвакуации желудочного содержимого следующие.

Таблица 15. Кислотонейтрализующая активность (КНА) некоторых антацидов

Название ЛС	Состав	Доза	КНА
<i>Альмагель</i>	Алюминия гидроксид + магния гидроксид	15 мл	25,5
<i>Викалин, викаир</i>	Висмута субнитрат + магния карбонат + натрия гидрокарбонат + аира корневища + крушины кора	1 таб-летка	9,5
<i>Ренни</i>	Кальция карбонат + магния карбонат	1 таб-летка	16,0
<i>Маалокс</i>	Алюминия гидроксид + магния гидроксид	1 таб-летка	18,5
<i>Маалокс</i>	Алюминия гидроксид + магния гидроксид	15 мл	40,5
<i>Топалкан</i>	Альгиновая кислота + гидроксид алюминия + гидрокарбонат магния + гидратированный кремний	1 таб-летка	1,15
<i>Фосфалюгель</i>	Алюминия фосфат	10 мл	4,32

● Назначение препарата на ночь с целью защиты слизистой желудка от воздействия соляной кислоты во время ночной секреции.

Следует помнить, что антациды нельзя принимать одновременно с большинством других препаратов, так как они обладают адсорбирующими свойствами и могут уменьшать всасывание. Поэтому антациды целесообразно назначать через 1–2 ч после приема других ЛС.

Антипептические средства. *Сукральфат (вентер, сукрейс)* – алюминиевая соль сульфата сахарозы, которая в кислой среде желудка распадается на алюминий и сульфат сахарозы. За счет алюминия обеспечивается антацидное действие; сульфат сахарозы, вступая во взаимодействие с белками поврежденных тканей, образует защитный слой на месте дефекта. Таким способом прекращается агрессивное влияние на слизистую оболочку пепсина, локально – соляной кислоты, происходит адсорбция на этой пленке желчных кислот при наличии дуоденогастрального рефлюкса. Препарат всасывается лишь на 3–5%, а 95% в неиз-

мененном виде выводится с калом. На месте дефекта фиксируется на 6 ч. Выпускается в порошках, гранулах, таблетках по 1,0 г. Применяется с 4-летнего возраста по 1/2 таблетки 3 раза в день за 1 ч до еды и на ночь. Побочные действия: запоры, сухость во рту.

Висмута субцитрат (де-нол, вентрисол) – коллоидный трикалия дицитрат висмута, который в кислой среде желудка образует на поверхности язв защитную пленку, препятствующую действию соляной кислоты и пепсина. Усиливает образование слизи, стимулирует секрецию бикарбонатов и синтез простагландинов в стенке желудка. После приема препарата язвы покрываются белым пенным налетом, который сохраняется в течение нескольких часов, и легко просматривается эндоскопом, – это его цитопротекторное действие. Кроме того, *де-нол* образует комплекс со слизью желудочного сока, который более эффективно защищает слизистую от ионов водорода, чем нормально выделяемая желудочная слизь, т.е. *де-нол* усиливает барьер против соляной кислоты. Применяют по 0,12 г 3 раза в день за 30 мин до еды и на ночь. Нецелесообразно одновременно принимать с другими антацидами и молоком.

Средства, повышающие резистентность слизистой оболочки желудка. Эти препараты подразделяются на две подгруппы: цитопротекторы и репаранты.

Цитопротекторы делятся на три группы:

- пленкообразующие (*сукральфат, висмута субцитрат*);
- непленкообразующие (*карбеноксолон, ликвиритон*);
- простагландины.

Карбеноксолон-натрий (биогастрон, дуогастрон) увеличивает выделение слизи, ускоряет синтез гликопротеидов, увеличивает срок жизни эпителиальных клеток желудка. Применение *карбеноксолона* в педиатрии ограничено (с 12 лет), так как он обладает минералокортикоидной активностью. В настоящее время препарат в Республике Беларусь не зарегистрирован.

Простагландины – истинные цитопротекторы. Наиболее изучены простагландины группы E₂. Они блокируют АЦ и тем самым подавляют стимулированную гистамином желудочную секрецию, при этом увеличивая продукцию бикарбонатов и мукозы за счет активации кровотока в микрососудах слизистой оболочки желудка. Применяются син-

тетические аналоги РgE₂: *арбапростил, мизопростил, энпростил, риопростил, розапростил*. В педиатрической практике не применяются.

Репаранты. *Солкосерил* – безбелковый экстракт крови крупного рогатого скота, усиливает эпителизацию, поглощение кислорода тканями. Применяется по 1–2 мл 1 раз в день в/м.

Диавитол – безбелковый экстракт крови эмбрионов коров, влияет на клеточный обмен путем увеличения накопления кислорода, усиливает энергетический обмен. Вводится в/м и в/в 4–8–16 мл ежедневно.

Метилметионин сульфония хлорид (витамин U) – препарат метилирует гистамин и тем самым его инактивирует. Применяют по 0,05 г 3–5 раз в день после еды.

Алантон – препарат из корней девясила, которые содержат сапонины, эфирные масла, обладающие противовоспалительным, капилляроукрепляющим и антисептическим действием. Назначают по 0,1 г 3 раза в день за 30 мин до еды.

Препараты, регулирующие двигательную функцию желудочно-кишечного тракта (прокинетики). В настоящее время выделяют несколько препаратов, воздействующих на моторику ЖКТ и действующих либо на верхние, либо на нижние отделы, или на всем протяжении пищеварительной трубки. Механизм их действия связан с блокадой рецепторов, регулирующих двигательную активность ЖКТ или нормализующих их взаимоотношения.

Моторика ЖКТ регулируется двумя видами иннервации: внешней и внутренней.

Внешняя иннервация осуществляется симпатической (расслабление мускулатуры ЖКТ) и парасимпатической (сокращение) нервной системой.

Внутренняя иннервация представлена интрамуральными (автономными) и вставочными нейронами, объединенными в подслизистое и мышечное сплетения. Мышечное сплетение (ауэрбахово) содержит нейроны, способные оказывать как стимулирующее, так и ингибирующее влияние на мышечное волокно. Благодаря наличию интрамуральных нейронов в мышечном сплетении моторика ЖКТ может регулироваться автономно при полном выключении симпатической и парасимпатической систем. Внутренняя иннерва-

ция обеспечивается действием интрамуральных нейромедиаторов:

- ацетилхолином для холинергических нейронов;
- серотонином для серотонинергических нейронов;
- АТФ для пуринергических нейронов;
- вазоактивным интерстициальным пептидом, который может и активировать, и ингибировать нейроны мышц;
- соматостатином и энкефалинами.

Таким образом, усиление моторики ЖКТ наблюдается при стимуляции парасимпатических (через ацетилхолин), дофаминовых и серотониновых рецепторов, ослабление – при стимуляции симпатических (через адреналин) и пуринергических (через АТФ) рецепторов.

Метоклопрамид (*церукал, реглан, перинорм*) блокирует дофаминовые рецепторы в хеморецепторной триггерной зоне ствола головного мозга, вследствие чего подавляется рвотный рефлекс, тошнота, икота. Препарат повышает тонус нижнего сфинктера пищевода с одновременным расслаблением привратникового жома, тем самым облегчая опорожнение желудка и уменьшая внутрижелудочное давление. В связи с действием преимущественно на верхние отделы ЖКТ *метоклопрамид* используют при рефлюксной болезни, дуоденальной стазе, рвоте различного генеза. Побочные эффекты связаны с проникновением препарата через гематоэнцефалический барьер. У детей часто наблюдается экстрапирамидные нарушения (периферические гиперкинезы), а также сонливость, шум в ушах, сухость во рту, тахикардия, эндокриноподобные нарушения (гинекомастия, нарушение менструального цикла, гиперпролактинемия). Для уменьшения этих явлений препарат назначается после еды. При выраженных экстрапирамидных явлениях назначается подкожно кофеин.

Форма выпуска и дозы. Выпускается в таблетках по 0,01 г, ампулах по 2 мл (в 1 мл – 5 мг). Назначается из расчета 0,25–0,5 мг/кг · сут в 3 приема после еды; детям старше 12 лет – максимальная суточная доза 30 мг. Таблетки проглатывают, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды.

Домперидон (*мотилиум, мотилак, мотониум, допрокин*) сходен по механизму действия с *метоклопрамидом*. Плохо

проникает через ГЭБ, следовательно, имеет меньше побочных явлений.

Форма выпуска и дозы. Выпускается в таблетках по 0,01 г, суспензии для приема внутрь (в 5 мл – 5 мг), таблетках для рассасывания по 0,01 г. Назначается из расчета 0,2–0,5 мг/кг · сут в 2 приема, максимальная суточная доза – 80 мг.

Тримебутин (дебридат, трибукс) – универсальный регулятор моторики ЖКТ. Механизм действия связан со стимуляцией энкефалиновых рецепторов на всем протяжении пищеварительной трубки. Вследствие гармонизации функции отдельных энкефалиновых рецепторов он оказывает модулирующее (стимулирующее или расслабляющее) действие на тонус мышечного аппарата ЖКТ в зависимости от его исходного состояния.

Форма выпуска и дозы. Выпускается в таблетках по 0,1 г, суспензии для приема внутрь (в 5 мл – 24 мг). Назначается детям до 6 месяцев – по 2,5 мл 2 раза; 7–12 месяцев – по 5 мл 2 раза; 1–5 лет – по 5 мл 3 раза; старше 5 лет – по 10 мл 3 раза в день.

Н.В.!

При приеме прокинетики вследствие ускоренного пассажа ЛС через ЖКТ уменьшается всасывание сердечных гликозидов, антибиотиков, снотворных. Следовательно, эти ЛС следует принимать не ранее чем через 2 ч после приема прокинетики.

Ферментные препараты. Впервые ферментные препараты в гастроэнтерологической практике стали использоваться около 100 лет назад. В настоящее время в клинической практике применяется большое число ферментных препаратов, характеризующихся различной комбинацией компонентов, энзимной активностью, способом производства и формой выпуска. Показания для назначения ферментной терапии:

- нарушение секреции ферментов поджелудочной железы;
- синдром мальдигестии и мальабсорбции;
- нарушение моторики ЖКТ.

Классификация ферментных препаратов

► Содержащие экстракт слизистой оболочки желудка: *абомин, пепсидил, пепсин, ацидин-пепсин.*

► Содержащие панкреатические энзимы: *панкреатин, креон, мезим форте, липакреа.*

► Содержащие панкреатин, желчь, гемицеллюлазу: *дигестал, фестал, энзистал, панзинорм форте.*

► Препараты растительного происхождения, содержащие *папаин, экстракт рисового грибка* и другие компоненты: *пепфиз, ораза, солизим, юниэнзим.*

► Комбинированные препараты: *комбизим, лактаза-беби, лактраза, вобэнзим, флогэнзим.*

Средства, содержащие панкреатин. Сырьем для приготовления этих препаратов служит поджелудочная железа свиней, крупного рогатого скота. При выборе ферментных препаратов необходимо учитывать уровень входящих в их состав ферментов (табл. 16).

Таблица 16. Состав панкреатических ферментов

Название препарата	Липаза ЕД FIP	Амилаза ЕД FIP	Протеаза ЕД FIP	Дополнительные компоненты
<i>Мезим форте</i>	10 000	7 500	375	–
<i>Пензитал</i>	6 000	4 500	300	–
<i>Панкреатин</i>	4 200	3 500	250	–
<i>Панкреофлат с диметиконом</i>	6 500	5 500	400	80 мг <i>диметикона</i>
<i>Панцитрат 10 000 ЕД</i>	10 000	9 000	500	–
<i>Панцитрат 25 000 ЕД</i>	25 000	22 500	1250	–
<i>Креон 10 000 ЕД</i>	10 000	8 000	600	–
<i>Креон 25 000 ЕД</i>	25 000	18 000	1000	–
<i>Липкреаза</i>	12 000	14 000	660	–

Препараты, содержащие панкреатические ферменты, могут применяться как постоянно в качестве заместительной терапии, так и однократно при высокой пищевой нагрузке. Об эффективности препарата судят по клиническим

(исчезновение болей в животе, нормализация частоты и характера стула) и лабораторным показателям (исчезновение стеатореи и креатореи в копрограмме, нормализация триглицеридов в липидограмме стула).

Средства, содержащие панкреатин, желчные кислоты, гемицеллюлазу, растительные желчегонные компоненты (куркума), симетикон (представлены в табл. 17).

Таблица 17. Препараты, содержащие панкреатин, компоненты желчи, гемицеллюлазу

Название препарата	Состав препарата	Другие компоненты
<i>Дигестал</i>	Липаза 6000 ЕД Амилаза 5000 ЕД Протеаза 300 ЕД	Желчь 25 мг Гемицеллюлаза 50 мг
<i>Панкурмен</i>	Липаза 875 ЕД Амилаза 1050 ЕД Трипсин 63 ЕД	8,5 мг экстракта куркумы
<i>Панзинорм форте</i>	Липаза 6000 ЕД Амилаза 7500 ЕД Протеазы 2000 ЕД	Холевая кислота 13,5 мг
<i>Панстал</i>	Панкреатин 192 мг	Желчь 25 мг Гемицеллюлаза 50 мг
<i>Фестал</i>	Липаза 6000 ЕД Амилаза 4500 ЕД Протеаза 300 ЕД	Желчь 25 мг Гемицеллюлаза 50 мг
<i>Энзистал</i>	Липаза 6000 ЕД Амилаза 4500 ЕД Протеаза 300 ЕД	Желчь 25 мг Гемицеллюлаза 50 мг

Основным показанием к применению препаратов этой группы у детей является дисфункция билиарного тракта (гипомоторная дискинезия). Желчные кислоты и их соли повышают сократительную функцию желчного пузыря, нормализуют биохимические свойства желчи, а также регулируют моторику толстого кишечника у детей с запорами. Гемицеллюлаза обеспечивает расщепление полисахаридов растительного происхождения (перевариваемой клетчатки), уменьшает газообразование.

Противопоказания к назначению ферментных препаратов, содержащих компоненты желчи:

- острый и хронический панкреатит;
- острый и хронический гепатит;
- диарея;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- воспалительные заболевания кишечника.

Ферментные препараты растительного происхождения, содержащие *папаин*, *экстракт рисового грибка* также могут использоваться для коррекции экзокринной недостаточности поджелудочной железы, они производятся из растительного сырья. В эту группу входят следующие препараты.

Низедаза – липаза растительная (*Nigella damascene*) – 20 мг; препарат в связи с отсутствием в его составе протео- и амилолитических ферментов назначают в сочетании с *панкреатином*.

Ораза – комплекс амилолитических и протеолитических ферментов грибкового происхождения (*Aspergillus oryzae*, липаза, амилаза, мальтаза, протеаза).

Пенфиз – грибковая диастаза – 20 мг, папаин – 60 мг, симетикон – 25 мг.

Солизим – липаза, продуцируемая грибом *Penicillium solution* (20 000 ЕД).

Юниэнзим – грибковая диастаза – 20 мг, папаин – 30 мг, симетикон – 50 мг, активированный уголь – 75 мг, никоти-намид – 25 мг.

Вобэнзим – панкреатин – 100 мг, папаин – 60 мг, бромелаин – 45 мг, трипсин – 24 мг, химотрипсин – 1 мг, рутозид – 50 мг.

Меркэнзим – панкреатин – 400 мг, бромелаин – 75 ЕД, желчь – 30 мг.

Флогэнзим – бромелаин – 90 мг, трипсин – 48 мг, рутозид – 100 мг.

Препараты *юниэнзим*, *вобэнзим*, *меркэнзим* и *флогэнзим* содержат *бромелаин* – концентрированную смесь протеолитических ферментов из экстракта свежих плодов ананаса и его ветвей. Все перечисленные ферментные препараты растительного происхождения противопоказаны больным с грибковой и бытовой сенсibilизацией. *Солизим* нельзя назначать при аллергии к антибиотикам пенициллинового ряда. Ферменты на основе растительного сырья могут использоваться для коррекции панкреатической недостаточ-

ности, особенно в тех случаях, когда пациент не переносит панкреатических энзимов (аллергия к свинине, говядине).

Простые ферменты не относятся к группе панкреатических ферментов. В настоящее время зарегистрированы следующие препараты, обладающие протеолитической активностью.

Абомин – комбинированный препарат из слизистой оболочки желудка телят и ягнят.

Ацидин-пепсин – в таблетке содержится 1 часть пепсина и 4 части бетаина гидрохлорида; при попадании в желудок происходит гидролиз бетаина гидрохлорида и высвобождение соляной кислоты.

Пепсидил – содержит пепсин и пептоны.

Пепсин – протеолитический фермент, выделяемый из слизистой оболочки свиней и ягнят.

Получают эти препараты из слизистой оболочки желудка свиней, телят или ягнят. Наличие в препаратах пепсина, катепсина, пептидаз, аминокислот способствует высвобождению гастрина, являющегося регуляторным полипептидом, в связи с чем препараты этой группы могут назначаться при функциональных нарушениях ЖКТ, при гастритах с секреторной недостаточностью, которые у детей старшего возраста встречаются сравнительно редко. Назначаются эти препараты внутрь во время еды. *Не следует использовать эти препараты при экзокринной недостаточности поджелудочной железы!*

Доза ферментного препарата подбирается индивидуально в течение 1-й недели лечения, ее рассчитывают по липазе – 1000 ЕД липазы на 1 кг массы в сутки. В случае отсутствия эффекта доза препарата постепенно увеличивается под контролем копрологических исследований. При тяжелой экзокринной недостаточности используется доза 4000–5000 ЕД липазы на 1 кг массы в сутки в 3–4 приема. Длительность терапии определяется индивидуально.

Желчегонные препараты. Строгое разделение данных препаратов невозможно, так как многие ЛС оказывают смешанное действие.

Классификация желчегонных препаратов

► Препараты, стимулирующие желчеобразование, – холеретики (холесекретики):

- истинные (*хологон, лиобил*);
- растительные: цветы бессмертника (*фламин*), кукурузные рыльца, цветы пижмы (*танацехол*), плоды шиповника (*холосас*), листья скумпии (*флакумин*), сок черной редьки;
- синтетические (*одестон, циквалон, оксафенамид, никодин*);
- комбинированные (*аллохол, холензим, гепатофальк планта*);
- гидрохолеретики (щелочные минеральные воды, салицилаты, корень валерьяны).
- ▶ Холекинетики:
 - синтетические (*сульфат магния, сорбит, ксилит, берберина сульфат*);
 - растительные (лист брусники, цветы василька, корень ревеня, цветы календулы – *калефлон*);
 - комбинированные (*олиметин, хологол*).
- ▶ Холеспазмолитики:
 - холинолитики (*атропин, метацин, препараты красавки*);
 - миоспазмолитики (*дротаверин, папаверин, мебеверин, отилония бромид, пинаверия бромид*);
 - растительные (трава Melissa, лист мяты перечной, трава сушеницы, трава зверобоя);
 - комбинированные (*никошпан, папазол*).

Холеретики. Действие холеретиков обусловлено рефлекторными реакциями со слизистой оболочки преимущественно тонкого кишечника при воздействии на нее желчи, желчных кислот или эфирных масел. Истинные холеретики способны увеличить секрецию желчи и содержание в ней холатов. Желчегонные препараты способствуют также повышению осмотического градиента между желчью и кровью, что усиливает фильтрацию в желчные капилляры воды и электролитов, ускоряет отток желчи по желчным путям, снижает возможность выпадения в осадок холестерина, а, следовательно, предупреждает развитие холелитиаза, предотвращает восходящие инфекции, уменьшает интенсивность воспаления. Холеретики также усиливают переваривающую и двигательную активность тонкого кишечника и способствуют лучшему всасыванию жирорастворимых витаминов.

Общие показания к назначению: холециститы, холангиты. Холеретики нередко комбинируют со слабительными ЛС для ликвидации запоров и уменьшения всасывания токсических веществ из кишечника.

Общие противопоказания: острые гепатиты, острые и подострые дистрофии печени, обтурационная желтуха.

Истинные холеретики. *Аллохол* – комбинированный препарат, содержащий сухую желчь животных (0,08 г), сухой экстракт чеснока (0,04 г), экстракт крапивы (0,005 г), активированный уголь (0,025 г) и наполнитель (0,3 г). Сухая желчь, содержащаяся в препарате, вызывает усиление секреции собственной желчи, при этом содержание желчных кислот в ней увеличивается. Действие препарата обусловлено усилением не только секреторной функции печени, но и секреторной и двигательной активности пищеварительного тракта, уменьшением процессов гниения и брожения в кишечнике, усилением перистальтики толстой кишки. Назначается по 1–2 таблетки 3–4 раза в день после еды. Курс лечения – 2–3 недели, повторный курс – не ранее чем через 3 месяца.

Холензим – комбинированный препарат, содержащий сухую животную желчь (0,1 г), ферменты поджелудочной железы и кишечника животных (по 0,1 г). Препарат обладает желчегонной активностью и в связи с содержанием ферментов (трипсина и амилазы) и желчи улучшает переваривание белков, жиров, углеводов, что способствует их более полному всасыванию в тонком кишечнике. *Холензим* обладает также спазмолитическим действием, при этом холеретическое действие у него невысокое. Назначается по 1–2 таблетки 3 раза в день после еды. Курс лечения – до 4 недель.

Хологон (дегидрохолевая кислота) – наименее токсичная из всех желчных кислот. Действие начинается через 10–20 мин, максимум эффекта наблюдается через 2 ч, продолжительность курса – до 8 недель. Назначается по 1–2 таблетки 3–4 раза в день после еды.

Лиобил – лиофилизированная бычья желчь. В состав таблеток входят ацетилфталилцеллюлоза, обеспечивающая устойчивость таблетки в кислой среде желудка и растворимость ее в щелочной среде кишечника. Содержащаяся в таблетках желчь способствует образованию и оттоку собственной желчи, усилению секреции поджелудочной же-

лезы, расщеплению и всасыванию жиров в кишечнике, усилению перистальтики кишечника. Кроме традиционных показаний используется также при хронических панкреатитах с пониженной секреторной функцией поджелудочной железы. Назначается по 1–2 таблетки 3 раза в день после еды.

Синтетические холеретики. *Гидроксиэтилникотинамид (никотин)* – производное амида никотиновой кислоты и формальдегида. Обладает желчегонным эффектом, а также бактерицидным действием, которое связано с тем, что в процессе метаболизма происходит отщепление формальдегидной части молекулы препарата. Другая часть молекулы (никотинамид) обладает свойствами витамина РР, повышает секреторную функцию паренхимы печени, усиливая секрецию желчи и облегчая ее поступление в кишечник. Эффективен при лечении инфекций, вызванных *E. coli*, поэтому препарат целесообразно использовать при сочетании воспалительных заболеваний желчевыводящих путей с гастритами и колитами. Назначается внутрь по 1–2 таблетки 3–4 раза в день до еды, запивая 1/2 стакана воды.

Осальмид (оксафенамид) усиливает образование (холеретическое действие) и выделение (холекинетическое действие) желчи, оказывает спазмолитическое действие, снижая тонус желчевыводящих путей. Обладает способностью снижать уровень холестерина в крови. Назначается внутрь в таблетках по 0,25–0,5 г (1–2 таблетки) 3 раза в день перед едой. Курс лечения в среднем – 14–21 день. *Оксафенамид* редко приводит к развитию побочных эффектов. В отдельных случаях при продолжительном применении наблюдают послабляющее действие.

Циклоалон (циквалон) стимулирует желчеобразование и обладает противовоспалительным действием. Назначается внутрь в таблетках по 0,1–0,2 г (1–2 таблетки) 3 раза в день перед едой. Курс лечения в среднем – 14–21 день. Препарат обычно хорошо переносится. В отдельных случаях в начале лечения иногда отмечается чувство давления в области печени, появление или усиление горечи во рту. Эти явления проходят самостоятельно и не требуют отмены препарата.

Гимекромон (одестон) возбуждает рецепторы слизистой оболочки кишечника и рефлекторно усиливает секрецию и отделение желчи, повышает осмотический градиент меж-

ду желчью и кровью, что приводит к увеличению фильтрации в желчные каналцы электролитов и воды, снижению содержания холатов, предупреждает кристаллизацию холестерина и развитие холелитиаза. Он оказывает также селективное миотропное спазмолитическое действие на желчевыводящие пути и их сфинктеры, но не влияет на моторику желчного пузыря, гладкую мускулатуру кишечника и сосудов. Назначается препарат внутрь за 30 мин до еды по 200–600 мг (1–3 таблетки) в сутки за 2–3 приема. Из побочных реакций отмечаются аллергические реакции, при длительном применении – диарея, метеоризм, головная боль, боль в животе. Препарат противопоказан при гиперчувствительности к нему, беременности, в период лактации, при непроходимости желчевыводящих путей, почечной/печеночной недостаточности, неспецифическом язвенном колите, болезни Крона, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гемофилии.

N.B.!

При сочетании *одестона* с *метоклопрамидом* возможно развитие двустороннего антагонизма. Совместное назначение с *непрямыми антикоагулянтами* приводит к усилению их эффекта.

Препараты растительного происхождения.
Барбарис обыкновенный (Berberis vulgaris) применяют в виде спиртовой настойки. Содержит алкалоид берберин (производное изохинолина) из корней и листьев барбариса. Способствует усилению желчеобразования (холеретическое действие) и облегчает выделение желчи (холекинетическое действие). Настойка *барбариса* разрешена к применению с 12 лет из расчета 1 капля на год жизни (разовая доза) 2–3 раза в день.

Берберина бисульфат – производное берберина в таблетированной форме. Назначается внутрь по 0,005–0,01 г (1–2 таблетки) 3 раза в день перед едой.

Бессмертник (цмин песчаный, сушеница песчаная, Helichrysum arenarium). Флавоноиды, содержащиеся в нем, приводят к усилению секреции желчи, желудочного и панкреатического сока, способствуют замедлению перистальтики желудка и кишечника, усиливают диурез. *Бессмертник песчаный* также обладает бактерицидным действием.

В лечебной практике используются различные лекарственные формы: настои, отвары, таблетки. Отвар готовится из расчета 6–12 г сухого вещества на 200 мл воды. Назначается из расчета 3 мл на 1 год жизни (разовая доза) в теплом виде 2–3 раза в день за 30 мин до еды.

Фламин – таблетированная форма сухого концентрата *бессмертника песчаного*. Назначается по 0,005 г (1 таблетка) 3 раза в день за 30 мин до еды.

Кукурузы рыльца (*Zea mays*) представляют собой столбики с рыльцами, собранные в период созревания початков кукурузы. В состав этого растительного сырья входят такие активные вещества, как ситостерол, стигмастерол, жирные и эфирные масла, сапонины, витамин К. *Кукурузы рыльца* – желчегонное и мочегонное средство, усиливают секрецию желчи, уменьшают ее вязкость, снижают содержание в ней билирубина, уменьшают тонус сфинктера Одди. Кроме этого, они увеличивают содержание протромбина в крови и повышают свертываемость крови за счет наличия витамина К. Лекарственные формы представлены в виде отвара, настоя, гранул для приготовления отвара, а также жидкого экстракта. Для приготовления отвара 10 г измельченных кукурузных рылец заливают 1,5 стаканами холодной воды, кипятят в течение 30 мин на медленном огне. Принимают по 2–3 столовые ложки через каждые 3–4 ч. Жидкий экстракт кукурузных рылец готовят на 70% спирте из расчета 1:1. Он представляет собой прозрачную жидкость красно-бурого цвета со своеобразным запахом и горьковато-жгучим вкусом. Жидкий экстракт кукурузных рылец разрешен к применению с 12 лет из расчета 1 капля на 1 год жизни (разовая доза) 2–3 раза в день перед едой.

Пижма обыкновенная (*Tanacetum vulgare L*) применяется в форме спиртового экстракта из листьев и цветков. Препарат усиливает секрецию и уменьшает вязкость желчи, повышает тонус желчного пузыря, также обладает болеутоляющим и противомикробным действием. Разрешен к применению с 12 лет из расчета 1 капля на год жизни (разовая доза) 2–3 раза в день перед едой.

Танацехол – препарат, получаемый из цветков *пижмы обыкновенной*. Усиливает секрецию и выделение желчи, оказывает спазмолитическое действие на желчный пузырь и желчные протоки. Назначается внутрь после еды по 0,05–0,1 г (по 1–2 таблетки) 3–4 раза в день.

Холосас – концентрированный водный экстракт плодов шиповника коричневого (*Rosa cinnamomea*). Увеличивает секрецию желчи и содержание в ней желчных кислот, уменьшает тонус общего желчного протока и сфинктера Одди, облегчает выход желчи в двенадцатиперстную кишку. Применяется по 1 чайной ложке 3 раза в день после еды.

К группе холеретиков растительного происхождения относят также препараты на основе мяты перечной, алоэ древовидного, валерианы лекарственной, душицы обыкновенной, зверобоя продырявленного, календулы лекарственной.

Гепатопротективные средства. В эту группу входят ЛС, способствующие усилению детоксицирующих функций гепатоцитов и повышающие их устойчивость к воздействию различных ксенобиотиков.

К гепатопротективным средствам относятся:

- ингибиторы перекисного окисления липидов (*тиоктовая кислота*);
- препараты, улучшающие печеночный метаболизм (*адметионин*);
- эссенциальные фосфолипиды (*эссенциале форте Н, эссенцикапс*);
- препараты растительного происхождения (экстракт плодов расторопши пятнистой, силибинин, прополис, экстракт листьев артишока);
- препараты желчных кислот (*урсодезоксихолевая кислота*).

Требования к «идеальному» гепатопротективному ЛС:

- максимально полная абсорбция;
- наличие эффекта «первого прохождения» через печень;
- выраженная способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений;
- возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление печеночной паренхимы;
- подавление фиброгенеза;
- стимуляция регенерации печени;
- экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- отсутствие токсичности.

Ингибиторы перекисного окисления липидов. *Тиоктовая кислота* (α -липоевая кислота) – кофермент окислительного декарбоксилирования пирувиноградной кислоты и α -кетокислот. Антиоксидантные свойства ли-

поевой кислоты связаны с наличием в ее молекуле тиоловых групп. Она катализирует превращение молочной кислоты в пировиноградную и ее декарбоксилирование, способствуя ликвидации метаболического ацидоза. Кроме этого *тиоктовая кислота* влияет на систему глутатиона и убихинона (Q-энзима), обладает положительным липотропным действием, облегчая перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий для последующего окисления за счет повышения выработки коэнзима А. *Липоевая кислота* подавляет синтез гепатоцитами оксида азота, который в условиях инфекционных и токсических воздействий образуется в избытке, обладая выраженным цитотоксическим и вазоактивным действием. Результирующее действие *тиоктовой кислоты* при заболеваниях печени сводится к улучшению ее функционирования, снижению повреждающего воздействия на гепатоциты эндогенных и экзогенных токсинов.

Тиоктовая кислота после приема внутрь быстро всасывается. Вследствие пресистемной элиминации (эффект первого прохождения) биодоступность составляет около 30%. Экскретируется почками в виде метаболитов.

Побочные действия. Нарушение метаболизма глюкозы (гипогликемия), аллергические реакции, при быстром в/в введении – кратковременная задержка или затруднение дыхания, повышение внутричерепного давления, судороги, диплопия, дисфункции тромбоцитов.

Противопоказания. Беременность, лактация.

Форма выпуска и дозировка. Таблетки по 0,012 г и 0,025 г; 0,5% раствор в ампулах по 2 мл. Назначается курсом на 2–4 недели. Внутрь (не разжевывая, запивая большим количеством воды) детям до 7 лет – по 0,012 г, старше 7 лет – по 0,024 г 2–3 раза в день. При необходимости курс можно повторить через месяц.

Препараты, улучшающие печеночный метаболизм. *Адеметионин (гептрал, гептор)* восполняет дефицит адеметионина и стимулирует его выработку в организме, в первую очередь в печени и мозге. Участвует в биологических реакциях трансметилирования (донатор метильной группы), донирует метильную группу в реакциях метилирования фосфолипидов клеточных мембран белков, гормонов, нейтромедиаторов; предшественник *цистеина, таурина, глутатиона* (обеспечивает окислительно-восста-

новительный механизм клеточной детоксикации). Повышает содержание глутамина в печени, цистеина и таурина в плазме; снижает содержание метионина в сыворотке крови, нормализуя метаболические реакции в печени. Оказывает холеретическое действие, обусловленное повышением подвижности и поляризации мембран гепатоцитов вследствие стимуляции синтеза в них фосфатидилхолина. Это улучшает функцию ассоциированных с мембранами гепатоцитов транспортных систем желчных кислот и способствует пассажу желчных кислот в желчевыводящую систему. Помогает дезинтоксикации желчных кислот, повышает содержание в гепатоцитах конъюгированных и сульфатированных желчных кислот. Конъюгация с таурином повышает растворимость желчных кислот и выведение их из гепатоцитов. Процесс сульфатирования желчных кислот способствует возможности их элиминации почками, облегчает прохождение через мембрану гепатоцита и выведение с желчью.

В педиатрической практике применяется редко. Основные показания: хронический холецистит, холангит, внутрипеченочный холестаз, токсические поражения печени, в том числе вирусного и лекарственного происхождения, жировая дистрофия печени, хронический гепатит, цирроз печени.

Побочные действия. Гастралгия, диспепсия, изжога, аллергические реакции.

Противопоказания. Беременность, лактация

Эссенциальные фосфолипиды. *Эссенциале форте Н, фосфоглив, эссливер форте, эссенцикапс* обладают гепатопротекторным, гипогликемическим, гиполипидемическим действием. Это основные элементы в структуре клеточной оболочки и митохондрий, они регулируют липидный и углеводный обмен, улучшают функциональное состояние печени и ее детоксикационную функцию, способствуют сохранению и восстановлению структуры гепатоцитов, тормозят формирование соединительной ткани в ней. Субстанция эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) представляет собой высокоочищенный экстракт из бобов сои и содержит преимущественно молекулы фосфатидилхолина (ФХ) с высокой концентрацией полиненасыщенных жирных кислот. Главным активным ингредиентом ЭФЛ является 1,2-дилинолеинфосфатидилхолин, синтез которо-

го человеческим организмом невозможен. Наличие двух эссенциальных жирных кислот обуславливает превосходство этой специальной формы фосфолипидов по сравнению с эндогенными фосфолипидами. Мембраностабилизирующее и гепатопротективное действие ЭФЛ достигается путем непосредственного встраивания молекул ЭФЛ в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, замещения дефектов и восстановления барьерной функции липидного бислоя мембран. Ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов способствуют повышению активности и текучести мембран, уменьшают плотность фосфолипидных структур, нормализуют их проницаемость.

Побочные действия. Тошнота, гастралгия, аллергические реакции.

Противопоказания. Гиперчувствительность к компонентам препарата; нельзя применять в/в детям до 3 лет из-за наличия в его составе бензилового спирта.

Форма выпуска и дозировка. Капсулы по 0,3 г, ампулы по 1 мл (250 мг препарата). Первоначальная доза – 2 капсулы 3 раза в день, поддерживающая доза – 1 капсула 3 раза в день. Следует принимать капсулы во время еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Внутривенно препарат вводится медленно по 5–10 мл в сутки обычно в течение 10 дней. Рекомендуется как можно раньше дополнить парентеральную терапию приемом капсул. Общий курс лечения составляет 3–6 месяцев.

Н.В.!

При приготовлении раствора для в/в введения нельзя применять растворы электролитов.

Препараты растительного происхождения. Экстракт плодов расторопши пятнистой (*Silybi mariani fructuum extract*) – сухой экстракт, содержащий смесь изомеров (силибинин, силимарин, силикрестин, силидианин). Препарат стабилизирует мембраны гепатоцитов, обладает антиоксидантной активностью, ингибирует процессы перекисного окисления липидов, препятствует проникновению в клетку гепатотоксических веществ. Повышает синтез белка в печени, обладает желчегонным, противовоспалительным, спазмолитическим, тромбоцитопоэтическим действием и антибактериальной активностью. Гепатопротективное действие связано с наличием силиби-

нина, который взаимодействует со свободными радикалами в печени и переводит их в менее токсичные соединения, прерывая процесс перекисного окисления липидов, препятствует дальнейшему разрушению клеточных структур. В поврежденных гепатоцитах за счет специфической стимуляции РНК-полимеразы А силибинин стимулирует синтез структурных и функциональных белков и фосфолипидов клеточных мембран. К препаратам, содержащим флаваноиды расторопши, относятся *гепабене, легалон, карсил, гепатофальк планта, силибор*.

Побочные действия. Аллергические реакции, редко – диарея.

Противопоказания. Гиперчувствительность к компонентам препарата.

Гепабене (экстракты дымянки лекарственной и плодов расторопши, в каждой капсуле – 50 мг силимарина) назначается детям от 6 до 12 лет из расчета 5 мг/кг массы тела по силимарину, разделенной на 2–3 приема. Детям старше 12 лет – по 1 капсуле 3 раза в сутки. В случае болевого синдрома, появляющегося в ночные часы, прием дополняют еще одной капсулой перед сном. Капсулы не разжевывать, запивать небольшим количеством воды. Максимальная суточная доза – 6 капсул на 3–4 приема. Продолжительность терапии – 3 месяца и более.

Карсил (легалон, гепабене, силибор) – драже, содержащее 35 или 70 мг силимарина. Детям в возрасте старше 12 лет препарат назначается из расчета 5 мг/кг массы тела по силимарину, разделенной на 2–3 приема. Драже, не разжевывая, принимают внутрь. Продолжительность курса лечения составляет не менее 90 дней.

Хофитол – экстракт свежих листьев артишока полевого (*Cynara scolymus*). Фармакологический эффект препарата обусловлен комплексом входящих в его состав биологически активных веществ (цинарин, аскорбиновая кислота, каротин, витамины В₁ и В₂, инулин), которые способствуют нормализации обменных процессов. *Хофитол* обладает также диуретическим действием и усиливает выведение мочевины.

Побочные действия. Аллергические реакции. При длительном применении в высоких дозах возможно развитие диареи.

Противопоказания. Желчнокаменная болезнь, атрезия желчевыводящих путей, острые заболевания печени,

почек, желче- и мочевыводящих путей, повышенная чувствительность к компонентам препарата, возраст до 6 лет.

Форма выпуска и дозировка. Таблетки по 0,2 г, раствор для приема внутрь во флаконах по 120 мл (в 1 мл – 200 мг экстракта); раствор для инъекций в ампулах по 5 мл (в 1 мл – 20 мг экстракта). Детям от 6 до 12 лет назначается по 1–2 таблетки 3 раза в день перед едой. Раствор для приема внутрь назначается по 1/4–1/2 дозы, применяемой у взрослых, 3 раза в день перед едой. При в/в или в/м введении препарат применяется из расчета 2,5–3 мг/кг 1 раз в день. Детям старше 12 лет препарат назначается по 2–3 таблетки или по 5 мл раствора для приема внутрь 3 раза в день. Курс лечения – 2–3 недели.

ЛИВ-52 – растительный гепатопротектор из гималайских трав. В таблетках назначается с 6 лет по 1–2 таблетки 2–3 раза в день, в форме капель назначается детям с 2 до 6 лет по 10–20 капель 2 раза в день, с 6 лет – по 1–2 чайные ложки 2 раза в день.

К препаратам природного происхождения относится *прополис*. В состав *прополиса* входит смесь смол, воска, эфирных масел. Химический анализ показывает наличие в *прополисе* ряда природных соединений (флавонов, флаванонов, флаванолов, производных коричной кислоты, ацетоксибетулинола), содержащихся в почках деревьев (березы, тополя), с которых пчелы собирают клейкие выделения, а также секрета верхнечелюстной железы пчел. Помимо прополисового флавонола он также богат аминокислотами, витаминами, кальцием, магнием, цинком, селеном, железом.

Препараты желчных кислот. *Урсодезоксихолевая кислота (урсосан, урсором, урсофальк, холудексан)* оказывает цитопротективное, иммуномодулирующее, желчегонное и холелитолитическое действие. Гепатопротективное действие осуществляется за счет стабилизации мембраны гепатоцита. Препарат используют для лечения первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита, токсических поражений печени, алкогольного и неалкогольного стеатогепатита.

Побочные действия. Тошнота, рвота, диарея, запоры, транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз, редко – боли в спине, обострение псориаза, алопеция.

Противопоказания. Гиперчувствительность к компонентам препарата, рентгеноположительные (с высоким содержанием кальция) желчные камни, нефункционирующий желчный пузырь, обтурация желчевыводящих путей, острые инфекционные заболевания желчного пузыря и желчных протоков, эмпиема желчного пузыря, острый холангит, воспалительные заболевания тонкой и толстой кишки, панкреатит, печеночная и/или почечная недостаточность, беременность, период лактации.

Форма выпуска и дозировка. Капсулы по 0,25 г, суспензия для приема внутрь (в 5 мл – 250 мг). Назначается из расчета 10 мг/кг в 2–3 приема во время еды, запивая достаточным количеством воды.

Н.В.!

Для растворения желчных конкрементов (диаметром не более 20 мм) требуется длительное (от 3 месяцев до 2 лет) применение. При отсутствии признаков растворения конкрементов в течение 6–12 месяцев лечение следует прекратить. Для повышения эффективности терапии рекомендуются диета с высоким содержанием волокон и поддержание сниженной массы тела.

Слабительные средства. Лечение хронического запора преследует цель добиться устранения всех связанных с ним симптомов и восстановить физиологическую дефекацию. Этот процесс требует длительного времени. Консервативная терапия начинается с универсальных рекомендаций по режиму и диете ребенка. Например, питье холодной воды натощак, употребление в пищу сырых овощей и фруктов, свежесжатых соков, отрубей, гречневой и овсяной каш, ржаного хлеба, растительных масел. И только при неэффективности немедикаментозных методов коррекции назначаются слабительные ЛС.

Абсолютными показаниями для назначения слабительных ЛС являются:

- вынужденное длительное пребывание ребенка на постельном режиме;
- психогенные причины запора;
- медикаментозный запор при невозможности отмены основного препарата.

Абсолютными противопоказаниями для назначения слабительных ЛС являются:

- абдоминальный болевой синдром неясной этиологии;
- угроза желудочно-кишечного кровотечения;
- перитонит;
- паралитическая кишечная непроходимость;
- острый токсический и нетоксический мегаколон.

Классификация

Используемые в педиатрической практике слабительные ЛС можно разделить на следующие группы.

▶ Препараты, вызывающие химическое раздражение хеморецепторов слизистой оболочки толстой кишки:

- антрагликозиды (*лист сенны, кора крушины, корень ревеня, плоды жостера*);
- дериваты дифенилметана (*изафенин, бисакодил*);
- *касторовое масло*;
- *пикосульфат натрия*.

▶ Осмотические слабительные:

- солевые (*натрия и магния сульфат, цитрат, гидроксид магния, карловарская соль*);
- макроголи (*макрогол, детские формы: транзитег, форлакс*);
- препараты на основе неадсорбируемого полисахарида – *лактолозы*;
- сахара и их производные (*сорбитол, лактиол*).

▶ Средства, увеличивающие объем содержимого кишечника (наполнители): отруби, агар-агар, метилцеллюлоза, морская капуста, льняное семя, шелуха семян подорожника, норгалакс, нормакол.

▶ Средства, смазывающие слизистую оболочку кишечника (детергенты): *вазелиновое, миндальное, фенхелевое масла*.

▶ Комбинированные ЛС (*гутталакс, регулакс, кафиол, слабительные чаи*).

▶ Другие ЛС:

- пробиотики, пребиотики;
- прокинетики, спазмолитики, м-холиноблокаторы.

Препараты, вызывающие химическое раздражение хеморецепторов слизистой оболочки толстой кишки. Препараты данной группы

тормозят всасывание воды из кишечника и стимулируют перистальтику вследствие раздражения хеморецепторов слизистой оболочки толстой кишки. После приема внутрь эффект наступает через 6–12 ч. Стул нормализуется после нескольких дней регулярного приема. Эти препараты рекомендуются к назначению с 10 лет (за исключением *бисакодила*). Это связано с тем, что по мере увеличения времени использования этих ЛС эффективность терапии снижается (формирование так называемого «ленивого кишечника»), а риск нарушения функций печени нарастает. Поэтому препараты должны применяться не более двух недель.

Побочные действия. Коликообразные боли в животе, метеоризм; при длительном применении – потеря с фекалиями электролитов (в основном калия), альбуминурия, гематурия, отложение меланина в слизистой оболочке кишечника, тошнота, рвота, диарея, обесцвечивание мочи, кожная сыпь, судороги, сосудистый коллапс.

Корень ревеня (Radix Rhei) выпускается в виде порошка или таблеток по 0,3 г и 0,5 г. Назначается в дозе 0,15–0,3 г на ночь.

Кора крушины (Cortex Frangulae) применяется в виде отвара, сухого или жидкого экстракта. Отвар (1 столовая ложка на 250 мл воды, кипятить 5 мин, настаивать 1 ч) принимается по 1/4 стакана утром и вечером. Сухой экстракт – по 1 таблетке (0,2 г) на ночь; жидкий экстракт – по 20–30 капель на ночь.

Лист сенны (Folium Sennae) применяется в виде отвара (1 столовая ложка на 250 мл воды, кипятить 5 мин, настаивать 1 ч) по 1 чайной ложке на ночь.

Сенаде (глаксена) – таблетки, содержащие 0,6 г листьев сенны.

Бисакодил – расщепляется в щелочном содержимом кишечника и раздражает рецепторы слизистой оболочки, повышает продукцию слизи в толстом кишечнике, ускоряет и усиливает его перистальтику. При приеме внутрь слабительное действие наступает обычно через 6–10 ч, при приеме перед сном – через 8–12 ч, при ректальном введении – через 15–60 мин. Практически не всасывается из пищеварительного тракта. Обладает также ветрогонным действием. Выпускается в виде драже по 0,005 г, свечей – по 0,01 г. Назначается с двух лет: детям 2–7 лет – по 1 драже одно-

кратно за 30 мин до завтрака или перед сном, в прямую кишку по 1/2 свечи; старше 7 лет – по 2 драже или 1 свече.

Касторовое масло (Oleum Ricini) получают из семян кле-щевины (*Ricinus communis*). При приеме внутрь расщепля-ется липазой тонкой кишки с образованием рицинолевой кислоты, которая вызывает раздражение хеморецепторов на протяжении всего кишечника. Эффект наступает через 5–6 ч. В настоящее время в связи с широким ассортиментом на фармацевтическом рынке слабительных ЛС при-меняется редко, как правило, при эпизодических запорах по 5–10 мл.

Осмотические слабительные.

► **Солевые слабительные** практически не всасываются после приема внутрь и вследствие создания высокого осмотического давления удерживают воду в кишечнике, вызывают его растяжение, что в конечном итоге приводит к усилению перистальтики и учащению дефекации. Кроме того, они оказывают прямое раздражающее действие на рецепторы кишечника. Солевые слабительные, в отличие от антрагликозидов, действуют на всем протяжении кишечника. Из-за способности задерживать всасывание токсинов из кишечника именно солевые слабительные назначают при отравлениях. Эффект наступает быстро (через 2–4 ч после приема), но они не пригодны для длительного использования, так как могут вызвать выраженные нарушения водно-электролитного баланса. Кроме этого, солевые слабительные требуют дополнительного приема жидкости, что не всегда возможно при заболеваниях почек и сердца.

Натрия сульфат (глауберова соль) назначают взрослым – 15–30 г на прием, детям с двух лет – из расчета 1 г на 1 год жизни. Порошок растворить в 1/4 стакана кипяченой воды, затем запить 1/2–1 стаканом жидкости.

Карловарская соль (гейзерная, искусственная) состоит из 22 частей сульфата натрия, 18 частей гидрокарбоната натрия, 9 частей хлорида натрия, 1 части сульфата калия. Применяется с двух лет из расчета 1 г на 1 год жизни. Порошок растворить в 1/4 стакана кипяченой воды, затем запить 1/2–1 стаканом жидкости. Обладает также выраженным холекинетическим действием.

► **Макроголи** – новое поколение осмотических слабительных.

Макроголь – полиэтиленгликоль (ПЭГ), полимер с молекулярной массой 4000. Представляет собой длинные линейные полимеры, которые посредством водородных связей удерживают молекулы воды, разжижающей каловые массы и облегчающей их эвакуацию, оказывая косвенное воздействие на перистальтику, при этом не вызывая раздражающего эффекта на слизистую оболочку кишечника. Благодаря высокой молекулярной массе не всасывается в кровь и не метаболизируется в организме. Действие препарата развивается через 24–48 ч после приема.

В России зарегистрированы детские формы *макроголя* – *транзитег* (ПЭГ с молекулярной массой 3350, в 1 саше – 2,95 г препарата) и *форлак детский* (ПЭГ с молекулярной массой 4000, в 1 саше – 4 г препарата). *Форлак детский* назначается детям от 1 до 6 лет по 1 саше в сутки, старше 6 лет – по 2 саше утром, предварительно растворив в 50 мл воды. В Республике Беларусь зарегистрированы только взрослые дозировки ПЭГ. В форме препарата *фортранс* (в 1 саше – 64 г ПЭГ-4000) используется при подготовке к диагностическим исследованиям и хирургическим вмешательствам на толстом кишечнике. В форме препарата *форлак* (в 1 саше – 10 г ПЭГ-4000) как симптоматическое средство терапии запоров у взрослых. Средняя терапевтическая доза для подростков и взрослых – 20 г в сутки, принимается из расчета 10 г препарата на 100 мл воды. *Макроголи не рекомендуются для длительной терапии запоров!*

► ***Лактулоза*** (*дюфалак, нормазе, лактусан, прелакс*) является изомером лактозы, не расщепляется в тонком кишечнике. Поступая в толстый кишечник в неизмененном виде, повышает в нем осмотическое давление и вызывает умеренный слабительный эффект. Осмотические свойства *лактюлозы* менее выражены, чем у солевых слабительных, поэтому послабляющий эффект *лактюлозы* мягче, хотя развивается столь же быстро. Утилизация *лактюлозы* в толстом кишечнике осуществляется индигенной флорой, в частности сахарорасщепляющими бактериями *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacteriaceae spp.* Продуктами метаболизма *лактюлозы* являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК): уксусная, масляная, пропионовая. КЦЖК в совокупности с молочной кислотой снижают рН в просвете толстой кишки и тем самым создают благоприятные условия для роста

резидентной флоры, которая, в свою очередь, оказывает антагонистическое действие на условно-патогенные и патогенные бактерии. Кроме того, *лактолоза* снижает концентрацию ионов аммония в крови на 25–50% и ослабляет симптомы печеночной энцефалопатии. Антиаммониемическое действие реализуется несколькими путями. Во-первых, антагонистическое сдерживание индигенной флорой роста протеолитических бактерий рода *Enterobacteriaceae* и *Enterococcus* ведет к уменьшению образования аммиака и эндотоксинов. Во-вторых, в условиях снижения pH в толстом кишечнике аммиак NH_3 превращается в ион аммония NH_4^+ , который всасывается значительно хуже. Применение *лактолозы* безопасно для поддержания нормального стула на длительный период, ее можно использовать с первых дней жизни, у беременных и кормящих женщин. Поскольку нет жесткой зависимости дозы от возраста и массы тела, доза подбирается индивидуально.

Рекомендуемая доза (слабительная) для детей 1–3 лет – 5 мл сиропа, 3–6 лет – 10 мл, 7–14 лет – 15 мл, старше 14 лет – 15–30 мл. Всю дозу необходимо принимать за один прием во время завтрака или на ночь. Эффект наступает через 24–48 ч. Если в течение двух дней ответа на терапию нет, дозу препарата увеличивают. Важно отметить, что привыкания к препарату не наблюдается, поэтому не следует строго ограничивать длительность лечения. *Лактулоза* имеет самую низкую среди всех слабительных ЛС частоту побочных эффектов. Основным является метеоризм, который отмечается в первые 1–2 дня лечения и проходит самостоятельно.

Специфическое противопоказание к применению *лактолозы* – галактоземия.

Достоинства препарата:

- не обладает раздражающим действием на слизистую оболочку кишки;
- не вызывает привыкания;
- обеспечивает физиологический акт дефекации (а не диарею);
- не токсична;
- удобна в применении (не требуется дополнительного приема жидкости).

Лактулоза считается «золотым стандартом» в лечении хронического запора у детей.

► **Сахара и их производные.** *Экспортал* – единственный препарат этой группы на основе лактиола. Механизм действия подобен механизму действия лактулозы. Преимущества *экспортала*: очень низкая калорийность, не влияет на уровень гликемии, поэтому без ограничений может использоваться у больных сахарным диабетом; содержит только фармацевтическую субстанцию, вспомогательные вещества отсутствуют.

Выпускается в саше по 10 г. Рекомендуемая доза – 150–300 мг/кг в один прием.

Средства, увеличивающие объем содержимого кишечника (наполнители). Из данной группы наиболее часто в педиатрической практике используются следующие ЛС.

Пшеничные отруби – побочный продукт переработки пшеницы, содержит до 20% целлюлозы. Рекомендуется добавлять в пищу по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Норгалакс (докузат натрия) – слабительное для применения в клизмах, размягчает каловые массы и способствует дефекации с опорожнением ректосигмоидного отдела. Не рекомендуется для длительного применения.

Нормакол – натуральный стеркулиевый клей – растительная слизь, обладающая гидрофильными свойствами, которая не всасывается в кишечнике и не подвергается метаболизму. Не рекомендуется для длительного применения.

Морская капуста – при постоянном приеме возможно развитие симптомов йодизма (насморк, кашель, конъюнктивит).

Мукофальк – гранулы для приготовления пероральной суспензии с запахом яблока или апельсина, представляющие собой гидрофильные волокна из наружной оболочки семян подорожника (*Plantago ovata*) и удерживающие воду в количествах, значительно превышающих их массу. Препарат предотвращает сгущение кишечного содержимого и тем самым облегчает опорожнение кишечника. Способствует снижению уровня холестерина в крови за счет связывания компонентами препарата солей желчных кислот. Не всасывается в пищеварительном тракте, не вызывает привыкания, практически не имеет пищевой ценности.

Мукофальк противопоказан при сахарном диабете, детям до 12 лет. Принимается внутрь по 1 саше (5 г) от 2 до 6 раз в сутки, предварительно размешав содержимое саше в ста-

кане холодной воды, быстро запив еще одним стаканом воды. Следует помнить, что прием *мукофалька* должен сопровождаться адекватным употреблением жидкости (не менее 1,5 л за сутки).

Средства, смазывающие слизистую оболочку кишечника (детергенты). Масло вазелиновое (*Oleum vaselini*, синоним: жидкий парафин) – это очищенная фракция нефти, получаемая после отгонки керосина.

Масло миндальное – жирное масло, получаемое прессованием семян сладкого и горького миндаля.

Масла принимают как симптоматическое средство при хронических запорах по 1–2 столовые ложки в день. При кратковременном приеме практически не влияют на всасывание нутриентов, электролитов, жирорастворимых витаминов. Длительный (более 1 месяца) прием детергентов может вызывать нарушения процессов пищеварения, раздражение и зуд в области заднего прохода, гиповитаминоз жирорастворимых витаминов.

Комбинированные препараты. *Кафиол* – комбинированный препарат в виде брикетов, в состав которого входит 0,7 г листьев сенны, 0,3 г плодов сенны, 2,2 г мякоти плодов сливы, 4,4 г плодов инжира, 0,84 г вазелинового масла. В состав препарата входят травы, содержащие антрагликозиды, поэтому он разрешен к применению с 10 лет. Принимать внутрь по 1/2–1 пакету на ночь, разжевать. Длительность приема – не более двух недель.

Гутталакс – комбинированный препарат, состоящий из пикосульфата натрия и сорбита. Эффект препарата реализуется на уровне толстой кишки. Механизм избирательного действия *гутталакса* основан на отщеплении сульфатного радикала от молекулы натрия пикосульфата с помощью сульфатазопродуцирующих бактерий, обитающих исключительно в толстой кишке. При этом происходит превращение препарата в активную форму – *бифенол*, который стимулирует рецепторы слизистой оболочки толстой кишки и усиливает ее перистальтику. Послабляющий эффект развивается через 6–12 ч. Применяется с четырех лет в следующих дозах: 4–10 лет – 5 капель, старше 10 лет – 10 капель на ночь. Выпускается в каплях: в 1 мл – 7,5 мг препарата. Длительность приема – не более 10 дней.

При выборе слабительного ЛС следует придерживаться следующей тактики.

► Если необходимо добиться быстрой дефекации (в течение 2–4 ч), препаратами выбора являются солевые слабительные, *касторовое масло*, макроголи, *бисакодил* в свечах, возможно назначение очистительной клизмы.

► Если необходимо обеспечить эвакуацию кишечного содержимого в течение 24 ч, назначают препараты, содержащие антрагликозиды или производные дифенилметана.

► Для длительного использования применяются осмотические слабительные – *форлакс детский, экспортал, лактулоза* с включением в рацион питания отрубей, морской капусты.

Противодиарейные (обстипационные) средства. К противодиарейным средствам относят:

- препараты, угнетающие перистальтику кишечника (*лоперамид, октреотид*);

- обволакивающие препараты (*смектит диоктаэдрический, аттапулгит*);

- адсорбенты (*карболен, белый уголь, белосорб, полифепан, энтеросгель*);

- анионообменные смолы (*холестирамин*).

Лоперамид (имодиум, энтеробене) связывается с опиатными рецепторами в кишечнике, тормозит выделение ацетилхолина и простагландинов, вследствие чего снижается тонус и моторика мышечной оболочки кишечника. Повышает тонус анального сфинктера, способствует удержанию каловых масс и урежению позывов к дефекации. Ингибирует секрецию жидкости и электролитов в просвет кишечника и/или стимулирует всасывание солей и воды из кишечника. Действие препарата развивается быстро и продолжается 4–6 ч. Препарат не проникает через ГЭБ.

Показания. Симптоматическое лечение диареи, обусловленной изменением режима питания и качественного состава пищи, аллергического, эмоционального, лекарственного (кроме ААД), лучевого генеза; в качестве вспомогательного средства при инфекционной диарее (у детей крайне редко по жизненным показаниям).

Побочные действия. Реакции гиперчувствительности (кожная сыпь, крапивница, крайне редко – анафилактический шок); диспептический синдром (абдоминальная боль, вздутие живота или желудочный дискомфорт,

тошнота, рвота, запор); утомляемость, сонливость, головокружение, сухость во рту.

Противопоказания. Гиперчувствительность, кишечная непроходимость, НЯК, псевдомембранозный колит, вызванный приемом антибиотиков; острая дизентерия (особенно с наличием крови в стуле и сопровождаемая повышенной температурой тела); возраст до 5 лет, I триместр беременности.

Формы выпуска и дозы. Капсулы, таблетки для рассасывания по 0,002 г. Начальная доза 0,002 г, затем доза корректируется индивидуально, максимальная суточная доза – 6 мг на 20 кг массы тела.

Н.В.!

Прием препарата абсолютно противопоказан в любых ситуациях, при которых недопустимо угнетение кишечной перистальтики!

Октреотид – синтетический аналог соматостатина, обладающий сходными с ним фармакологическими эффектами и значительно большей продолжительностью действия. Препарат, в частности, способствует уменьшению секреции и двигательной активности кишечника. *Октреотид* после подкожного введения быстро всасывается, пика концентрации препарат достигает в течение 25–30 мин, длительность действия – около 12 ч.

Показания. Рефрактерная диария у больных СПИДом. Наиболее широко применяется при лечении острых панкреатитов.

Побочные действия. Тошнота, рвота, анорексия, спастические боли в животе, метеоризм, диарея и стеаторея, симптомы острой кишечной непроходимости, нарушение функции печени, гипер- или гипогликемия, выпадение волос; местно – боль, ощущение зуда или жжения, краснота, припухлость.

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность, лактация.

Форма выпуска. Раствор для инъекций 0,005% и 0,01% по 1 мл.

Смектит диоктаэдрический (смекта, неосмектин) обладает выраженными адсорбирующими (имеет дискоидно-кристаллическую структуру) и обволакивающими (вслед-

ствие высокого уровня текучести) свойствами, оказывает протективное действие на слизистую оболочку пищевода, желудка и кишечника. Защищает слизистую оболочку желудка и кишечника от неблагоприятного действия ионов водорода, желчных солей, микроорганизмов и их токсинов. Для препарата характерен незначительный эффект набухания. В терапевтических дозах не влияет на моторику кишечника. Не всасывается из пищеварительного тракта и выводится из организма в неизменном виде.

Показания. Острая и хроническая диарея, симптоматическая терапия болевого синдрома при заболеваниях органов пищеварения.

Побочные действия. Редко склонность к запорам.

Противопоказания. Гиперчувствительность, кишечная непроходимость.

Форма выпуска и дозы. Саше по 3 г. Назначается детям до 1 года 1 саше в сутки, 1–2 лет – 1–2 саше в сутки, старше двух лет – 2–3 саше. Перед употреблением содержимое пакета растворить в 50–100 мл воды (можно смешать с полужидким продуктом) и равномерно распределить на несколько приемов.

Н.В.!

Препарат может уменьшать скорость и/или степень всасывания других веществ из пищеварительного тракта, поэтому при необходимости совместного назначения интервал между приемами должен составлять не менее 1–1,5 ч.

Аттапулгит (неоинтестопан) – природный очищенный коллоидный алюминиево-магниевый силикат, обладающий противодиарейной, адсорбирующей и обволакивающей активностью. После приема внутрь не всасывается, постепенно продвигается к дистальному отделу пищеварительного канала и выделяется. В кишечнике *аттапулгит* образует пленку, адсорбирует токсины, некоторые бактерии, способствует нормализации кишечной микрофлоры, уменьшает выраженность воспалительной реакции слизистой оболочки кишечника.

Показания. Острая диарея различного генеза, в том числе при пищевом отравлении, аллергии или непереносимости отдельных продуктов питания, при дисбактериозе; в составе комбинированной терапии СРК.

Побочные действия. Редко склонность к запорам.

Противопоказания. Гиперчувствительность, кишечная непроходимость, диарея паразитарного генеза (в том числе амёбная дизентерия), острая дизентерия со стулом с примесью крови и лихорадкой, возраст до трех лет.

Форма выпуска и дозы. Начальная доза – 2 таблетки, затем доза корректируется индивидуально, максимальная суточная доза – 7 таблеток. Препарат принимается не более двух дней.

N.B.!

Препарат может уменьшать скорость и/или степень всасывания других веществ из пищеварительного тракта, поэтому при необходимости совместного назначения интервал между приемами должен составлять не менее 1–1,5 ч. *Отсутствие улучшения на фоне проводимой терапии требует пересмотра и уточнения диагноза!*

Активированный уголь (карболен) характеризуется большой поверхностной активностью. Сорбирует газы, токсины, алкалоиды, гликозиды и другие соединения, уменьшает их всасывание в пищеварительном тракте и способствует выведению из организма с фекалиями, уменьшает метеоризм и объем кишечного содержимого, устраняет его раздражающее действие на рецепторы кишки, способствует замедлению перистальтики кишечника и снижает частоту дефекаций.

Показания. Диарея различной этиологии, диспепсия, заболевания, сопровождаемые процессами гниения и брожения в кишечнике, пищевая токсикоинфекция, отравления ЛС.

Побочные действия. Диспепсия, снижение всасывания из пищеварительного тракта различных пищевых нутриентов, запор или диарея, окрашивание стула в черный цвет.

Противопоказания. Язвенные поражения пищеварительного тракта, желудочные кровотечения, одновременное назначение антиоксидантных веществ, эффект которых развивается после всасывания (метионин).

Форма выпуска и дозы. Таблетки по 0,25 г, 0,5 г. Назначается в зависимости от возраста по 1–6 таблеток на прием 2–3 раза в сутки

Пробиотики. Попытки воздействовать на кишечную микробиоту и через нее на здоровье человека имеют долгую историю. Еще И.И. Мечников в 1910 г. предлагал использовать кисломолочные продукты для омоложения и продления жизни. С 30-х гг. XX в. ведут отсчет препараты, содержащие лактобактерии и бифидобактерии, – так называемые пробиотики. Сам термин «пробиотики», буквально означающий «за жизнь», возник позднее, как альтернатива термину «антибиотики», буквально означающему «против жизни». Определение пробиотиков было дано рабочей группой ВОЗ в 2002 г.: «Пробиотики – это живые организмы и/или вещества микробного или иного происхождения, оказывающие при естественном способе введения благоприятные эффекты на физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма хозяина через оптимизацию его микробиологического статуса».

Пробиотики должны отвечать следующим требованиям:

- быть фено-и генотипически классифицированы;
- не обладать патогенностью, сохраняться живыми;
- быть кислотоустойчивыми или заключены в кислотоустойчивую капсулу;
- способны к адгезии к кишечному эпителию;
- способны к колонизации кишечника;
- быть безопасными.

Только доказавшие свою клиническую эффективность (по критериям доказательной медицины) штаммы могут быть использованы для производства пробиотиков (табл. 18).

Классификация пробиотиков

► Монокомпонентные (в их состав входит один конкретный штамм микроорганизма – представителя облигатной микрофлоры кишечника):

- бифидосодержащие (*бифидумбактерин, бифидумбактерин форте, пробифор, бифидоген*);
- лактосодержащие (*лактобактерин, диалакт, лацидофил-WM*);
- колисодержащие (*колибактерин*).

► Поликомпонентные – симбиотики (в их состав входит несколько штаммов облигатной микрофлоры, находя-

Таблица 18. Виды и штаммы микроорганизмов, входящих в состав пробиотиков

Род	Вид	Штамм
<i>Lactobacillus</i>	<i>L.acidophilus</i> <i>L.rhamnosus</i> <i>L.plantarum</i> <i>L.reuteri</i> <i>L.fermentum</i> <i>L.lactis</i> <i>L.casei</i> <i>L.bulgaricum</i>	<i>L.gasseri</i> <i>L.ramnosus GG</i> <i>L.plantarum 299 v</i> <i>L.fermentum KLD</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>B.bifidum</i> , <i>B.longum</i> , <i>B.breve</i> , <i>B.infantis</i> <i>B.adolescentis</i>	–
<i>Streptococcus</i> <i>Enterococcus</i> <i>Saccharomyces</i>	<i>S.thermofilus</i> <i>E.faecium</i> <i>S.boulardii</i>	<i>Enterococcus SF68</i>

щихся в симбионтных отношениях, т.е. усиливающих действие друг друга):

- бифидобактерии + лактобактерии (*линекс*);
- бифидобактерии + колибактерии (*бификол*);
- лактобактерии + термофильный стрептококк (*йогурлакт*).

► Комбинированные – имеют в своем составе, кроме облигатных бактерий, дополнительные вещества, оказывающие иммуномодулирующее действие: лизоцим, комплексный поливалентный иммуноглобулин (*бифилиз*, *кинацид*, *ацитол*).

► Пробиотики-антагонисты (препараты конкурентного действия, не относящиеся к облигатной микрофлоре кишечника): *Bacillus subtilis* (*бактисубтил*, *споробактерин*, *флонивин БС*), *Bacillus clausii* (*энтерожермина*), *Saccharomyces boulardii* (*энтерол*).

► Метаболические пробиотики (содержат в своем составе короткоцепочечные жирные кислоты – КЦЖК): *хилак форте*, *гастрофарм*, *биофлор*.

► Синбиотики (сочетание пробиотика и веществ с пребиотическим действием): *линекс форте* (добавлен инулин), *лактон форте* (*Saccharomyces boulardii* + инулин).

Наиболее часто в педиатрической практике используются следующие препараты.

Бифидумбактерин – лиофильно высушенная взвесь живых бифидобактерий вида *B. bifidum* с добавлением бифидогенного фактора – лактозы. Применяется в зависимости от возраста по 1–5 доз 3 раза в день за 30 мин до еды, курс – 2–4 недели. Содержимое флакона растворить кипяченой водой комнатной температуры из расчета 5 мл на 1 дозу препарата.

N.B.!

Нельзя применять больным с лактазной недостаточностью.

Лактобактерин – лиофильно высушенная масса живых лактобацилл штамма *L. plantarum* в защитной сахаро-желатиновой среде или оброте молока. Применяется в зависимости от возраста по 1–5 доз 3 раза в день за 30 мин до еды, курс – 2–4 недели. Можно применять в виде орошений, аппликаций и вагинальных суппозиториях.

Линекс – живые лиофилизированные бактерии *L. acidophilus*, *B. infantis*, *Str. faecium* в количестве не менее $1,2 \times 10^7$ КОЕ/г. Применяется по 1–2 капсулы 3 раза в день, можно предварительно вскрыть и смешать с небольшим количеством чая, сока.

N.B.!

Корригирующую терапию лактосодержащими пробиотиками можно назначать совместно с химиотерапевтическими препаратами и бактериофагами. Нецелесообразно их использовать при кандидамикозах, так как продуцируемая лактобациллами молочная кислота способствуют росту грибов рода *Candida*.

Хилак форте – набор продуктов метаболизма индигенной микрофлоры толстого кишечника (лактобацилл, кишечной палочки, фекального стрептококка): молочная кислота, аминокислоты, короткоцепочечные жирные кислоты. Совместим с антибиотиками и сульфаниламидами. Не рекомендуется одновременно принимать с антацидами из-за возможной нейтрализации молочной кислоты. Назначается детям до трех лет по 15–30 капель, с 3 до 12 лет – по

20–40 капель, старше 12 лет – по 40–60 капель 3 раза в день до или во время еды, растворяя в воде.

Биофлор – живые бактерии и аутолизат кишечной палочки штамма М-17, экстракты растений (мята, свекла, петрушка, укроп, чеснок, соя), прополис. Совместим с химиотерапевтическими препаратами. Нельзя применять при наличии в анамнезе аллергии на овощи или прополис. Принимается по 5–15 мл 3 раза в день за 30 мин до еды.

Энтерол – живые эукариоты – дрожжи *Saccharomyces boulardii* обладают антагонистическими свойствами по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам. Усиливают активность дисахаридаз (мальтазы, сахаразы, лактазы), высвобождают полиамины (спермин, спермидин), оказывающие местное трофическое действие на слизистую кишки. Совместим с антибиотиками и сульфаниламидами. Нельзя применять с антифунгицидными препаратами, запивать горячей водой. Назначают по 1–2 капсуле или саше 1–2 раза в день курсом 2–3 недели.

Бактисубтил – пробиотик антагонистического действия, обладает бактерицидными свойствами по отношению к *P. vulgaris*, патогенным штаммам *E. coli*, *Staf. aureus*. Совместим с антибиотиками и сульфаниламидами. Применяется при лечении острой и хронической диареи различного генеза по 1 капсуле 3–6 раз в день, для профилактики и лечения дисбактериозов кишечника – по 1 капсуле 3 раза в день. Капсулу можно вскрывать, смешивать ее содержимое с небольшим количеством сока, воды, молочной смесью. Нельзя запивать горячими напитками. Максимальная длительность приема – 7 дней!

Энтерожермина – пробиотик антагонистического действия, продуцирует антибактериальную субстанцию семейства бактериоцинов в отношении *Staf. aureus*, *C. difficile*, патогенных штаммов *Enterococcus faecium*, рота- и аденовирусов. Выпускается в виде суспензии для приема внутрь во флаконах по 5 мл и капсулах. Назначается взрослым по 2–3 флакона в день, детям с трех недель – по 1–2 флакона в день (флакон принимается целиком). Можно смешивать с молоком, чаем, водой, соком. Не противопоказан во время беременности и кормления грудью!

Пребиотики. Это большая группа веществ природного или синтетического происхождения, способных оказывать благоприятный эффект на организм человека через стиму-

ляцию роста и /или активности представителей симбионтной микрофлоры организма.

Пребиотическим эффектом обладает большое число соединений:

- олигосахариды (фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды, лактулоза);
- моносахариды (рафиноза, содержится в бобовых);
- пищевые волокна (целлюлоза, гемицеллюлоза);
- полисахариды (пектины, камеди, декстрин, инулин – много в топинамбуре, артишоке, корнях одуванчика, репчатом луке, луке-порее, спаржевой фасоли, бананах);
- растительные и микробные экстракты (дрожжевой, морковный, картофельный, кукурузный, рисовый, тыквенный, чесночный);
- аминокислоты (валин, аргинин, глутаминовая кислота);
- антиоксиданты (витамины А, С, Е, каротиноиды, селен);
- ненасыщенные жирные кислоты (эйкозопентаеновая кислота).

Из ЛС в педиатрической практике чаще используют *лактүлозу*.

Лактулоза (дюфалак, нормазе, лактусан, порталак) – полусинтетический дисахарид, полученный из лактозы путем химической реакции, впервые описанной в 1930 г. E. Montgomery и C.S. Hudson. Она представляет собой соединение галактозы и фруктозы, имеет ту же эмпирическую формулу ($C_{12}H_{22}O_{11}$) и молекулярный вес (342,3), что и лактоза. Поскольку в природе такого дисахарида не существует, она не расщепляется кишечными дисахаридазами. Поступая неизменной в толстую кишку, *лактүлоза* становится питательным субстратом для молочно-кислых бактерий. В результате ферментации *лактүлозы* образуются органические кислоты с низкой молекулярной массой – молочная, муравьиная, КЦЖК (уксусная, масляная, пропионовая). С пребиотической целью *лактүлозу* назначают детям до 1 года по 1,5 мл 1 раз в день, от 1 года до 3 лет – по 1,5 мл 2 раза в день, от 4 до 7 лет – по 2,5 мл 2 раза в день, старше 7 лет – 5 мл 2 раза в день. Курс лечения – 4 недели.

В качестве пребиотика детям старше 12 лет также может использоваться *мукофальк* (см. *слабительные ЛС*), однако пребиотическая доза препарата значительно ниже и составляет 1 саше ежедневно, курс лечения – не менее 1 месяца.

Ситуационные задачи

Задача № 1. Ребенку 12 лет, страдающему язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, врач назначил антацидное средство, в связи с чем у него появились тошнота и боли в животе. При обследовании обнаружен сдвиг КОС в сторону алкалоза. Определите какой препарат принимал больной, какова ваша дальнейшая лечебная тактика?

Задача № 2. Назначьте лечение согласно рекомендациям Маахстрит-4 ребенку 14 лет с язвенной болезнью луковицы двенадцатиперстной кишки.

Задача № 3. Девочка 10 лет поступила в стационар с жалобами на отсутствие прибавки в массе тела, низкие темпы роста, боли в ногах, вздутие живота, учащенный обильный стул. В анамнезе вздутие живота, беспокойство с 6-месячного возраста после введения геркулесовой каши на молоке. С 1,5 лет появились периодические боли в животе, вздутие, обильный частый зловонный стул, отмечалось увеличение размеров живота. В настоящее время длина тела девочки 130 см, масса тела 25 кг. В копрограмме – стеаторея II типа. При гистологическом исследовании слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки выявлен субатрофический дуоденит. Ваше клиническое заключение? Назначьте медикаментозное лечение. На назначаемые лекарственные препараты выпишите рецепты.

При подготовке к занятию выписать следующие рецепты ребенку 13 лет массой тела 45 кг:

- *ацидин-пепсин* внутрь;
- *альмагель-нео* внутрь;
- *викалин* внутрь;
- *де-нол* внутрь;
- *гевискон* внутрь;
- *ранитидин* внутрь;
- *фамотидин* внутрь;
- *омепразол* внутрь;
- *тримебутин* внутрь;
- *метоклопрамид* внутрь;
- *домперидон* внутрь;
- *мезим форте* внутрь;

- *панзинорм форте* внутрь;
- *креон* внутрь;
- *фестал* внутрь;
- *аллохол* внутрь;
- *одестон* внутрь;
- *урсосан* внутрь;
- *эссенциале Н* в/в;
- *хофитол* внутрь;
- *овомин* в/в;
- *контрикал* в/в.

Занятие № 7. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Основные вопросы

- ▶ Классификация нестероидных противовоспалительных средств, основные представители различных групп.
- ▶ Механизмы действия и фармакодинамические эффекты нестероидных противовоспалительных средств (НПВС):
 - механизм жаропонижающего действия НПВС. Эффективность различных НПВС при гипертермии;
 - механизм обезболивающего действия НПВС. Сравнительная характеристика отдельных препаратов;
 - механизм противовоспалительного действия НПВС. Сравнительная характеристика отдельных групп;
 - побочные эффекты НПВС, меры по их предупреждению;
 - тактика выбора НПВС при заболеваниях органов дыхания, почек, соединительной ткани.
- ▶ Базисные, длительно действующие противовоспалительные препараты с иммуномодулирующим эффектом:
 - производные хинолина – *хлорохин (хингамин, делагил, резохин), гидроксихлорохин (плаквенил)*.
 - *D-пеницилламин (купренил)*.
 - иммунодепрессанты – *циклофосфамид (циклофосфан), азатиоприн (имуран), латотрекسات, циклоспорин*.

Информационный блок

В патогенезе системных заболеваний соединительной ткани особое значение имеют два фактора: воспаление и нарушение иммунитета.

Схематически воспаление – это цепь последовательных процессов повреждения и репарации. Повреждающий агент вызывает острую фазу воспаления, которая включает в себя следующие компоненты:

- сосудистый – спазм мелких капилляров, смена вазодилатацией, стаз крови и повышенная ее проницаемость через сосудистую стенку;

- гематологический – микротромбозы за счет повреждения сосудистой стенки;

- тканевой – в результате повреждения клеточных мембран высвобождаются цитоплазматические и лизосомальные ферменты, что ведет к расплавлению тканей с последующей пролиферацией мезенхимальных клеток, синтезом коллагена и неколлагеновых белков.

В репаративной фазе идут процессы клеточной пролиферации, образования мукополисахаридов (сначала гиалуроновой кислоты, а затем – кислых гликозамингликанов, и в завершении – коллагена с формированием фиброза).

Все диффузные болезни соединительной ткани (ревматическая болезнь сердца, системные заболевания) относят к так называемым болезням аутоагрессии и аутоиммунизации, при которых происходит сенсбилизация организма к различным компонентам собственных тканей с появлением аутоантител и развитием реакций гиперчувствительности замедленного типа.

Аутоиммунизация развивается двумя основными путями:

- как следствие появления «запретных» клонов иммунокомпетентных клеток, способных вырабатывать антитела (At) к неизменным антигенам (Ag) собственного организма;

- как результат денатурации собственных белков, которые для иммунокомпетентных клеток становятся «чужеродными», на них образуются аутоантитела. Однако эти же аутоантитела могут взаимодействовать и с неизменными антигенами.

Образовавшиеся иммунные комплексы (Ag + At или аутоAg + аутоAt) активируют систему комплемента, в результате чего разрушаются тромбоциты, нейтрофилы, тучные клетки и выделяются медиаторы: лизосомальные ферменты, гидролазы, лейкотриены, гистамин, кинины, оксид азота. Кроме того, под действием повреждающих факторов (микробы, их токсины, вирусы, иммунные комплексы) происходит распад клеточных мембран, которые состоят из фосфолипидов.

Выделяют две большие группы противовоспалительных препаратов.

► Быстродействующие средства, направленные на подавление различных звеньев воспаления, – нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

► Препараты, прямо или косвенно действующие на иммунные реакции патологического процесса (производные аминохинолинового ряда: *делагил, резохин, хингамин; плаквенил*; иммунодепрессанты или цитостатики: *хлорбутин, циклофосфамид, азатиоприн*; иммуномодуляторы: *левамизол, тактивин; препараты золота, D-пеницилламин (купренил)*).

С клинической точки зрения НПВС имеют ряд общих черт:

- неспецифичность противовоспалительного действия, т.е. тормозящее влияние на любой воспалительный процесс независимо от его этиологии и нозологических особенностей;

- сочетание одновременно трех эффектов: противовоспалительного, болеутоляющего, жаропонижающего;

- сравнительно хорошая переносимость в связи с их быстрым выведением из организма;

- тормозящее влияние на агрегацию тромбоцитов.

Рабочая классификация НПВС (2002)

► Селективные ингибиторы циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) – низкие дозы *аспирина (полокард, кардиомагнил, аспикард)*.

► Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2:

- производные индола: *индометацин (метиндол), сулиндак (клинорил)*;

- производные арилуксусной кислоты: *диклофенак натрия (ортофен, вольтарен), ацеклофенак (аэртал), фентиазак (норведан, донорест), лоназалак кальция (ирритен)*;

- производные арилпропионовой кислоты: *ибупрофен (бруфен, мотрин), напроксен (напросин), кетопрофен, декскетопрофен (дексалгин), флурбипрофен (флугалин), фенпрофен (ледерлен)*;

- производные антраниловой кислоты (фенаматы): *мефенамовая кислота (понстал), меклофенамовая кислота, тофенамовая кислота (клотам)*;

- производные гетероарилуксусной кислоты: *толметин, кеторолак (кеторол, кетанов)*;

- производные пиразолона: *бутадион*, *азапропазон* (*реймокс*), *клофезон* (*толектин*);
 - производные эноликовой кислоты (оксикамы): *нироксикам* (*роксикам*, *эразон*), *теноксикам* (*теноктил*);
 - некислотные производные: *проквазон* (*биаризон*), *колхицин*;
 - производные парааминофенола: *фенацетин*, *парацетамол*;
 - комбинированные препараты: *артротек* (*мизопро-стол + диклофенак натрия*).
- ▶ Преимущественные ингибиторы ЦОГ-2: *набуметон* (*релифекс*, *релафен*, *родолон S*), *мелоксикам* (*мовалис*), *нимесулид* (*найс*, *нимесил*, *месулид*, *нимулид*), *этодолак* (*лодин*, *эльдерин*).
 - ▶ Специфические ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы): *целекоксиб* (*целебрекс*) – I поколение; *эторикоксиб*, *валдекоксиб*, *парекоксиб* – II поколение.
 - ▶ Ингибиторы ЦОГ-2 и ЛОГ: *ликофелон*, *дарбуфелон*.
 - ▶ Ингибиторы ЦОГ-3: *ацетомифен*.
 - ▶ NO-НПВС: *нитрофенак*, *NO-напроксен*, *NO-флурбипрофен*, *NO-АСК*.

Механизм действия НПВС практически универсален, хотя различная их химическая структура предполагает преимущественное воздействие на какие-либо определенные звенья воспаления.

В *противовоспалительном действии* НПВС выделяют следующие узловые моменты влияния на воспалительный процесс:

- уменьшение проницаемости капилляров экссудативной фазы воспаления;
- стабилизация лизосом;
- торможение выработки макроэргических фосфатов (АТФ);
- модификация субстрата воспаления, т.е. НПВС изменяют молекулярную конфигурацию тканевых компонентов и препятствуют их вступлению в реакцию с антигеном;
- цитостатическое действие.

К препаратам со слабой противовоспалительной активностью относятся:

- производные антралиловой кислоты (*мефенамовая кислота*);

- пиразолоны (*клофезон, реймокс*);
- производные парааминофенола (*парацетамол*);
- производные гетероарилуксусной кислоты (*кеторолак*).

Остальные препараты обладают высокой противовоспалительной активностью.

По интенсивности *жаропонижающего действия* НПВС в порядке возрастания эффекта распределяются следующим образом: *индометацин* → *мефенамовая кислота* → *парацетамол* → *аспирин* → *ибупрофен*.

При гипертермии выше 38,5 °С температуру необходимо обязательно снижать, так как нарушения в центре терморегуляции ведут к активации *n. sympatricus*, спазму прекапиллярных сфинктеров, нарушению микроциркуляции, гипоксии головного мозга, а затем, возможно, к судорожному синдрому (фебрильные судороги).

По *анальгезирующему действию* препараты можно поставить в следующем порядке: *парацетамол* → *аспирин* → *вольтарен* → *бруфен* → *флурбипрофен* → *кетопрофен* → *индометацин* → *кеторолак* (30 мг эквивалентно 12 мг *морфина*).

НПВС не вызывают привыкания, после их отмены нет абстинентного синдрома, поэтому их называют ненаркотическими анальгетиками.

В природе существуют так называемые натуральные ингибиторы ЦОГ-2, к ним относятся корень имбиря, базилик, корень сельдерея, куркума (кари), красный жгучий перец (капсаицин), чеснок.

Салицилаты. Одним из старинных средств для снятия боли и жара в народной медицине является кора ивы. Затем из коры ивы был выделен салицин, который после гидролиза дает салициловую кислоту. *Ацетилсалициловая кислота (АСК)* была синтезирована в 1853 г., но не применялась до 1899 г., когда была доказана ее хорошая переносимость и эффективность при артрите. *Аспирин* вследствие высокой эффективности и дешевизны быстро вытеснил все известные тогда средства, и вот уже более 100 лет остается широко применяемым препаратом. Сама салициловая кислота обладает значительным местнораздражающим действием, в связи с чем велись поиски ее производных. Замена гидроксильной группы на остаток уксусной кислоты и дала *аспирин*, который обладает значительно меньшей токсичностью и местнораздражающим дей-

ствием при сохранившейся противовоспалительной, жаропонижающей и болеутоляющей эффективности.

Фармакокинетика. АСК хорошо всасывается в слизистой желудка и кишечника путем пассивной диффузии. В плазме крови определяется через 2–3 мин после приема. На скорость всасывания АСК из ЖКТ влияет рН среды: сдвиг рН желудка в щелочную сторону существенно уменьшает скорость всасывания. Выведение АСК из организма усиливается при увеличении рН мочи (например, при введении щелочных валентностей – сода, молоко). Чем выше рН мочи, тем быстрее из организма выделяются салицилаты, следовательно, снижается их концентрация в крови, а это вследствие дозозависимого эффекта АСК крайне нерационально. *Поэтому аспирин нельзя одновременно принимать со щелочами!*

Фармакодинамика. Основной механизм противовоспалительного действия – необратимая блокада ЦОГ.

Анальгезирующий эффект: АСК снимает боли легкой и умеренной интенсивности, которые локализуются в мышцах, суставах, сухожилиях, нервных стволах, применяется при головной и зубной боли. При интенсивных висцеральных болях АСК уступает по силе обезболивающего действия наркотическим анальгетикам.

Жаропонижающий эффект: АСК снижает повышенную температуру, не влияя на нормальную. Кроме того что АСК блокирует стимулированный пирогенами синтез простагландинов в ЦНС, она тормозит выработку макрофагами интерлейкина-1, который активирует гипоталамус (центр терморегуляции).

Ацетилсалициловая кислота влияет на гемостаз. Недельный прием *аспирина* удлинняет в 2 раза время кровотечения вследствие угнетения агрегации тромбоцитов как результата ингибирования синтеза тромбоксана. Действие *аспирина* необратимо, агрегация тромбоцитов подавляется на 8 дней (до образования новых пластинок). В связи с чем, если есть основания для беспокойства по поводу кровотечения (например, при операции), прием АСК следует прекратить за неделю до операции. АСК может сочетаться с другими анальгетиками, приблизительно 200 таких препаратов можно купить без рецепта. Однако следует помнить, что сочетание салицилата натрия с фенацетином и кофеином (свечи «Цефекон») может дать так называемую

анальгетическую нефропатию, признаками которой являются полиурия, уменьшение удельного веса мочи, умеренная протеинурия. АСК назначается с 12 лет, так как у детей младшего возраста при ее приеме можно спровоцировать синдром Рея (печеночная энцефалопатия).

Производные парааминофенола. *Парацетамол (калпол, панадол, эффералган, ацетаминофен)* – период полувыведения 2–2,5 ч. Продолжительность действия – 3–4 ч.

Побочные действия. Нефротоксичность, гепатотоксичность.

Форма выпуска. Таблетки 0,2 и 0,5 г; свечи 0,125, 0,25, 0,5 и 1,0 г; сироп 120 мг/ 5 мл и 200 мг/5 мл.

Доза. 10 мг/кг 4–6 раз в сутки (максимальная – 60 мг/кг).

Производные пиразолона. В современной педиатрии применение *метамизола (анальгина)* должно быть резко ограничено ввиду большой частоты развития фатальной апластической анемии или агранулоцитоза.

Доза. 0,025–0,05 г/год жизни или 0,1 мл/год жизни 50% раствора.

Бутадион – активное противовоспалительное средство, но высокая токсичность не позволяет назначать его длительно (не более 7–10 дней). В педиатрической практике в последние годы применяется крайне редко вследствие тяжелых побочных эффектов: лейкопении, язвообразования, нарушения водно-натриевого баланса, судорог, периферических отеков.

Доза. 5–8 мг/кг · сут, разделенные на 3–4 приема.

Производные арилукусусной кислоты. *Диклофенак-натрия (вольтарен, диклоберл, румакар, ортофен)* оказывает выраженное противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие. Сравнительное клиническое изучение показало, что *вольтарен* не уступает *индометацину* в противовоспалительной активности, однако оказывает минимальное воздействие на ЖКТ, что выгодно отличает его от производных индолукусусной кислоты.

Препарат начинает всасываться только в двенадцатиперстной кишке, но уже через 30 мин достигается его максимальный уровень в плазме.

Побочные действия. Наблюдаются очень редко в виде кишечной диспепсии, головной боли, носовых кровотечений.

Форма выпуска. Таблетки 0,025 и 0,05 г; ампулы 2,5% раствор по 3 мл.

Доза. 1–2 мг/кг · сут в 2–3 приема.

Производные арилпропионовой кислоты. *Ибупрофен* (*бруфен, ибуфен, долгит, нурофен*) обладает выраженным жаропонижающим и минимальным противовоспалительным действием. Следует отметить, что до сих пор не обнаружены мутагенные свойства препарата, что делает *ибупрофен* препаратом выбора при лечении беременных. Препарат является одним из наименее гастротоксичных среди НПВС. С 1995 г. в США, а с 1999 г. в Европе *ибупрофен* разрешен для безрецептурного применения у детей старше 2 лет (до 2 лет – по назначению и под строгим контролем врача!) при лихорадке и болевом синдроме из расчета 7,5–10 мг/кг до 3–4 раз в день, максимально – 30 мг/кг.

Кетопрофен (*кетонал, профенид*) – анальгетический эффект выше, чем противовоспалительный, поэтому его используют при выраженном болевом синдроме. В педиатрии практически не применяется. С 2003 г. используется лизиновая соль кетопрофена – *ОКИ* – нейтральное соединение с рН = 7,4 (большинство НПВС – кислоты), в связи с чем уменьшается риск развития гастропатий.

Форма выпуска. Гранулят в пакетиках, раствор для полоскания и суппозитории. Разрешен к применению с 6 лет.

Производные антраниловой кислоты (фенаматы). Противовоспалительное действие этих препаратов слабое, и их применение в ревматологии малоперспективно. Жаропонижающее действие равно *АСК*, выражено анальгезирующее действие. Однако у детей до 14 лет не применяются в связи с частыми нежелательными эффектами (гастропатия, колонопатия, гепатотоксичность, гемолитическая анемия).

Производные эноликовой кислоты (оксикамы). Из этой группы чаще всего используется *пироксикам*, обладающий выраженным противовоспалительным действием, которое развивается медленно – в течение 1–2 недель постоянного приема. Максимальный эффект отмечается через 2–4 недели.

Побочные эффекты. *Пироксикам* является одним из наиболее гастротоксичных НПВС. Возможны и другие нежелательные реакции: гематотоксичность, нефротоксич-

ность, кожные реакции. Как анальгетик *пироксикам* является более сильным препаратом, чем *ибупрофен*, *напроксен*, *бутадион*.

Дозы. При массе тела менее 15 кг – 5 мг/сут; 16–25 кг – 10 мг/сут; 26–45 кг – 15 мг/сут; более 45 кг – 20 мг/сут.

Теноксикам – сравнительно новый препарат этой группы. По противовоспалительному и анальгетическому действию превышает *пироксикам* и *диклофенак*. Период полувыведения – 60–75 ч. Полный клинический эффект развивается через 2 недели. Менее гастротоксичен, чем *пироксикам*.

Доза. 0,5 мг/кг · сут.

Преимущественные ингибиторы ЦОГ-2. В педиатрической практике чаще других используются *мелоксикам* и *нимесулид*.

Мелоксикам (*мовалис*, *мелокс*). Биодоступность препарата при приеме внутрь составляет 89%, не зависит от приема пищи и антацидов. Период полувыведения – 20 ч, что позволяет назначать препарат однократно.

Форма выпуска. Таблетки по 0,0075 и 0,015 г; ампулы по 15 мг.

Доза. Применяется с 14 лет по 7,5 мг 1 раз в сутки.

Нимесулид (*месулид*, *нимесил*, *найз*).

Побочные действия. Встречаются редко в виде диареи, крапивницы, бронхоспазма.

Форма выпуска. Таблетки по 0,1 г; суспензия 50 мг/5 мл.

Доза. 1,5 мг/кг · сут, разделенная на 2 приема.

Набуметон (*роданол*). Период полувыведения – 24 ч. Нежелательные реакции встречаются реже, чем при приеме других НПВС.

Доза. Разрешен к применению с 12 лет по 1 таблетке (0,5 г) в сутки.

Коксиды в педиатрической практике до настоящего времени не используются. В 2004 г. был отозван с мирового фармацевтического рынка *рофекоксид* в связи с доказанным высоким риском развития тромбоэмболических осложнений.

Побочные действия НПВС

► Гастроинтестинальные (15–25%): гастропатия, эзофагопатия, энтеропатия, колонопатия, гепатопатия. НПВС-гастр-

ропатии вызваны блокадой цитопротекторного P_gF, который тормозит секрецию соляной кислоты и усиливает продукцию слизи. К факторам риска развития НПВС-гастропатии относятся: «язвенный анамнез», прием высоких доз или одновременный прием нескольких НПВС, возраст старше 65 лет, сопутствующий прием антикоагулянтов, цитостатиков, глюкокортикостероидов.

▶ Кардиовазальные: артериальная гипертензия, периферические отеки. Суммарный относительный риск сердечно-сосудистых событий при приеме различных НПВС равен: для *рофекоксиба* – 3,15, *диклофенака* – 1,69, *индометацина* – 1,33, *напроксена* – 1,18, *ибупрофена* – 1,09, *целекоксиба* – 0,86 (контроль – 1).

▶ Почечные: снижение клубочковой фильтрации, интерстициальный нефрит.

▶ Тромбоцитарные: нарушение агрегации тромбоцитов, повышение риска кровотечений. Для предупреждения и устранения этого синдрома назначается витамин К (*викасол*) и препараты, повышающие агрегацию тромбоцитов (*дицинон*).

▶ Бронхолегочные: «аспириновая» бронхиальная астма.

▶ Костно-суставные: дегенерация хряща.

▶ Неврологические: забывчивость, неспособность сосредоточиться, бессонница, депрессия.

▶ Гипогликемия.

▶ Аллергические реакции: полиморфные сыпи, вплоть до синдрома Лайела.

▶ Гемопатии. У больных с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (в мире около 110 млн человек) при применении НПВС возможны острый внутрисосудистый гемолиз и острая почечная недостаточность.

Таким образом, НПВС являются, с одной стороны, незаменимыми препаратами для лечения заболеваний соединительной ткани, с другой – имеют целый ряд нежелательных эффектов. Существует два пути улучшения переносимости этих препаратов:

● одновременное применение ЛС, защищающих слизистую оболочку ЖКТ. Для профилактики язвообразования (в основном больным из группы риска) одновременно назначаются блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов и «протоновой помпы». Наиболее перспективным является использование синтетических простагландинов, которые в данном

случае можно рассматривать как средства заместительной терапии. В настоящее время создан комбинированный препарат *артротек* (*диклофенак натрия 50 мг + мизопростол 200 мг*), который успешно используется в терапевтической практике;

- активный синтез ЛС, селективно блокирующих ЦОГ-2 (табл. 19).

Таблица 19. Влияние НПВС на эффект других препаратов (Brooks P.M., Day R.O., 2001)

Препарат	НПВС	Действие	Рекомендации
Фармакокинетическое взаимодействие			
Непрямые антикоагулянты	Все (особенно АСК)	Вытеснение из связи с белками плазмы, усиление антикоагулянтного эффекта	Избегать НПВС, если возможно, или проводить строгий контроль гемостазиограммы
Пероральные гипогликемические препараты (производные сульфонилмочевины)	Все (особенно АСК)	Вытеснение из связи с белками плазмы, усиление гипогликемического эффекта	Избегать НПВС, если возможно, или строгий контроль уровня глюкозы в крови
<i>Дигоксин</i>	Все	Торможение почечной экскреции <i>дигоксина</i> при нарушении функции почек (особенно у детей младшего возраста), повышение его концентрации в крови, увеличение токсичности. При нормальной функции почек взаимодействие менее вероятно	Избегать НПВС, если возможно, или строгий контроль клиренса креатинина и концентрации <i>дигоксина</i> в крови
Аминогликозиды	Все	Торможение почечной экскреции аминогликозидов, повышение их концентрации в крови	По возможности строгий контроль концентрации аминогликозидов в крови

Препарат	НПВС	Действие	Рекомендации
Препараты лития	Все (в меньшей степени – АСК, сулиндак)	Торможение почечной экскреции лития, повышение его концентрации в крови и токсичности	Использовать АСК или сулиндак, если необходимо назначение НПВС. Строгий контроль концентрации лития в крови
Фармакодинамическое взаимодействие			
Антигипертензивные ЛС: β-адреноблокаторы, диуретики, ингибиторы АПФ	В наибольшей степени – <i>индометацин</i> , в наименьшей – <i>сулиндак</i>	Ослабление гипотензивного действия за счет торможения синтеза простагландинов в почках (задержка натрия и воды) и сосудах (вазоконстрикция)	Использовать <i>сулиндак</i> и, по возможности, избегать других НПВС при гипертензии. Строгий контроль артериального давления. Может потребоваться усиление антигипертензивной терапии
Непрямые антикоагулянты	Все	Увеличение риска желудочно-кишечных кровотечений вследствие повреждения слизистой и торможения агрегации тромбоцитов	Избегать НПВС
Комбинации повышенного риска			
Диуретики (все)	Все	Повышенный риск развития почечной недостаточности	Избегать таких комбинаций, если возможно
<i>Триамтерен</i>	<i>Индометацин</i>	Высокий риск развития острой почечной недостаточности	Комбинация противопоказана
Калийсберегающие диуретики	Все	Высокий риск развития гиперкалиемии	Избегать таких комбинаций или строго контролировать уровень калия в плазме

Ситуационные задачи

Задача № 1. На фоне гриппа у ребенка 5 лет развился гипертермический синдром (красная гипертермия). Назначьте лечение, рассчитайте дозу препаратов с учетом возраста.

Задача № 2. Ребенок 10 лет страдает ювенильным ревматоидным артритом, преимущественно суставной формой. Длительно получает НПВС (*ортофен, нимесулид*). Участковым педиатром назначен *витамин В₁₂* по 50 мкг в/м ежедневно. Через 4 дня у ребенка наблюдается общая слабость, сонливость, снижение аппетита, гипергидроз. В чем причина ухудшения состояния ребенка? Определите тактику дальнейшего лечения ребенка.

При подготовке к занятию выписать следующие рецепты ребенку 13 лет массой тела 45 кг:

- *ацетилсалициловая кислота* внутрь;
- *аналгин* в/м;
- *диклофенак натрия* в/м;
- *диклофенак натрия* внутрь;
- *ибупрофен* внутрь;
- *кетопрофен* внутрь;
- *кеторолак* внутрь;
- *парацетамол* внутрь;
- *напроксен* внутрь;
- *мелоксикам* внутрь;
- *нимесулид* внутрь;
- *делагил* внутрь;
- *плаквенил* внутрь;
- *азатиоприн* внутрь;
- *антипиретическая смесь* в/м.

Занятие № 8. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Основные вопросы

▶ Клиническая фармакология кардиотонических препаратов:

- сердечные гликозиды (СГ). Клинико-фармакологическая характеристика. Показания к применению. Типы дигитализации и режим дозирования. Выбор препарата с учетом особенностей его фармакокинетики и фармакодинамики, функционального состояния печени и почек. Критерии эффективности применения СГ у детей. Интоксикация СГ, причины и меры по ее профилактике. Противопоказания. Взаимодействие с другими лекарственными средствами (ЛС);

- негликозидные кардиотонические препараты:
 - стимуляторы β -адренорецепторов. Клинико-фармакологическая характеристика. Особенности применения у детей;
 - ингибиторы фосфодиэстеразы. Клинико-фармакологическая характеристика. Особенности применения у детей;
 - блокаторы β -адренорецепторов, дозировка и особенности применения у детей.

▶ Классификация периферических вазодилататоров. Клинико-фармакологическая характеристика, показания к применению в педиатрической практике. Побочные эффекты. Противопоказания.

▶ Мочегонные средства. Классификация, сравнительная клинико-фармакологическая характеристика отдельных групп, взаимодействие с другими лекарственными препаратами, побочные эффекты, их коррекция и профилактика. Противопоказания к назначению отдельных групп.

▶ Клиническая фармакология антиаритмических средств:

- классификация антиаритмических средств:
 - препараты I класса: блокаторы быстрых натриевых каналов клеточной мембраны;

- препараты II класса: β -адреноблокаторы;
 - препараты III класса, вызывающие удлинение фазы реполяризации и потенциала действия;
 - препараты IV класса: блокаторы кальциевых каналов;
 - препараты V класса: препараты калия и магния.
 - выбор препарата для купирования и профилактики аритмий с учетом его фармакокинетики и фармакодинамики, вида аритмий, функционального состояния сердечно-сосудистой системы ребенка;
 - взаимодействие антиаритмических препаратов между собой и с другими лекарственными средствами;
 - побочные эффекты и противопоказания к назначению антиаритмических препаратов.
- ▶ Клиническая фармакология антигипертензивных препаратов. Классификация. Клинико-фармакологическая характеристика, особенности фармакокинетики и фармакодинамики у детей. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Показания. Противопоказания. Побочные действия.
- ▶ Клиническая фармакология кардиотрофных средств. Классификация. Клинико-фармакологическая характеристика, особенности фармакокинетики и фармакодинамики у детей. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Показания. Противопоказания. Побочные действия.

Информационный блок

Лечение сердечной недостаточности ставит следующие цели:

- повышение степени насыщения крови кислородом;
- снижение потребления кислорода тканями;
- коррекция метаболических нарушений;
- улучшение сократительной способности миокарда.

Степень насыщения крови кислородом может быть быстро повышена путем дачи пациенту увлажненного кислорода. При этом наличие цианоза вовсе не является единственным критерием для такого назначения: врач должен ориентироваться прежде всего на газовый состав крови (КОС). Однако необходимо помнить, что новорожденным с открытым артериальным протоком, атрезией аорты, ко-

арктацией или перерывом дуги аорты кислород лучше не назначать или назначать с большой осторожностью, так как высокое парциальное давление кислорода в артериальной крови может вызывать артериальную вазоконстрикцию.

Снизить потребление кислорода тканями можно несколькими путями: лечением текущего инфекционного процесса, снижением температуры тела (в случае, если она повышена), снятием психоэмоционального возбуждения, а также, в особо тяжелых случаях, переводом ребенка на искусственную вентиляцию легких. Положение в кровати должно быть с приподнятым изголовьем, более старшие дети могут находиться в полусидячем положении. При резко выраженном психоэмоциональном напряжении используется *реланиум* по 0,5–1 мг/кг. У больных в крайне тяжелом состоянии проводится интубация трахеи и перевод на искусственную вентиляцию.

Большинство детей с сердечной недостаточностью имеют метаболические нарушения, требующие коррекции. Чаще всего наблюдается гипогликемия в связи со снижением поступления глюкозы и повышением ее потребления тканями. Коррекция в данном случае производится внутривенным введением *40% раствора глюкозы*. У новорожденных и детей раннего возраста при любых причинах возникновения сердечной недостаточности может наблюдаться дефицит кальция и магния. Коррекция производится внутривенным введением соответствующих растворов (*10% раствор кальция глюконата* внутривенно в разовой дозе 0,3–0,5 мл/1 год жизни, *25% раствор магния сульфата* внутривенно в разовой дозе 0,2 мл/кг).

Анаэробный метаболизм, который часто развивается в тканях при сердечной недостаточности, приводит к лактоацидозу со снижением рН крови. Коррекцию метаболических нарушений проводят путем внутривенной инфузии *натрия бикарбоната* или *триметамола (TRIS)*. Объем внутривенно вводимого натрия бикарбоната рассчитывается по формуле

$$K = B \times E,$$

где B – дефицит оснований (ммоль/л); E – масса больного (кг).

В тех случаях, когда определить дефицит оснований (BE) затруднительно, а клинические данные указывают на на-

личие метаболического ацидоза, вводится 4% раствор натрия бикарбоната из расчета 4–8 мг/кг. Коррекцию метаболических нарушений можно также проводить неинвазивными способами: промыванием желудка 2% содовым раствором, содовыми клизмами, ингаляциями.

Главной задачей коррекции СН является улучшение сократительной функции миокарда.

Сердечные гликозиды. Препараты этой группы вызывают положительный инотропный эффект, замедляют возникновение импульсов в синоатриальном узле, снижают проводимость в атриовентрикулярном узле, повышают автоматизм сердца. Исходя из фармакологических свойств, сердечные гликозиды могут использоваться для терапии сердечной недостаточности, а также при суправентрикулярных формах аритмии. Однако необходимо помнить, что эти препараты могут быть опасны при некардиогенной синусовой тахикардии, а их передозировка может привести к остановке сердца.

Наиболее часто в детской практике используется *дигоксин (дилакор, ланикор)*.

Форма выпуска. Таблетки 0,00025 г и ампулы 0,025% раствора – 1 мл). Доза насыщения дигоксина зависит от возраста и массы тела больного: 0,025 мг/кг для новорожденных и грудных детей, 0,05 мг/кг для детей до 2 лет и 0,025–0,05 мг/кг для детей старше 2 лет. Поддерживающая доза составляет 1/5 дозы насыщения. Первый раз поддерживающая доза дается не ранее чем через 12 ч после приема последней части дозы насыщения, принимается в фиксированное время суток с 12-часовым перерывом.

Контроль за дигитализацией лучше всего осуществлять путем определения концентрации дигоксина в крови, особенно у детей с сопутствующей почечной недостаточностью и получающих терапию противоритмическими препаратами.

Негликозидные инотропные ЛС. Стимуляторы адренергических рецепторов. К ним относятся естественный предшественник синтеза норадреналина – допамин и синтетический препарат добутамин (добутрекс).

Допамин (дофамин, допмин) – эффект препарата тесно связан со скоростью его введения. При скорости введения 2,5–3 мкг/кг · мин допамин стимулирует дофаминергические

рецепторы 1-го типа почечных сосудов, вызывает дилатацию мезентериальных сосудов, усиливает почечный кровоток и фильтрацию, повышает натрийдиурез. Такую скорость введения допамина называют *почечной*.

При скорости 5 мкг/кг · мин допамин преимущественно стимулирует β-адренорецепторы, что приводит к повышению сократительной способности миокарда (положительный инотропный эффект). Такую скорость введения называют *сердечной*.

При скорости введения более 10 мкг/кг · мин преобладают α-адреностимулирующие эффекты: увеличивается общее периферическое сопротивление, число сердечных сокращений, повышается артериальное давление, а сердечный выброс понижается. Такую скорость введения называют *сосудистой*. Препарат плохо проникает через ГЭБ. Эффект начинается сразу после его введения и заканчивается через 5–10 мин после окончания инфузии. При применении допамина обязателен постоянный контроль за основными параметрами гемодинамики и ЭКГ.

Форма выпуска. Препарат выпускается в ампулах по 5 мл в виде 0,5% и 4% раствора.

Добутамин обладает β₁-стимулирующим действием (β₁-адреномиметик). Увеличивает силу сердечных сокращений и сердечный выброс, способствует повышению артериального давления, существенно не увеличивая ЧСС. При более высоком темпе введения препарат увеличивает потребность миокарда в кислороде, повышает общее периферическое сопротивление сосудов, т.е. обладает и α-адреномиметическим действием. Вводится в дозе 5–10 мкг/кг · мин внутривенно капельно.

Ингибиторы фосфодиэстеразы – внутриклеточного фермента, способствующего разрушению циклического 3,5-аденозинмонофосфата (цАМФ) и таким образом прерывающего движение сигнала от β-адренорецепторов к фосфорилированию протеиновых комплексов кальциевых каналов. Европейская ассоциация кардиологов рекомендует использовать для лечения сердечной недостаточности *эноксимон* (*амринон*, *милринон*), который оказывает отчетливый инотропный эффект, вызывает дилатацию периферических сосудов, способствуя этим снижению пред- и постнагрузки на сердце. Препарат рекомендуется применять в дозе 3–5 мг/кг · сут внутривенно капельно. В педиатри-

ческой практике накоплен большой опыт использования при лечении СН *зуфиллина* (ампулы 2,4% раствора – 10 мл, 24% раствора – 10 мл), который оказывает положительное инотропное действие, уменьшает легочное сосудистое сопротивление, обладает умеренным диуретическим действием. Препарат особенно показан при выраженных нарушениях гемодинамики в системе малого круга кровообращения. Применяется внутривенно капельно в форме 2,4% раствора детям до одного года в дозе 0,1 мл/кг · сут, старше года – по 0,5 мл на 1 год жизни. Внутрь назначается в суточной дозе 4–6 мг/кг, разделенной на 3–4 приема. Применяя зуфиллин, необходимо помнить, что длительно высокая концентрация цАМФ в тканях способствует увеличению энергетических затрат пораженного миокарда. *Использование зуфиллина при СН не должно быть длительным!*

β -адреноблокаторы (β -АБ) можно отнести к классу нейрогормональных блокаторов, так как они блокируют чрезмерную активность симпатoadреналовой системы, наблюдаемую при ХСН. Следовательно, препараты нивелируют негативные изменения, связанные с повышенным содержанием катехоламинов, в результате чего происходит снижение ЧСС, уменьшение потребления миокардом кислорода, защита кардиомиоцитов от гибели. По рекомендации Европейской ассоциации кардиологов для лечения ХСН следует использовать *биспролол*, *карведилол* или *метопролол*. Эффективность и безопасность применения других β -адреноблокаторов для лечения ХСН в педиатрической практике не доказана. До назначения β -адреноблокаторов у больных не должно быть выраженной задержки жидкости в организме. Если она имеется, то необходимо применить вначале диуретики, а только потом β -адреноблокаторы. Лечение препаратами противопоказано у больных с брадикардией, АВ-блокадой II–III степени. С осторожностью следует применять у пациентов с бронхиальной астмой (препаратами выбора в данном случае являются строго селективные β -АБ).

Биспролол (*конкор*, *бисогамма*, *бисокард*) – строго селективный β_1 -адреноблокатор, оптимальная суточная доза составляет 2,5–5 мг, максимальная – 10 мг; препарат назначается 1 раз в сутки детям старше 12 лет.

Форма выпуска. Таблетки по 0,0025; 0,005; 0,01 г.

Карведилол (дилатренд, таллитон, кардивас) – блокатор α - и β -адренорецепторов. Начальная доза составляет 12,5 мг/сут, через 2 недели дозу можно увеличить до 25 мг · сут. Разрешен к применению с 12 лет.

Форма выпуска. Таблетки по 0,025 г.

Метопролол (корвитол, эгилок, метокард) – селективный β_1 -адреноблокатор. Средняя доза составляет 25–50 мг/кг · сут в 1–2 приема.

Форма выпуска. Таблетки по 0,025, 0,05, 0,1, 0,2 г.

Клиническое улучшение при применении β -адреноблокаторов у больных с ХСН обычно отмечается через 2–3 месяца от начала лечения. Внезапное прекращение приема препарата может привести к развитию синдрома «рикошета» и декомпенсации ХСН.

Периферические вазодилататоры. По механизму действия периферические вазодилататоры делятся на три группы.

► Лекарственные вещества, преимущественно расширяющие венозные сосуды, увеличивающие емкость венозной системы и уменьшающие венозный приток к сердцу (нитраты: *эринит, нитросорбид, нитрожект, нитропруссид, молсидомин*).

► Лекарственные вещества, преимущественно расширяющие артериальные сосуды, снижающие периферическое сосудистое сопротивление, что улучшает условия выброса крови из левого желудочка (α -адреноблокаторы: *апрессин, фентоламин, пентамин, гидролазин*).

► Препараты, оказывающие одновременно вено- и артериорасширяющее действие – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

Выбор препарата определяется патофизиологическими особенностями СН у данного больного. Если в основе СН лежит уменьшение сердечного выброса, то целесообразно использовать артериальные вазодилататоры. Они применяются при острой левожелудочковой недостаточности (сердечной астме, отеке легких): *пентамин* в дозе 2–3 мг/кг · сут детям до 3 лет и 1–1,5 мг/кг · сут детям старше 3 лет внутримышечно или внутривенно (ампула содержит 1 мл 5% раствора).

При необходимости повышения сердечного выброса и снижения легочного сосудистого сопротивления применяются ингибиторы АПФ, положительный эффект которых

обусловлен блокадой вазоконстрикторных гормонов, в результате чего наступает дилатация артериол и венул, увеличивается диурез, повышается кровоток в работающих мышцах, умеренно повышается сердечный выброс, снижается системное сосудистое сопротивление. ИАПФ используются при лечении как острой, так и хронической СН.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. История открытия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента ведет к началу 60-х гг. XX в., когда было замечено, что укус бразильской змеи *Bothrops jararaka* приводит к резкому снижению уровня артериального давления. Пептиды, обнаруженные в ее яде, потенцируют гипотензивный эффект брадикинина, подавляя кининазу II. Выделенное вещество назвали «брадикинин-потенцирующий фактор». После ряда дополнительных исследований Yang был создан первый ИАПФ – *менпротил*. Клиническое же применение ИАПФ началось более 35 лет назад, когда в 1975 г. D. Cushman и M. Ondetti синтезировали первый непептидный представитель этой группы препаратов, получивший название *каптоприл*. В середине 70-х гг. XX в. были синтезированы еще два ИАПФ – *эналаприл* и *лизиноприл*, в 80-е гг. появилось несколько десятков химических соединений, способных тормозить активность превращения ангиотензина I в биологически активный ангиотензин II.

По активности ИАПФ классифицируют на активные лекарственные формы (*каптоприл*, *лизиноприл*) и пролекарства (*эналаприл*, *фозиноприл*).

Тормозя активность ангиотензин I-превращающего фермента (кининаза II), ИАПФ уменьшают образование ангиотензина II и как результат ослабляют основные сердечно-сосудистые эффекты РАС, включая артериальную вазоконстрикцию и секрецию альдостерона. ИАПФ уменьшают инактивацию брадикинина и других кининов и способствуют накоплению этих веществ в тканях и крови. Кинины самостоятельно или через высвобождение простагландинов E₂ и I₂ приводят к сосудорасширяющему и натрийуретическому действию. Кроме того, ИАПФ снижают образование других вазоконстрикторных и антинатрийуретических веществ, таких как норадреналин, вазопрессин. Доказано протективное влияние ИАПФ на эндотелий сосудов, заключающееся в восстановлении его функции в результате по-

вышенного высвобождения оксида азота (NO) из сосудистого эндотелия, который также обладает вазодилатирующим действием.

Эффекты ИАПФ.

▶ Гемодинамические:

- снижение общего периферического сопротивления;
- уменьшение наполнения левого желудочка;
- сохранение МОК кровообращения;
- минимальное влияние на ЧСС;
- уменьшение эндотелиальной дисфункции.

▶ Нейрогуморальные:

- снижение уровня ангиотензина II и альдостерона;
- снижение уровня адреналина, норадреналина и вазопрессина в плазме в результате блокирования ангиотензина II, стимулирующего секрецию катехоламинов в мозговом слое надпочечников;
- увеличение уровня кининов, простаглицина и оксида азота.

▶ Ренопротективные. Доказано, что ИАПФ расширяют преимущественно эфферентные артериолы почек и меньше влияют на афферентные. Таким образом, внутр клубочковое давление снижается, уменьшается протеинурия, увеличивается почечный плазматок с незначительным изменением скорости клубочковой фильтрации. Кроме того, ИАПФ уменьшают почечное сосудистое сопротивление. Таким образом осуществляется ренопротективный эффект всех ИАПФ.

▶ Гиполипидемические. Ряд исследований и клиническая практика доказывают замедление темпов развития атеросклероза при назначении ИАПФ. Эта активность связана прежде всего с тканевым АПФ, 90% которого находится в эндотелии. Блокируя ангиотензин II и повышая уровень брадикинина и оксида азота, которые улучшают эндотелиальную функцию, ИАПФ препятствуют прогрессированию процесса атерогенеза.

▶ Гипогликемические. ИАПФ положительно влияют на метаболизм углеводов и чувствительность периферических тканей к инсулину, что, вероятно, связано с прямым действием ИАПФ – снижением концентрации ангиотензина II и повышением уровня кининов в крови. Ангиотензин II является конкурентным антагонистом инсулина, кинины повышают стимулированный инсулином перифе-

рический захват глюкозы клетками, ускоряют ее окисление и снижают продукцию эндогенной глюкозы.

Максимальную степень доказательности в лечении ХСН всех стадий имеют только «классические» ИАПФ, которые абсолютно не утратили своего значения, – *эналаприл* и *каптоприл*.

Ингибиторы АПФ чаще назначаются перорально, иногда парентерально (*эналаприл*). Большинство из них хорошо всасывается из ЖКТ. Поступая в кровоток, молекулы активного вещества связываются с белками, после чего проявляют свою фармакологическую активность. Препараты становятся активными только после метаболической трансформации (гидролиза) в органах и тканях. Для улучшения всасывания в ЖКТ большинство ИАПФ выпускаются в виде пролекарств.

Противопоказания. Можно выделить абсолютные и относительные противопоказания к назначению препаратов.

► **Абсолютные:** повышенная чувствительность к препарату, беременность и лактация, ангионевротический отек в анамнезе на любой ингибитор АПФ, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единственной почки.

► **Относительные:** тяжелая ХПН (сывороточный креатинин выше 300 ммоль/л) или выраженная гиперкалиемия (выше 5,5 ммоль/л); гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана, субаортальный стеноз, констриктивный перикардит; лейкопения (число нейтрофилов менее 1000 в 1 мм³), тяжелая анемия (гемоглобин менее 70 г/л).

Применение ингибиторов АПФ в таких ситуациях возможно при тщательной оценке соотношения пользы и риска, когда к нему есть жизненные показания.

Побочные эффекты. Редко, но встречается гепатотоксичность (холестаз). Нейтропения (агранулоцитоз) развивается при применении высоких доз *каптоприла* больными с системными заболеваниями соединительной ткани и нарушенной почечной функцией через 3–6 месяцев от начала лечения. Обычно количество лейкоцитов восстанавливается в течение 3 месяцев после отмены лекарства. Изменение биохимических показателей (увеличение уровней мочевины, креатинина, калия плазмы и уменьшение натрия)

происходит преимущественно у больных с нарушенной функцией почек. Сухой кашель при применении ИАПФ встречается у 5–10% больных, после отмены препарата он исчезает через 1–2 недели, но появляется вновь при повторном назначении.

Каптоприл (капотен, тензиомин) – после орального приема быстро всасывается и достигает пика концентрации в течение часа. Пища снижает абсорбцию препарата на 30–40%, поэтому его надо принимать за час до еды. Через 24 ч более 95% абсорбированного каптоприла выводится с мочой. Около 25–30% препарата, циркулирующего в системном кровотоке, связывается с белками плазмы. Продолжительность периода полувыведения – менее 3 ч. При наличии хронической почечной недостаточности требуется снижение дозы.

Назначается по 0,1–0,5 мг/кг · сут в 2–3 приема.

Форма выпуска. Таблетки по 0,0125; 0,025; 0,05 г.

Эналаприл (энап, ренитек, берлиприл) абсорбируется приблизительно 60%, прием пищи не влияет. Является предшествующей лекарственной формой, метаболизируется в печени путем гидролиза в активный метаболит – эналаприлат. Период полувыведения метаболита – 11 ч. Элиминация эналаприлата происходит только почечным путем, поэтому при ХПН (клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин) дозу необходимо уменьшить вдвое. Начало действия – через час, максимум – через 4–6 ч, продолжительность – до 24 ч.

Рекомендуемая начальная доза при отсутствии почечной недостаточности 0,05–0,1 мг/кг · сут делится на два приема.

Форма выпуска. Таблетки по 0,0025; 0,005; 0,01; 0,02 г.

N.B.!

НПВС могут ослабить действие ИАПФ, так как они способствуют инактивации циклооксигеназы, в результате чего уменьшается образование простагландина E₂ и простациклина. В связи с этим одновременное использование ИАПФ и НПВС нежелательно.

Антагонисты кальциевых каналов – препараты этой группы блокируют поступление ионов кальция в клетку, снижают превращение связанной с фосфатами энергии в механическую работу, уменьшая, таким образом, способ-

ность миокарда развивать механическое напряжение, снижая его сократимость. В педиатрической практике из этой группы ЛС применяются *нифедипин* (*коринфар*, *адалат*, *фенигидин*). При приеме внутрь всасывается полностью. Биодоступность 40–60%. При сублингвальном применении эффект наступает через 5–10 мин, достигая максимума через 15–45 мин. Суточная доза 0,3–1 мг/кг в 3 приема.

Побочные эффекты: тахикардия, покраснение лица, чувство жара, отеки стоп.

Противопоказания: нифедипин не следует назначать при исходной гипотонии, синдроме дисфункции синусового узла. В настоящее время синтезированы новые лекарственные формы нифедипина, верапамила, дилтиазема в виде таблеток замедленного высвобождения (SR, SL, ретард).

Форма выпуска. Таблетки и капсулы по 0,005; 0,01 г.

Диуретики – это лекарственные препараты, увеличивающие мочеобразование за счет снижения реабсорбции натрия и воды. Диурез регулируется как внутри-, так и внепочечными механизмами мочеотделения. В зависимости от локализации действия в нефроне диуретики делятся на несколько групп:

- на проксимальные каналы действуют самые «слабые» из мочегонных ЛС – ингибиторы карбоангидразы (*ацетозоламид*);

- на кортикальную часть восходящего колена петли Генле и начальную часть дистальных канальцев – тиазидные и тиазидоподобные диуретики (*гипотиазид*, *индапамид*, *ксипамид*);

- на все восходящее колено петли Генле – самые мощные петлевые диуретики (*фуросемид*, *буметанид*, *торасемид*, *этакриновая кислота*);

- на дистальные каналы – конкурентные (*спиронолактон*) и неконкурентные (*триамтерен*) антагонисты альдостерона или так называемые калийсберегающие диуретики.

Тиазидные диуретики. Действие тиазидных диуретиков основано на блокаде противотранспорта натрия и хлора через мембрану начального сегмента дистальных извитых канальцев, где у здоровых людей реабсорбируется до 5–8% отфильтрованного натрия. Вследствие этого уменьшается объем плазмы и внеклеточной жидкости, снижает сердечный выброс.

Гидрохлортиазид (гипотиазид, апогидро) – тиазидный диуретик с умеренным по силе и средним по продолжительности действием. Увеличивает экскрецию натрия, калия, хлора и воды, не оказывая первичного действия на кислотно-щелочной баланс. Хорошо абсорбируется из ЖКТ, биодоступность – 60%. Аккумулируется в эритроцитах, где его в 3,5 раза больше, чем в плазме крови. При относительно коротком периоде полувыведения продолжительность эффекта – 12–18 ч. Диуретическое действие наступает через 1–2 ч и продолжается 6–12 ч. Препарат назначают внутрь во время или после еды по 1 мг/кг однократно утром.

Форма выпуска. Таблетки 0,025 и 0,1 г.

Индапамид (арифон, индап, равел) хорошо всасывается при приеме внутрь. В крови на 70–79% связывается с белками плазмы, обратимо – с эритроцитами. Индапамид интенсивно экскретируется в неизменном виде, лишь 7% лекарства – в виде метаболитов. Препарат следует принимать до еды. Начало действия – через 2 ч после приема, продолжительность – 24–36 ч. При лечении индапамидом наблюдается не только натрийуретический эффект, но и периферическая вазодилатация без изменения сердечного выброса и количества сердечных сокращений. Применяется в дозе 1,25–2,5 мг один раз в сутки.

Основные побочные эффекты тиазидных диуретиков: гипокалиемия, нарушение ритма сердца, снижение толерантности к углеводам, головная боль, утомляемость, слабость, головокружение, тошнота.

Форма выпуска. Таблетки по 0,0025 г.

N.B.!

Больным с почечной недостаточностью тиазидные диуретики не назначаются в связи с неэффективностью.

Петлевые диуретики. Сильные мочегонные препараты, вызывающие быстрый (через 0,5–1 ч), но непродолжительный (4–6 ч) мочегонный эффект. Диуретический эффект фуросемида дозозависимый: увеличение дозы сопровождается усилением мочегонного действия вплоть до обезвоживания. Слабое ингибирующее действие препарата на карбоангидразу почечных канальцев приводит к потере

бикарбонатов и нивелирует метаболический алкалоз. Параллельно с потерей натрия увеличивается экскреция магния и кальция, что используется для коррекции гиперкальциемии.

Петлевые диуретики эффективны при почечной недостаточности, улучшают почечный кровоток и повышают скорость клубочковой фильтрации на максимуме действия.

Фуросемид (лазикс, диуфур) хорошо всасывается в ЖКТ, на 95–97% связывается с альбуминами плазмы. Биодоступность 50–70%, экскретируется с мочой в чистом виде и в форме глюкуронидов. Используется в дозе 1–2 мг/кг · сут.

Фуросемид следует с осторожностью применять у новорожденных, особенно если ребенок получает антибиотик из группы аминогликозидов, так как каждое из этих веществ является ототоксичным и применение их в комбинации может привести к снижению слуха.

Форма выпуска. Таблетки по 0,01 и 0,04; ампулы 1% раствора по 2 мл.

Калийсберегающие диуретики. Препятствуют реабсорбции натрия в дистальной собирательной трубке, тем самым способствуют экскреции натрия и воды и одновременно удерживают калий.

Спиронолактон (верошпирон, альдактон) – антагонист альдостерона. Абсорбируется почти полностью, биодоступность – более 90%. В печени подвергается первичному метаболизму, 25–30% преобразуется в канренон. Период полувыведения у спиронолактона и канренона зависит от кратности приема и составляет в среднем 19 ч при двукратном приеме и 12,5 ч при четырехкратном. Максимальный эффект развивается после приема нескольких доз через 2–4 дня.

Начальная доза – 1 мг/кг, максимальная – 5 мг/кг · сут.

Побочные эффекты. Гиперкалиемия, диспептический синдром, при длительном использовании высоких доз может развиваться гинекомастия.

Форма выпуска. Таблетки 0,025 г.

Триамтерен абсорбируется быстро, но только на 30–70%, около 67% связывается с белками плазмы. Период полувыведения – 5–7 ч, метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов. Преимущественный путь выведения – желчь, частично – почки. Начало действия – через 1–3 ч, продолжительность – 7–9 ч. Имеются комбинирован-

ные препараты триамтерена с гидрохлортиазидом (*триампур, триам-ко*). При приеме высоких доз триамтерена возможны тошнота, изменение цвета мочи, нефропатия. Используются в дозе 2 мг/кг · сут.

Форма выпуска. Таблетки 0,025 г.

Н.В.!

Следует воздержаться от применения диуретиков после 17 ч, для того чтобы снизить никтурию и улучшить ночной сон детей.

Антиаритмические лекарственные средства. В настоящее время пользуются следующей классификацией антиаритмических препаратов.

Классификация

(no Vaughan E.M. Williams, B.N. Singh, D. Harrison)

► Класс I – мембраностабилизаторы, блокируют быстрые натриевые каналы клеточной мембраны, тормозя скорость начальной деполяризации клеток. Делятся на подклассы:

- I A – препараты, умеренно тормозящие ток ионов натрия и удлиняющие потенциал действия (ПД): *прокаинамид (новокаинамид), гилуритмал (аймалин), хинидин, этмозин, праймалин, тирменол, цибензолин;*
- I B – препараты, укорачивающие период реполяризации и весь ПД: *лидокаин, мексилетин (мексикорд, мекситил), фенитоин (дифенин), тримекаин, токаирид, пиромекаин;*
- I C – препараты, резко угнетающие начальную фазу ПД, но незначительно влияющие на период реполяризации и длительность ПД: *пропафенон (ритмонорм, пропанорм), флекаинид, лоркаинид, энкаинид, лаптаконитин (аллапинин), боннекор.*

► Класс II – β-адреноблокаторы. Подавляют активность синоаурикулярного узла за счет уменьшения скорости спонтанной деполяризации Р-клеток узла, замедляют распространение импульсов по проводящей системе сердца: *пропранолол (анаприлин, обзидан, индерал), атенолол (тенормин, атеносан, унилок), метопролол (корвитол, эги-*

лок, сердол), бетаксол (локрен), тимолол, эсмолол, пиндолол, ацебуталол.

► Класс III – препараты, равномерно удлиняющие фазы реполяризации и ПД: амиодарон (кордарон, аритмил), дронедазон (мультаз), бретилия тозилат, соталол (соталекс, сотагексал, биосотал), бетанидин, ибутилид.

► Класс IV – блокаторы медленных кальциевых каналов клеточной мембраны, ингибируют деполяризацию клеток с медленным электрическим ответом: верапамил (изоптин, финоптин), дилтиазем (алтиазем, кардил), бепридил, галлопамил.

Экстренная терапия нарушений сердечного ритма. Пароксизмальная тахикардия – это внезапно возникшее учащение сердечного ритма в 1,5–2 раза от возрастной нормы, имеющее специфические признаки на электрокардиограмме, продолжительностью от нескольких секунд до нескольких часов (реже суток) с последующей внезапной нормализацией ЧСС. Во время приступа ребенок ощущает сильное сердцебиение, иногда боли в области сердца, чувство страха. Дети раннего возраста в момент приступа беспокойны, отказываются от еды; отмечают бледность кожных покровов, повышенная потливость, нередко задержка мочеиспускания. Пароксизм тахикардии возникает, как правило, на фоне провоцирующих факторов: резкое изменение положение тела, психоэмоциональное возбуждение, физическое перенапряжение, испуг, повышение температуры тела при интеркуррентных заболеваниях. У детей младшего возраста нередко приступ развивается без видимых причин.

При обнаружении у ребенка тахикардии чрезвычайно важно установить тип нарушения ритма и в случае констатации пароксизмальной тахикардии приступить к купированию приступа. Препаратом выбора независимо от механизма тахикардии первоначально является АТФ. Эффективность этого препарата зависит от электрофизиологического субстрата тахикардии, но остается высокой при различных ее вариантах. Эффект АТФ обусловлен подавлением автоматизма синусового узла и АВ-проведения на короткое время за счет повышения калиевой проводимости, снижения медленного кальциевого тока и антиадренергического действия.

Начальную дозу АТФ вводят в виде 1% раствора внутривенно, быстро (3–5 с) струйно без разведения в дозе 0,1 мг/кг. При экстренном купировании приступа можно ориентироваться и на возрастные дозировки препарата: до 6 месяцев – 0,5 мл; 6 месяцев – 1 год – 0,7 мл; 1–3 года – 0,8 мл; 4–7 лет – 1,0 мл; 8–10 лет – 1,5 мл; 11–14 лет – 2,0 мл. Если синусовый ритм не восстановился в течение 1–2 мин, то можно ввести повторно удвоенную дозу препарата. АТФ можно вводить в той же дозе путем титрования через дозатор. Клиническая эффективность антиаритмического действия АТФ обусловлена быстрым началом действия (до 10 с), минимальными возможными побочными эффектами (кашель, чувство жара, гиперемия, брадикардия).

При развитии суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии у больных с синдромом преждевременного возбуждения желудочков, с развитием аритмии по механизму «макrorиэнтери» по пучку Кента, эффективным является внутривенное введение *гилуритмала* на изотоническом растворе хлорида натрия в дозе 1 мг/кг, но не более 50 мг.

Сохраняет свою актуальность и купирование суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии *верапамилом*, однако у детей препарат может вызывать вазодилатацию, брадикардию, выраженную артериальную гипотонию вследствие отрицательного инотропного эффекта. Препарат более предпочтителен и эффективен у детей с политопной предсердной тахикардией, его вводят внутривенно из расчета 0,1 мг/кг или в возрастных дозировках: до 1 месяца – 0,2–0,3 мл; до 1 года – 0,3–0,4 мл; 1–5 лет – 0,4–0,5 мл; 5–10 лет – 1,0–1,5 мл; старше 10 лет – 1,5–2,0 мл. Назначая верапамил, принципиально важно полностью исключить желудочковую тахикардию, так как возможна ее трансформация в фибрилляцию желудочков вследствие отрицательного инотропного и сосудорасширяющего действия препарата, ускорения антеградного проведения по дополнительным проводящим путям у больных с синдромом преждевременного возбуждения желудочков. *Верапамил абсолютно противопоказан при тахикардии неясной этиологии с широким QRS-комплексом.*

Препаратами выбора для купирования суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии у детей являются также *амиодарон* в дозе 5 мг/кг; *новокаиномид* в дозе 0,15–0,2 мл/кг внутривенно медленно на изотоническом раство-

ре натрия хлорида. При применении новокаинамида возможно развитие выраженной артериальной гипотензии, что предупреждается предварительным внутримышечным введением 1% раствора мезатона в дозе 0,1 мл на 1 год жизни, но не более 1,0 мл.

При регистрации на ЭКГ во время приступа тахикардии с широким QRS-комплексом не всегда сразу ясно, особенно в экстренных случаях, что это – желудочковая тахикардия или реципрокная суправентрикулярная тахикардия с аберрацией проведения или блокадой ножек пучка Гисса. Ряд критериев на стандартной ЭКГ позволяет провести дифференциальный диагноз с желудочковой тахикардией. К ним прежде всего относятся выявление атриовентрикулярной диссоциации и расширение комплекса QRS более 0,14 с. При наличии тахикардии по типу блокады правой ножки пучка Гисса в пользу желудочковой тахикардии свидетельствует монофазный комплекс QR в отведении V₁ и глубокий зубец S в отведении V₆.

Если нет возможности регистрации ЭКГ, то купирование приступа проводится как при желудочковой тахикардии. Во всех случаях противопоказаны блокаторы кальциевых каналов (верапамил). Препаратом первого ряда является лидокаин, который вводится внутривенно медленно в начальной насыщающей дозе 1,0 мг/кг в виде 1% раствора. Если ритм не восстанавливается, то можно через каждые 5–10 мин дополнительно вводить препарат в половинной дозировке (до общей дозы не более 3 мг/кг). После восстановления ритма для предотвращения рецидивов рекомендуется поддерживающая инфузия со скоростью 20–50 мкг/кг · мин через дозатор. Если лидокаин оказался неэффективным, то в качестве ЛС второго ряда можно использовать новокаинамид, гилуритмал, амиодарон, β-адреноблокаторы.

Антиаритмические препараты вводятся последовательно, с интервалом 10–20 мин. В случаях неэффективности проводимой терапии, при сохранении приступа в течение 24 ч, а также нарастании признаков сердечной недостаточности в течение более короткого времени показано проведение дефибрилляции и синхронизированной кардиоверсии.

Синдром слабости синусового узла. Основными клиническими проявлениями, связанными с высоким риском внезапной смерти, являются синкопальные состояния.

Тактика выведения больного из синкопального состояния заключается в следующем:

- проведение непрямого массажа сердца;
- искусственное дыхание «рот в рот»;
- назначение *изадрина* (1–2 таблетки по 0,005 г) под язык;
- введение *0,1% раствора адреналина* в дозе 0,05 мг на 1 год жизни. Вводить внутримышечно, внутривенно; наиболее эффективно (если возможно) – внутрисердечно;
- введение *1% раствора мезатона* в дозе 0,1 мл на 1 год жизни (не более 1,0 мл) внутримышечно;
- введение *0,1% раствора атропина* в дозе 0,01–0,03 мг/кг на изотоническом растворе, внутривенно (однократно не более 1,0 мл).

При возникновении приступа тахикардии у ребенка с синдромом слабости синусового узла следует соблюдать большую осторожность при купировании пароксизма, так как применение антиаритмических препаратов в данной ситуации может привести к отказу синусового узла и остановке сердца. Препараты следует вводить в половинной возрастной дозе, очень медленно, под постоянным контролем ЭКГ. При невозможности соблюдения этих условий больного рекомендуется как можно скорее доставить в специализированный стационар, где средством выбора купирования пароксизма тахикардии у ребенка с синдромом слабости синусового узла является электрическая стимуляция сердца.

Базисная терапия нарушений сердечного ритма. Базисная терапия включает ноотропные, мембраностабилизирующие и метаболические препараты. Ноотропные препараты (*пирацетам*, *аминалон*, *глутаминовая кислота*, *фенибут*, *тикамилон*) стимулируют окислительно-восстановительные процессы, обладают ваголитическим эффектом и повышают толерантность ЦНС к гипоксии.

С целью нормализации окислительно-восстановительных процессов в миокарде детям с аритмиями назначаются *рибофлавин* (1% раствора – 1 мл внутримышечно 1 раз в день 3–5 дней подряд, затем 2–3 раза в неделю, курс лечения 15–20 инъекций), *липовая кислота* (таблетки для детей по 0,012 г и для взрослых 0,025 г; 0,5% раствор по 2 мл; принимать до 7 лет – по 1 таблетке 2 раза, после 7 лет – по 2 таблетки 2 раза после еды), *витамин В₁₅* (*кальция пангамат*, таблетки по 0,05 г; до 3 лет – 1 таблетка в сутки,

3–7 лет – 2 таблетки в сутки, старше 7 лет – 3 таблетки в сутки, курс лечения 20–40 дней). Являясь кофакторами ферментных систем, они ускоряют внутриклеточный метаболизм, активируют выработку АТФ, тем самым ускоряя электрофизиологические процессы в проводящей системе сердца, нервных волокнах, повышая сократимость кардиомиоцитов.

Вазотропные препараты, такие как *циннаризин* (*стугерон* по 0,0125–0,05 г/сут в течение 1 месяца), *кавинтон* (*винпоцетин* по 0,005–0,01 г/сут в течение 1 месяца), *церебролизин* (по 0,5–2,0 мл внутримышечно через день, № 10), также применяются с целью улучшения мозгового и периферического кровообращения, уменьшения возбудимости вестибулярного аппарата. Характеристика кардиотрофных препаратов будет приведена ниже.

При наличии органического поражения миокарда (кардиомиопатия, пороки сердца, кардиты и т.д.), сохранении более 6 месяцев идиопатической аритмии на фоне базисной терапии, развитии гемодинамических нарушений к лечению подключается симптоматическая антиаритмическая терапия.

Новокаинамид – часто используемый в педиатрии препарат из антиаритмических ЛС IA класса. При хроническом пероральном приеме применяется в дозе 5–15 мг/кг · сут. Суточная доза разбивается на 6 приемов у грудных детей, на четыре – у детей 1–2-го года жизни и 3 приема в более старшем возрасте. При экстренном купировании используется преимущественно внутривенно в виде 10% раствора из расчета 0,15–0,2 мл/кг, но не более 10 мл. Из побочных эффектов новокаинамида может отмечаться брадикардия, гипотензия, лупусподобный синдром, артралгии, поражение печени и почек.

Форма выпуска. Таблетки 0,025 г.

Гилуритмал (*аймалин*) назначается в дозе 1 мг/кг медленно внутривенно, но не более 50 мг; внутрь в суточной дозе 1–3 мг/кг, разделенной на 3–4 приема.

Из препаратов IB класса при экстренной терапии активно используется внутривенное введение *лидокаина* в виде 1% раствора из расчета 0,5–1 мг/кг.

Одним из наиболее используемых препаратов IC группы является *флекаинид*. После перорального приема препарат достигает максимума концентрации в плазме через

1–2 ч. Необходимо учитывать, что молочные продукты блокируют абсорбцию флекаинида. Расчет дозы флекаинида на основе расчета площади поверхности тела ребенка более тесно коррелирует с уровнем препарата в плазме, чем при расчете на 1 кг массы тела. Стартовая доза у грудных детей составляет $80\text{--}90 \text{ мг/м}^2 \cdot \text{сут}$, разделенная на 2 приема. В более старшем возрасте доза увеличивается до $100\text{--}110 \text{ мг/м}^2 \cdot \text{сут}$ (максимально до $200 \text{ мг/м}^2 \cdot \text{сут}$). Расчет на массу тела $2\text{--}5 \text{ мг/кг} \cdot \text{сут}$ в 2 приема.

Форма выпуска. Таблетки 0,05 г, ампулы 2,5% раствора по 2 мл.

Пропафенон (ритмонорм, ритмол, пролекофен) – один из наиболее активно используемых в педиатрии антиаритмических препаратов IC класса. Препарат блокирует натриевые каналы и обладает умеренно блокирующим действием на β_2 -адренорецепторы. Препарат достигает пика концентрации при пероральном применении через 2–3 ч. Суточная доза составляет $5\text{--}10 \text{ мг/кг}$ в 4 приема.

Возможные побочные эффекты: транзиторные парестезии, нарушение зрения, АВ-блокады.

Препараты II класса – блокаторы β -адренергических рецепторов – в педиатрии являются ЛС первого ряда при лечении желудочковых тахиаритмий.

Пропранолол (обзидан, индерал, анаприлин) – неселективный β -адреноблокатор без собственной симпатомиметической активности с непродолжительным действием. Биодоступность пропранолола после приема внутрь менее 30%. Период полувыведения относительно короток – 2–3 ч. Из-за большой скорости метаболизма при первичном прохождении через печень его концентрации в плазме крови после приема одной и той же дозы могут различаться у пациентов в 7–20 раз. С мочой элиминируется 90% принятой дозы.

Пропранолол назначают внутрь, начиная с дозы $0,5\text{--}1 \text{ мг/кг} \cdot \text{сут}$, постепенно доводя ее до эффективной. Учитывая короткий период полувыведения препарата, для достижения постоянной терапевтической концентрации необходимо принимать пропранолол 3–4 раза в день. Отменять пропранолол рекомендуется постепенно, особенно при длительном приеме и использовании больших доз (на 50% дозы в течение одной недели), так как резкое прекращение

его приема может вызвать подъем АД. Ввиду своей не-селективности противопоказан детям с бронхиальной астмой.

Форма выпуска. Таблетки по 0,01 и 0,04 г.

Атенолол (атенолан, атеносан, унилок) – селективный β -адреноблокатор, не обладающий собственной симпатомиметической активностью. Абсорбируется приблизительно на 50% из ЖКТ. Пик плазменной концентрации – через 2–4 ч. Незначительно или вообще не метаболизируется в печени и элиминирует преимущественно почками. Период полувыведения оральной формы – 6–7 ч, как при разовом, так и при длительном назначении. При нарушении почечной функции необходима коррекция дозы. Начальная доза – 0,5–1 мг/кг один раз в день.

В последние годы в лечении желудочковых и суправентрикулярных тахиаритмий, особенно у детей с синдромом удлиненного интервала $Q-T$, идиопатическими желудочковыми тахикардиями, активно используется неселективный β -адреноблокатор *надолол*.

Форма выпуска. Таблетки 0,025; 0,05 и 0,1 г.

Надолол (коргард, бетанейс) достигает максимума через 3–4 часа после приема. Преимуществом препарата является продолжительный период элиминации (20–24 ч), что делает возможным его применение в стандартной для всех β -блокаторов дозировке (1–2 мг/кг) 1 раз в день.

Форма выпуска. Таблетки 0,08 г.

Менее используемым, но применяемым в педиатрии β -адреноблокатором является *метопролол (эгилок)*. Основные кардиальные побочные эффекты у всех β -адреноблокаторов общие: брадикардия, артериальная гипотензия, развитие АВ-блокады, головокружения, депрессии, ночные кошмары.

Форма выпуска. Таблетки 0,025, 0,05 и 0,1 г.

Одним из наиболее активно используемых в педиатрии среди всех антиаритмических препаратов является препарат III класса *кордарон (амиодарон)*. Препарат удлиняет время реполяризации и рефрактерности всех отделов сердца, избирательно блокирует медленные натриевые каналы и оказывает неконкурентное антиадренергическое действие на α - и β -адренергические рецепторы. У детей более чувствительным к действию кордарона является синусовый узел, в то время как у взрослых – атриовентрикулярный.

При пероральном приеме стартовая доза насыщения составляет 10–15 мг/кг · сут, распределенная на 2 приема в день, в течение 5–10 дней. Затем доза препарата в течение нескольких дней снижается до 2–5 мг/кг · сут, распределенная на 2 или 1 прием. Несмотря на высокую эффективность при большинстве как желудочковых, так и суправентрикулярных тахиаритмий, кордарон имеет, очевидно, самый представительный список возможных побочных эффектов.

К основным побочным эффектам амиодарона относятся: фотосенсибилизация, изменение цвета кожи, нарушение функции щитовидной железы (как гипотиреоз, так и гипертиреоз), повышение активности печеночных трансаминаз, периферические нейропатии, мышечная слабость, тремор, атаксия, нарушения зрения. Большинство этих побочных эффектов обратимы и исчезают после отмены или при уменьшении дозы препарата. Наиболее опасным побочным эффектом амиодарона является поражение легких («амиодароновое поражение легких») – возникновение интерстициального пневмонита или, реже, легочного фиброза. У большинства больных поражение легких развивается только при длительном приеме сравнительно больших поддерживающих доз *амиодарона* – более 400 мг/сут. В настоящее время за рубежом применяется *дронедарон (мультаг)*, дериват амиодарона без йода.

Форма выпуска. Таблетки 0,2 г; 5% раствор в ампулах по 3 мл.

К III классу антиаритмических средств относится и *соталол* – соединение d- и l-изомеров. Антиаритмический эффект препарата обуславливается его правовращающим изомером. Левовращающий изомер в основном обладает β-блокирующим действием. По сравнению с β-блокаторами обладает менее выраженным отрицательным инотропным действием на миокард. *Соталол* – эффективное и безопасное средство восстановления ритма при пароксизмальной наджелудочковой тахикардии; является более предпочтительным препаратом по сравнению с *амиодароном* для длительного лечения желудочковых нарушений ритма. Суточная доза – 0,8–1,0 мг/кг · сут в 2 приема. Опыт использования в педиатрической практике отсутствует.

Препараты IV класса в основном используются при экстренном купировании суправентрикулярных тахиаритмий.

Значительную проблему при применении антиаритмических препаратов представляет проаритмогенное действие большинства классических антиаритмиков. Прежде всего это влияние антиаритмических препаратов не только на гетеротопный очаг возбуждения миокарда, но и на собственную проводящую систему. В большинстве случаев отмечается подавление функции синусового и/или атриовентрикулярного узла. Кроме того, имеется ряд «некардиологических» препаратов, часто применяемых у детей, которые могут вызвать развитие жизнеугрожающих тахиаритмий, прежде всего тахикардию «пируэт» на фоне удлинённого интервала Q–T. В медицинской литературе постоянно расширяется спектр ЛС и клинических ситуаций, приводящих к удлинению интервала Q–T (табл. 20).

Таблица 20. Препараты, клинические состояния и заболевания, ассоциированные с удлинением интервала Q–T

Группа, состояния	Препарат, состояния
IA класс антиаритмические ЛС	<i>Хинидин, новокаинамид</i>
IB класс антиаритмические ЛС	<i>Лидокаин, мексилетин</i>
IC класс антиаритмические ЛС	<i>Флекаинид, пропафенон</i>
III класс антиаритмические ЛС	<i>Соталол, амиодарон, бретилиум</i>
Сердечно-сосудистые препараты	<i>Адреналин, эфедрин, кавинтон</i>
Антигистаминные ЛС	<i>Астемизол, терфенадин</i>
Антибиотики, сульфаниламиды	<i>Эритромицин, кларитромицин, азитромицин, спирамицин, клиндамицин, бисептол</i>
Антидепрессанты	<i>Амитриптилин</i>
Нейролептики	<i>Галоперидол</i>
Диуретики	<i>Индапамид</i>
Антигрибковые ЛС	<i>Кетоконазол, флюконазол, итраконазол</i>
Отравления	<i>Ртутью и органофосфорными инсектицидами</i>
Электролитные нарушения	<i>Гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия</i>
Другие состояния	<i>Низкобелковая диета</i>

Медикаментозная гипотензивная терапия.

Фармакологическое лечение с использованием специальных антигипертензивных препаратов следует начинать тогда, когда разумная модификация образа жизни и наиболее безопасная базисная терапия не приносят ожидаемого результата (снижение давления ниже 95 перцентиля для соответствующего возраста и роста) или если имеются признаки поражения органов-мишеней (гипертрофия миокарда левого желудочка, ангиопатия сетчатки, микроальбуминурия). Для лечения артериальной гипертензии используют следующие классы гипотензивных препаратов:

- диуретики;
- β -адреноблокаторы;
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;
- антагонисты кальция;
- α -адреноблокаторы;
- антагонисты рецепторов ангиотензина II.

В педиатрической практике наиболее широко используются первые четыре класса препаратов. Основной принцип лечения больных первичной артериальной гипертензией (ПАГ) заключается в последовательном (ступенеобразном) использовании препаратов основных групп: диуретиков, β -адреноблокаторов, антагонистов кальциевых каналов и ингибиторов АПФ. Монотерапия считается неуспешной, если при постепенном наращивании дозы препарата (титровании) удовлетворительного эффекта не достигается (исключение – тиазидные и тиазидоподобные диуретики, которые не обладают дозозависимым эффектом).

У детей с гиперкинетическим типом гемодинамики рекомендуются кардиоселективные β -адреноблокаторы. У пациентов без тенденции к тахикардии применяются такие препараты, как ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента, антагонисты кальциевых каналов. При неэффективности монотерапии одним из перечисленных препаратов переходят ко второй ступени лечения ПАГ, при которой используются комбинации двух гипотензивных средств с различным механизмом действия. Наиболее удачно сочетание диуретиков с β -адреноблокаторами. Больным, которые не могут принимать β -адреноблокаторы, назначают антагонисты кальциевых каналов или ингибиторы АПФ.

При лечении пациентов с ПАГ и сопутствующими заболеваниями необходимо индивидуально подходить к назначению ряда препаратов:

- больным сахарным диабетом следует осторожно назначать диуретические средства и неселективные β -адреноблокаторы. Следует отдавать предпочтение ингибиторам АПФ, антагонистам кальциевых каналов;

- больным с бронхообструктивными заболеваниями легких противопоказаны неселективные и большие дозы селективных β -адреноблокаторов, поскольку при их применении возникают явления бронхообструкции;

- больным с ПАГ в сочетании с хронической почечной недостаточностью следует использовать ингибиторы АПФ, антагонисты кальциевых каналов и петлевые диуретики.

Кардиотрофные лекарственные средства. Это препараты различных химических классов, их действие опосредуется различными механизмами: улучшением кислородтранспортной функции крови, поддержанием энергетического баланса клеток, коррекцией функции дыхательной цепи и метаболических нарушений клеток, тканей и органов.

Особенности энергетического обеспечения кардиомиоцитов в норме и при гипоксии. Энергетическое обеспечение кардиомиоцитов является одним из наиболее важных факторов, определяющих деятельность сердца. В миокарде отсутствует запас энергии в форме основных ее аккумуляторов АТФ и креатинфосфата, что требует постоянного восполнения макроэргов по мере их использования. Кардиомиоциты относятся к клеткам с преимущественным аэробным метаболизмом, т.е. они получают большую часть энергии в процессе тканевого дыхания, при котором электроны переносятся от органических субстратов (углеводов, жирных кислот, аминокислот) на молекулярный кислород. Синтез АТФ осуществляется в процессе окислительного фосфорилирования в митохондриях. В цикле трикарбоновых кислот (Кребса) происходит окисление ацетил-КоА, количество которого определяет образование АТФ. В норме, т.е. при адекватном снабжении кислородом тканей, 60–80% ацетил-КоА образуется в результате β -окисления свободных жирных кислот (СЖК), 10–20% в результате аэробного гликолиза и около 10% – при анаэробном окислении глюкозы. Энергоемкость СЖК выше, чем у углеводов, так как в молекуле СЖК все ковалентные связи нахо-

дятся в восстановленном состоянии (C=H связи), а в углеводах они значительно окислены (C=OH). Кроме того, при окислении лактата образуется 36 молекул АТФ, а при окислении пальмитиновой кислоты – 130 молекул АТФ. По этой причине для выработки одинакового количества энергии СЖК требуются в значительно меньшем количестве.

В ходе аэробного и анаэробного распада глюкозы образуется пируват, который поступает в матрикс митохондрий, где с помощью сложного мультиферментного комплекса пируватдегидрогеназы связывается с коэнзимом-А и включается в цикл Кребса. В результате полного оборота цикла одна молекула ацетил-КоА сгорает до CO_2 и H_2O с образованием 38 молекул АТФ. Процесс энергообразования находится под аднергическим контролем. Катехоламины стимулируют биологическое окисление в миокарде, увеличивают доставку в миокард органических субстратов. Вместе с тем увеличение симпатических влияний приводит к возрастанию потребления миокардом кислорода.

Таким образом, в физиологических условиях основными особенностями обмена веществ в кардиомиоците являются:

- преимущественно аэробный метаболизм;
- высокая скорость энергетических процессов;
- минимальный запас макроэргических соединений;
- основной субстрат окисления – жирные кислоты;
- аднергический контроль процессов энергообразования.

В условиях гипоксии миокарда нарушается синтез АТФ, транспорт АТФ от места продукции к эффекторным структурам, утилизация АТФ. В условиях гипоксии происходит снижение доставки кислорода и экзогенных субстратов. Из-за нехватки кислорода β -окисление СЖК происходит не полностью (на его долю приходится 20–25%). В митохондриях накапливаются недоокисленные активированные формы жирных кислот (ацилкарнитин и ацил-СоА). Они блокируют транспорт произведенной АТФ из митохондрий к месту ее потребления, так как блокируется фермент адениннуклеотидтранслоказа, оказывают разрушающее действие на мембраны, так как являются сильными детергентами. При гипоксии снижается доля аэробного гликолиза, составляя не более 5%. При этом компенсаторно резко растет активность анаэробного гликолиза, за счет которого образуется 60–70% ацетил-КоА. Но активация анаэробного

гликолиза клетке энергетически невыгодна, так как при этом образуется лишь 2 молекулы АТФ. Недостаток энергии и накопившиеся активированные формы жирных кислот блокируют Ca^{2+} -АТФ-азу саркоплазматического ретикулума (кальциевый насос); Na^+/K^+ -АТФ-азу сарколеммы (натриевый и калиевый насосы), адениннуклеотидтранслоказу (АТФ-насос). Неэффективность функционирования Na^+/K^+ -АТФ-азы ведет к тому, что ионы калия и натрия начинают перемещаться по градиенту концентрации: калий – во внешнюю среду, а натрий – внутрь клетки. Потеря ионов калия и накопление ионов натрия кардиомиоцитами, увеличение концентрации калия в экстрацеллюлярной жидкости ведет к снижению потенциала покоя. Дисбаланс ионов калия и натрия в экстра- и интрацеллюлярных средах также ведет к гиперосмии – отеку клетки. К тому же в анаэробных условиях классический гликолиз протекает до превращения глюкозы в лактат. В отсутствие кислорода скорость гликолиза благодаря эффекту Пастера (увеличение поглощения глюкозы) может увеличиться в несколько раз. В результате увеличивается образование лактата, который в итоге не утилизируется, а выходит из клетки. Таким образом, выход лактата, накопление ионов H^+ , неполное окисление липидов ведут к ацидозу, который в свою очередь вызывает электрическую нестабильность, нарушения ритма сердца, активацию лизосомальных ферментов и фосфолипаз. В результате наступает гибель клеток от недостатка энергии и повреждения мембран, что обуславливает снижение сократительной способности миокарда.

Главной задачей при коррекции энергетического метаболизма кардиомиоцитов в условиях гипоксии является ограничение потока длинноцепочечных жирных кислот через мембраны митохондрий, так как снижение концентрации активированных жирных кислот (ацил-КоА и ацилкарнитина) влечет за собой возобновление транспорта АТФ и активирует альтернативный аэробный процесс производства энергии клетками из глюкозы, что позволит сердцу лучше использовать остаточный кислород и задержать развитие анаэробного гликолиза. Существует несколько путей цитопротекции:

- торможение окисления свободных жирных кислот (*триметагидин, ранолазин*);

- усиление поступления глюкозы в миокард (*раствор глюкоза–калий–инсулин*);
- стимуляция окисления глюкозы (*L-карнитин*);
- восполнение запасов макроэргов (*неотон*, АТФ – прямые энергетики);
- улучшение трансмиокардиального транспорта $\text{NAD}^+/\text{NADH}^+$ (аминокислоты);
- открытие $\text{K}^+/\text{АТФ}$ -каналов (*никорандил*).

Левокарнитин (элькар) содержит L-карнитин, способствует проникновению длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии и их участию в бета-окислении. Препарат регулирует активность адениннуклеотидтрансферазы и транспорт генерированной в митохондриях энергии в цитоплазму. Оказывает противогипоксическое, анаболическое действие. Следует подчеркнуть, что препарат не позволяет экономить расходование кислорода в условиях его дефицита.

Левокарнитин хорошо всасывается в кишечнике, наибольшие его концентрации создаются в скелетных мышцах и миокарде. Максимальная концентрация достигается через 3 ч, сохраняется на терапевтическом уровне до 9 ч. Экскретируется почками.

Побочные эффекты. При приеме высоких доз возможны боли в эпигастрии.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату.

Дозы. Новорожденные – по 4–10 капель 2 раза в сутки; до 1 года – 10 капель 3 раза в сутки; от 1 года до 6 лет – 14 капель 2–3 раза в сутки; от 6 до 12 лет – по 1/4 чайной ложки 2–3 раза в сутки. Курс лечения – 1 месяц.

Форма выпуска. Флаконы по 50 мл; 100 мл, концентрации 20–30% раствор.

Инозин (рибоксин) – дериват пурина, утилизируемый в процессе синтеза адениловых нуклеотидов. На начальной стадии анаэробного гликолиза глюкоза должна превратиться в глюкозо-6-фосфат благодаря высокоэнергичному АТФ. Инозин же превращается в рибозо-5-фосфат и через пентозный цикл принимает непосредственное участие в обмене глюкозы. Препарат повышает активность ряда ферментов цикла Кребса. В результате инозин оказывает антигипоксическое, антиаритмическое и анаболическое действие. Клинически это проявляется улучшением обменных про-

цессов в миокарде, увеличением силы сокращения сердца, более полным расслаблением миокарда в диастоле.

Побочные эффекты. Тахикардия, обострение подагры, гиперемия, зуд кожи, аллергические реакции

Противопоказания. Гиперчувствительность к препарату, подагра. Ограничением к применению является почечная недостаточность.

Дозы. Назначается внутривенно струйно или капельно (40–60 капель в 1 мин) – по 200 мл 1 раз в день в течение 10–15 дней. Внутрь – по 0,6 г/сут. Разрешен с 6 лет.

Форма выпуска. Таблетки по 0,2 г; 2% раствор в ампулах по 5 и 10 мл.

Милдронат ингибирует биосинтез переносчика жирных кислот через митохондриальные мембраны – карнитина. В результате снижается скорость транспорта жирных кислот в митохондрии и увеличивается их количество в цитоплазме, что является сигналом для клетки о невозможности окисления жирных кислот, и она активизирует окисление глюкозы. Одновременно предупреждается накопление активированных форм недоокисленных жирных кислот – производных ацилкарнитина и ацилкоэнзима А. При приеме внутрь максимальная концентрация достигается через 1–2 ч, период полувыведения препарата 3–6 ч. Клиническое действие милдроната начинается с 4–5-го дня применения и становится выраженным к 10-му дню, но при этом эффект продолжает медленно нарастать до шестой недели лечения.

Побочные эффекты. Диспепсия, возбуждение, тахикардия, гипотония, кожный зуд.

Противопоказания. Органические поражения ЦНС, беременность, лактация.

Дозы. С 12 лет из расчета 12,5–25 мг/кг · сут, но не более 1,0 г в 2 приема.

Форма выпуска. 10% раствор в ампулах по 5 мл, капсулы по 0,25 г.

Неотон (фосфокреатин – ФКр). Механизм действия препарата соответствует его физиологической функции – обеспечивать внутриклеточный транспорт энергии в клетках сердца. Использование ФКр путем его внеклеточной инфузии существенно стабилизирует мембраны кардиомиоцитов при гипоксии, стимулирует энергетический обмен, приводит к восстановлению содержания АТФ и ФКр, уменьшению выхода из сердечной ткани креатинкиназы.

Побочные эффекты. Падение артериального давления при быстром в/в введении.

Противопоказания. Гиперчувствительность к препарату.

Форма выпуска. Флаконы по 1,2 и 5 г фосфокреатина в комплексе с растворителем во флаконах по 50 мл.

Триметазидин (предуктал, триметазид, римекор). Препарат ингибирует окисление жирных кислот в митохондриях благодаря селективному угнетению «длинноцепочечной» 3-кетоацилКоА-тиолазы, последнего фермента в β -окислении жирных кислот. В результате происходит усиление окисления глюкозы из-за значительного увеличения активности ключевого фермента окисления глюкозы – пируватдегидрогеназы. Препарат не оказывает существенного влияния на гемодинамические показатели, сердечный выброс, периферическое сосудистое сопротивление, давление наполнения левого желудочка, пульс, артериальное давление.

При приеме внутрь быстро всасывается из ЖКТ, максимальная концентрация в крови достигается в среднем через 2 ч, основной путь элиминации – почки, период полувыведения – 6 ч.

Побочные эффекты. Редко диспептический синдром.

Противопоказания. Гиперчувствительность к препарату.

Разрешен к применению с 18 лет.

Форма выпуска. Таблетки по 0,02 г.

Кокарбоксилаза – готовая форма кофермента, образующегося из тиамин в процессе его превращения в организме. В соединении с белком и ионами магния входит в состав фермента карбоксилазы, катализирующего карбоксилирование и декарбоксилирование α -кетокислот. При метаболическом, дыхательном и диабетическом ацидозе уменьшает количество α -кетокислот за счет их карбоксилирования и декарбоксилирования, т.е. уменьшает ацидоз, снижая уровень пировиноградной и молочной кислот, улучшает усвоение глюкозы. Кокарбоксилаза усиливает кардиотоническое действие сердечных гликозидов, улучшает их переносимость.

Побочные эффекты. Аллергические реакции.

Противопоказания. Гиперчувствительность к препарату.

Дозы. Назначается п/к и в/м детям до 3 месяцев – по 0,025 г, от 4 месяцев до 7 лет – по 0,025–0,05 г, от 8 до 18 лет – по 0,05–0,1 г однократно. Курс лечения 10–15 дней.

Форма выпуска. Ампулы с сухим веществом по 0,05 г в комплекте с растворителем по 2 мл в ампуле.

Убихинон (коэнзим Q₁₀) – эндогенный антиоксидант и антигипоксикант с антирадикальным действием. Он защищает липиды биологических мембран от перекисного окисления, предохраняет ДНК и белки организма от окислительной модификации. Лечебные дозы убихинона составляют 30–150 мг/сут, профилактические – 15 мг/сут.

В последние годы при лечении различных сердечно-сосудистых заболеваний широко используются препараты магния (*магнерот, магне-В₆, магвит, магний-плюс, магне-фар*) как базисная терапия аритмий у детей, прежде всего при хронической синусовой и непароксизмальной тахикардии, мерцательной аритмии, вторичных синдромах, удлиненном интервале Q–T, желудочковых тахикардиях.

Ситуационные задачи

Задача № 1. Ребенок 9 лет жалуется на утомляемость, головокружение. Периодически отмечаются приступы, во время которых ребенок бледнеет и теряет сознание. Частота пульса – 45 в 1 мин, при аускультации сердца выслушиваются «пушечные» тоны. На ЭКГ: замедление проведения импульсов через АВ-узел, периоды Самойлова–Венкенбаха. Поставьте диагноз заболевания. Назначьте лечение.

Задача № 2. Ребенок 12 лет жалуется на внезапно возникающее сердцебиение, сопровождающееся слабостью и тошнотой. При этом ребенок бледнеет, покрывается холодным потом. Пульс – 140 в 1 мин. Отмечается набухание и пульсация шейных вен. На ЭКГ – групповые частые экстрасистолы. Поставьте диагноз. Назначьте лечение, объясните механизм действия лекарственных средств.

Задача № 3. После назначения больному 14 лет с первичной артериальной гипертензией *анаприлина* в возрастной дозе у него развился приступ удушья. Объясните причину этого. Чем следует заменить *анаприлин* в этой ситуации?

Задача № 4. В процессе терапии *дигоксином* у ребенка 1 года (масса тела 7,5 кг, с ВПС) развилась брадикардия, появились групповые экстрасистолы, диспептические расстройства. В чем причина подобных эффектов? Какие мероприятия следует провести?

При подготовке к занятию выписать следующие рецепты ребенку 8 лет массой тела 30 кг:

- *корглигон* в/в;
- *строфантин* в/в;
- *дигоксин* внутрь (доза насыщения);
- *дигоксин* внутрь (поддерживающая доза);
- *допамин* в/в;
- *добутрекс* в/в;
- *адреналина гидрохлорид* подкожно;
- *атропина сульфат* подкожно;
- *метопролол* внутрь;
- *кальция глюконат* в/в;
- *магния сульфат* в/в;
- *каптоприл* внутрь;
- *эналаприл* внутрь;
- *гипотиазид* внутрь;
- *фуросемид* внутрь;
- *лазикс* в/м;
- *эуфиллин* в/в;
- *верошпирон* внутрь;
- *триамтерен* внутрь;
- *кордарон* внутрь;
- *верапамил* в/в;
- *дифенин* внутрь;
- *изадрин* сублингвально;
- *новокаинамид* в/в;
- *этацизин* внутрь;
- *лидокаин* в/в;
- *кокарбоксилаза* в/м;
- *АТФ* в/м;
- *рибоксин* внутрь;
- *левокарнитин* внутрь.

Занятие № 9. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ПРОЦЕССЫ МЕТАБОЛИЗМА (ВИТАМИНЫ, МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТЫ)

Основные вопросы

▶ Антитромботические средства, клинико-фармакологическая характеристика, показания и противопоказания к назначению:

- антикоагулянтов прямого и непрямого действия;
- фибринолитических средств прямого и непрямого действия (активаторов эндогенного плазминогена и средств, способствующих освобождению активатора плазминогена);
- ингибиторов агрегации тромбоцитов.

▶ Антигеморрагические средства. Клинико-фармакологическая характеристика. Показания и противопоказания к назначению. Побочные эффекты, их профилактика:

- лекарственные средства, ингибирующие активность протеаз и переход плазминогена в плазмин;
- антагонисты гепарина;
- стимуляторы адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов;
- лекарственные средства, уменьшающие проницаемость сосудистой стенки.

▶ Классификация витаминов.

▶ Лекарственные препараты витаминов, клинико-фармакологическая характеристика. Показания и противопоказания к применению. Режим дозирования. Побочные эффекты.

▶ Макро- и микроэлементы (препараты цинка, меди, магния, кальция). Показания к применению, побочные эффекты, противопоказания.

▶ Антианемические средства, клинико-фармакологическая характеристика, показания и противопоказания к назначению. Принципы дифференцированного подхода к вы-

бору препарата и режима дозирования у детей различного возраста. Критерии оценки эффективности фармакотерапии антианемическими ЛС.

Информационный блок

Более 100 лет прошло с момента первых публикаций А. Шмидта, посвященных ферментативной теории свертывания крови. А. Шмидт считал, что сохранность крови в жидком состоянии в кровеносном русле и ее свертывание осуществляются «при внутреннем антагонизме между двумя системами, имеющими диаметрально противоположное назначение: с одной стороны, система, целью которой является свертывание крови, с другой – антагонистическое сочетание сил в направлении предотвращения свертывания».

Гемостаз – это совокупность функционально-морфологических и биохимических механизмов, обеспечивающих остановку кровотечения и вместе с тем поддерживающих кровь в жидком состоянии. Функционально-морфологическими и биохимическими компонентами гемостаза являются сосудистая стенка, тромбоциты, комплекс плазменных факторов свертывания крови, включающий прокоагулянты, систему фибринолиза и антикоагулянтное звено. В организме человека нет ни одной морфологической структуры или жидкостной среды, которые не обладали бы свертывающими или противосвертывающими свойствами.

Формирование устойчивого фибринового сгустка после активации тромбоцитов опосредовано двумя различными путями, которые ведут к генерации тромбина. Наружный (внешний) путь активации плазменного звена гемостаза обеспечивается взаимодействием фактора VII и тканевых фосфолипидов (фактор III, тканевой тромбопластин), выделяемыми из клеток поврежденных сосудов или других тканей в присутствии ионов кальция (фактор IV). Внешний путь доминирует над внутренним. Внутренний путь активации плазменного звена начинается после соприкосновения крови с чужеродной поверхностью в условиях *in vitro*, или в результате контакта плазменных факторов крови и тромбоцитов с измененным эндотелием *in vivo*. Активация обоих процессов ведет к протеолитическому расщеплению и мобилизации обычно неактивных фер-

ментов или проферментов в последовательности, рассматриваемой как биохимический каскад. Первый этап активации внутреннего пути свертывания состоит в том, что фактор XII вступает в контакт с отрицательно заряженными поверхностями, например с коллагеном. Появление активированного фактора XIIa функционально связано с превращением прекалликреина в калликреин, последующим изменением структуры высокомолекулярного кининогена и появлением кинина. Под влиянием фактора XIIa, кинина, фактора III и ионов кальция происходит трансформация фактора XI в активную форму – фактор XIa. Последний активирует фактор IX. Фактор IXa вместе с факторами IV и III тромбоцитарным фактором, объединившись в единый комплекс с коагуляционным фактором VIII, превращают фактор X в его активную форму.

Оба пути (внешний и внутренний) ведут к преобразованию фактора X в фактор Xa, который формирует комплекс с фактором V для активации протромбина (фактор II) на мембранных поверхностях. Образованный таким путем тромбин (фактор IIa) расщепляет фибриноген, полимеризуя мономерный фибрин в полимер для образования фибринового сгустка. Факторы Xa и Va как часть протромбиназного комплекса усиливают в дальнейшем процессы коагуляции с помощью дополнительной активации тромбоцитов.

Таким образом, в современной схеме свертывания крови активный фактор Xa является главной составляющей частью тромбиназы, преобразующей протромбин в тромбин.

Тромботический синдром – патология, обусловленная гиперкоагуляцией. Это состояние, характеризующееся внутрисосудистым формированием кровяных сгустков – тромбов, образующихся за счет тромбоцитов, фибрина и оседающих в фибриновой сети эритроцитов и лейкоцитов.

Еще в середине XIX века Р. Вирхов определил свою знаменитую «тромботическую триаду», согласно которой причинами тромбозов могут быть следующие факторы:

- нарушение целостности сосудистой стенки;
- замедление кровотока;
- повышенная способность крови к свертыванию.

Основным антикоагулянтом, предотвращающим генерализованное свертывание крови, является антитромбин III.

Антитромбин III – плазменный ингибитор сериновых протеаз, который непосредственно связывает и ингибирует прежде всего тромбин и фактор Ха. Для реализации этой реакции необходимо, чтобы гепарин был конформационно связан с антитромбином III. В результате в молекуле последнего происходят изменения, позволяющие антитромбину III соединяться с активными центрами тромбина и фактора Ха.

Для медицинского применения гепарин получают из слизистой кишечника свиньи либо легких крупного рогатого скота. Обычный, или нефракционированный, гепарин (НФГ) применяется в клинике давно. В последние годы во всем мире наметился переход к лечению низкомолекулярными гепаринами (НМГ). В Беларуси зарегистрировано несколько НМГ (*фраксипарин, фразмин, клексан*).

Активность нефракционированного гепарина стандартизируют биологическим методом по способности удлинять время свертывания плазмы (длительность реакции превращения фибриногена в фибрин) в антитромбиновых единицах. Активность низкомолекулярного гепарина измеряют по специфической анти-Ха-активности. Эти единицы совершенно не соответствуют друг другу и не могут переводиться друг в друга.

Связывание тромбина с гепарином имеет электростатическую природу и в значительной степени зависит от длины молекулы гепарина: чем она длиннее, тем больше возможность у тромбина соединиться с молекулой антитромбина III. Для ингибирования тромбина необходимо формирование трехкомпонентного комплекса – совместное соединение тромбина и антитромбина III на молекуле гепарина. Этот процесс сопровождается подавлением перехода фибриногена в фибрин, увеличением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

Линейная длина молекулы гепарина с низкой молекулярной массой слишком мала, чтобы обеспечить одновременное соединение антитромбина III и тромбина. Поэтому фразмин, имея среднюю молекулярную массу 5000 дальтон, обладает преимущественно анти-Ха-активностью. Образование одной молекулы фактора Ха приводит к образованию множества молекул тромбина, торможение процесса свертывания крови на стадии образования фактора Ха более эффективно, чем на стадии образования тромбина. Не-

фракционированный гепарин, уменьшая активность тромбина, не влияет на его образование. Более того, в последние годы было показано, что антитромботическое действие антитромбина III в большей степени зависит от его способности тормозить активность фактора Ха, чем от способности инактивировать тромбин. Таким образом, фармакодинамические преимущества фрагмина по сравнению с НФГ очевидны.

Различие между НФГ и НМГ заключается также в их неодинаковом влиянии на агрегацию тромбоцитов. С одной стороны, гепарин, инактивируя тромбин, может уменьшать или предупреждать агрегацию тромбоцитов, с другой – способен усиливать агрегацию тромбоцитов, вызванную другими аддукторами (помимо тромбина). Способность вызывать агрегацию тромбоцитов менее выражена у фракций гепарина с короткими цепочками и низкой молекулярной массой. Это обусловлено тем, что высокомолекулярные фракции гепарина имеют два активных центра: один – для связывания с антитромбином III, другой – реагирующий с мембраной тромбоцитов, в то время как низкомолекулярные фракции гепарина обладают только одним центром связывания, имеющим сродство к антитромбину III. Следствием вызванной нефракционированным гепарином агрегации тромбоцитов может быть парадоксальная тромбоэмболия. С другой стороны, в результате взаимодействия НФГ с белыми кровяными пластинками у 25% пациентов появляется преходящая, а у 5% – тяжелая гепарин-индуцированная тромбоцитопения, что увеличивает проницаемость сосудистой стенки. При этом незначительное снижение количества тромбоцитов является следствием вызванной гепарином агрегации, а значительное – образованием аутоантител к тромбоцитам.

Следовательно, можно полагать, что фрагмин обладает антитромботическим действием, выступая как антифактор Ха, но не оказывает антикоагулянтного (гипокоагуляционного) эффекта, тем самым уменьшая риск геморрагических осложнений. Данное теоретическое предположение подтверждено клиническими наблюдениями: клинически значимые геморрагии отмечались среди больных, получавших *фрагмин* в дозе 2500–5000 МЕ/сут в 1,6–1,9 раза реже, нежели среди больных, получавших обычный гепарин в дозе 10 000–15 000 ЕД/сут.

Биодоступность фрагмина при подкожном введении составляет около 90%, в то время как НФГ – 10–30%. Это объясняется тем, что фрагмин менее сульфатирован и поэтому хуже связывается с мембранами эндотелиальных клеток и плазменными белками, которые способны нейтрализовать их антитромботическую активность. Благодаря этому фрагмин назначают подкожно как с профилактической, так и с лечебной целью, что выгодно отличает его от обычных гепаринов.

Механизмы и пути клиренса низкомолекулярных и нефракционированных гепаринов различны. В элиминации НФГ различают быструю и медленную фазы. Быстрая элиминация обусловлена его связыванием с мембранными рецепторами эндотелиальных клеток и макрофагов. В этих клетках происходит частичная деполимеризация и десульфатирование гепарина, после чего небольшие его фрагменты под воздействием гепариназы разрушаются в печени или выводятся почками. Фаза медленного клиренса начинается после того, как происходит насыщение всех клеточных рецепторов для гепарина.

Благодаря данным особенностям период полувыведения *нефракционированного гепарина* – 30–150 мин, *фрагмина* – в 2–4 раза дольше. Поэтому фрагмин можно назначать всего 1–2 раза в сутки. Этим также объясняется и большая антитромботическая предсказуемость фрагмина.

Формы выпуска. *Фраксарин* – 2850 МЕ/0,3 мл; 5700 МЕ/0,6 мл; 9500 МЕ/1,0 мл; *фрагмин* – 2500 МЕ/0,2 мл; 5000 МЕ/0,2 мл; 10 000 МЕ/1,0 мл; *клексан* – 20 мг/0,2 мл; 40 мг/0,4 мл; 60 мг/0,6 мл; 80 мг/0,8 мл; 100 мг/1 мл.

Классификация антиагрегантов

▶ Ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ): *ацетилсалициловая кислота (кардиомагнил, полокард, аспикард)*.

▶ Ингибиторы тромбоксансинтетазы (производные имидазола): *пирмагрел*.

▶ Комбинированные ингибиторы тромбоксансинтетазы и блокаторы (антагонисты) рецепторов для тромбоксана A₂ и эндопероксидов или двойные ингибиторы тромбоксана A₂: *ридогрел, пикотамид*.

▶ Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3: *эйкозопентаеновая кислота (эйконол)*.

► Модуляторы системы аденилатциклаза/циклический АМФ: *дипиридамо*л (*персантин*, *курантил*), *простациклин* и его стабильные синтетические аналоги, *пентоксифиллин* (*трентал*, *агапурин*).

► Антагонисты аденозиновых рецепторов: *тиклопидин* (*тиклюд*, *тагрел*), *клопидогрел* (*плавикс*, *реомакс*).

► Ингибиторы гликопротеиновых комплексов:

- моноклональные антитела: *фрамон*;
- циклические пептиды: *эпitifибатид*;
- пептидомиметики: *ламифибан*, *тирофибан*.

*Дипиридамо*л (*персантил*, *курантил*) тормозит как первичную, так и вторичную агрегацию тромбоцитов. Точный механизм его антиагрегационного действия неизвестен. Среди предполагаемых механизмов действия указывают следующие:

- торможение активности фосфодиэстеразы, которое ведет к увеличению содержания циклического АМФ в тромбоцитах;

- стимуляция высвобождения простациклина эндотелиальными клетками;

- торможение обратного захвата аденозина эритроцитами, что приводит к повышению его концентрации в плазме крови. Аденозин стимулирует аденилатциклазу и таким образом увеличивает содержание циклического АМФ (цАМФ) в тромбоцитах.

*Дипиридамо*л быстро всасывается при приеме внутрь: максимальная концентрация наблюдается через 1,5–2 ч, через 6 ч возникает резкое снижение концентрации препарата в крови. Метаболизируется в печени до моноглюкуронида и выделяется с калом.

Побочные явления. В редких случаях могут развиваться диспептические явления, покраснение лица, головные боли.

Доза. 1,5–5 мг/кг · сут в 3 приема.

Форма выпуска. Драже по 0,025 г; 0,075 г.

Пентоксифиллин (*трентал*, *агапурин*) блокирует фосфодиэстеразу и способствует накоплению цАМФ и цГМФ в форменных элементах крови, гладкой мускулатуре сосудов, различных органах и тканях. Препарат тормозит агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, увеличивает их деформируемость, улучшает условия микроциркуляции крови, снижает ее вязкость, оказывает слабое сосудорасширя-

ющее и положительное инотропное действие, незначительно увеличивает ударный объем сердца, несколько уменьшает общее периферическое сопротивление, существенно не меняя ЧСС и АД. Препарат слабо влияет на коллатеральное кровообращение, умеренно усиливает кровоток в почках, что приводит к незначительному увеличению диуреза и натрийуреза. В большей степени кровообращение улучшается в конечностях и ЦНС.

Начальное сосудорасширяющее действие *пентоксифиллина* выявляется не непосредственно после внутривенного введения, а через 45–60 мин. Инфузионную терапию продолжают 3–7 дней, а курсовое лечение с учетом индивидуальных особенностей пациента – от 2–3 недель до нескольких месяцев.

Противопоказания. Пентоксифиллин не следует применять при кровотечениях, декомпенсированных пороках сердца, выраженной сердечной недостаточности без предварительной адекватной дигитализации.

Доза и схема лечения. Устанавливаются индивидуально.

Форма выпуска. Таблетки по 0,1 г; ретардная форма по 0,4 г; ампулы по 5 мл, в 1 мл – 20 мг.

Назначение вышеперечисленных антиагрегантов не требует тщательного лабораторного контроля.

Витамины. Представляют собой незаменимые вещества, необходимые для роста, развития и жизнедеятельности человека. Их можно назвать еще «поддерживающие жизнь». В отличие от других незаменимых факторов питания (ряда аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот) витамины не служат источником энергии или материалом для структурной основы клеток.

Биологическая роль витаминов заключается главным образом в том, что в организме они выполняют функции коферментов, которые, соединяясь с определенными белковыми молекулами, образуют ферменты, катализирующие биохимические реакции. В отсутствие витаминов ферменты неактивны и, следовательно, нарушается нормальное течение процессов обмена веществ.

Важно отметить, что дефицит витаминов почти всегда бывает множественным, т.е. видимая нехватка какого-либо одного витамина связана с общей нехваткой этих веществ в организме. Гипо- и авитаминозы являются следствием

либо недостаточного поступления витаминов в организм (несбалансированное питание), либо нарушения их утилизации (заболевания органов желудочно-кишечного тракта), либо повышения потребности в них при беременности, стрессе, интенсивном росте, перегрузках.

Некоторые витамины (*аскорбиновая кислота, витамин А, витамин Е*) не синтезируются в организме человека вообще, другие (например, *цианокобаламин, фолиевая кислота*) синтезируются микробной флорой кишечника, но не всегда в достаточном количестве и должны дополнительно поступать с пищей (табл. 21).

Таблица 21. Важнейшие витамины, их пищевые источники и рекомендованные величины потребления

Название	Источники поступления	Суточная потребность
Витамин В ₁ (тиамин)	Хлеб грубого помола, крупы (особенно гречневая, овсяная и пшено), бобовые, печень, нежирная свинина, дрожжи. Частично синтезируется микробной флорой кишечника	1,2–2,1 мг, дети – 0,3–1,5 мг
Витамин В ₂ (рибофлавин)	Молоко и молочные продукты, мясо, рыба, яйца, печень, крупы (особенно гречневая и овсяная), дрожжи, горох и другие бобовые, морковь, свекла, зелень	1,5–3 мг, дети – 0,4–1,8 мг
Витамин В ₆ (пиридоксин)	Мясо, печень, рыба, яйца, бобовые, крупы (особенно гречневая и пшеничная), молоко, дрожжи. Частично синтезируется микробной флорой кишечника	1,5–3 мг, дети – 0,4–2 мг
Витамин В ₉ (фолиевая кислота, фолатин)	Свежие фрукты и овощи, зелень, печень, почки, бобовые. Синтезируется микробной флорой кишечника	200 мкг, беременные и кормящие женщины – 400–600 мкг, дети 1-го года жизни – 40–60 мкг

Название	Источники поступления	Суточная потребность
Витамин В ₁₂ (цианокобала- мин)	Печень, почки, рыба, яйца, сыр, морепродукты Частично синтезируется микробной флорой кишечника	2–3 мкг, беремен- ные и кормящие женщины – 4 мкг, дети 1-го года жизни – 0,2 мкг
Витамин РР (никотиновая кислота, ниацин)	Мясо, печень, почки, яйца, моло- ко, бобовые, дрожжи, рисовые отруби, пшеничные зародыши, фрукты, овощи. Частично синте- зируется в организме человека	14–18 мг, дети – 5–20 мг
Витамин С (аскорбиновая кислота)	Овощи, фрукты, зелень, плоды, ягоды, картофель, капуста, в том числе квашеная	70–100 мг, дети – 30–50 мг
Витамин Р (биофлавоно- иды: кверце- тин, рутин, гесперидин)	Цитрусовые, ягоды, яблоки, зеленый чай, грецкие орехи	25–50 мг
Витамин А (ретинол), β-каротин (провитамин А)	Молочные продукты, яйца, морковь, сладкий перец, печень рыб и морских животных, тыква, зелень	1 мг (3300 МЕ), дети – 0,4–1 мг (1320–3300 МЕ)
Витамин D (кальцеферол)	Печень рыб, молочные продукты, яйца. Частично синтезируется в коже	400–500 МЕ
Витамин Е (токоферолы)	Зелень, растительные масла, печень, яйца, хлеб грубого помола, крупы (особенно гречневая и овсяная), бобовые	12–15 МЕ (12–15 мг), дети 1-го года жизни – 5 МЕ
Витамин К (филлохиноны, менадион, фи- томенадион)	Зелень, капуста, помидоры, тыква Частично синтезируется микробной флорой кишечника	70–140 мкг
Витамин Н (биотин)	Печень, почки, бобовые, грибы. Синтезируется микробной флорой кишечника	100–200 мкг
Витамин В ₅ (пантотеновая кислота, декспантенол, кальция пантотенат)	Печень, почки, мясо, рыба, крупы (особенно гречневая и овсяная), яйца, картофель, цветная капуста. Частично синтезируется микробной флорой кишечника	10–12 мг, беременные и кормящие женщины – 15–20 мг

Минеральные вещества и микроэлементы. Помимо витаминов организму необходимы минеральные вещества и микроэлементы. Основную часть минеральных веществ в организме составляют хлориды, фосфаты и карбонаты кальция, калия, натрия, магния.

Кальций участвует в процессах образования энергии, синтезе генетического материала, входит в состав многих ферментов, обеспечивающих обмен веществ, регулирует проницаемость клеточных мембран. Он необходим для формирования и роста костей, зубов, здорового состояния десен, кожи. Кальций препятствует всасыванию свинца.

Обычно человеку достаточно получать с пищей 0,5 г кальция в сутки, но при беременности и кормлении грудью потребность в нем возрастает. Больше кальция нужно и детям, страдающим рахитом, людям, у которых нарушен обмен или всасывание кальция в организме. Возрастает потребность в кальции у женщин в связи с возрастными изменениями гормонального баланса, нарушающими обмен кальция в костной ткани.

Дефицит кальция способствует развитию многих заболеваний: рахит, остеомаляция, остеопороз, кариес, экзема.

Калий – один из важнейших элементов организма. Это главный внутриклеточный ион, участвующий в возникновении и передаче нервных импульсов, регулировании переноса веществ через клеточные мембраны.

Снижение концентрации калия в крови наблюдается при обезвоживании организма, голодании, бесконтрольном применении мочегонных средств, поражении почечных канальцев, при гиперальдостеронизме. Потребность в калии возрастает при стрессе, так как при этом увеличивается выработка кортикостероидов, которые изменяют соотношение калий/натрий вне и внутри клетки.

Симптомами дефицита калия могут быть выраженная сухость кожи, угри, озноб, запор, тошнота и рвота, нарушение познавательной способности, депрессия, бессонница, отеки, неукротимая жажда, приступы сердцебиения, понижение артериального давления.

Магний – жизненно важный элемент. Он активизирует ферменты, участвующие в процессах превращения энергии в клетках, повышает усвоение кальция и калия, предотвра-

щает кальцификацию мягких тканей, снижает риск образования почечных камней, уровень холестерина в крови.

По статистике дефицит этого элемента наблюдается у 72% населения. В среднем ежедневная норма потребления магния составляет 300–350 мг; во время беременности, усиленного роста, выздоровления после болезни необходимость в нем возрастает на 150 мг. Несмотря на то что потребность в магнии измеряется малыми долями грамма, он входит в число двенадцати жизненно важных для человека минералов. Недаром его называют главным «металлом жизни». Магний – универсальный регулятор, под его контролем находится более 300 биохимических реакций, протекающих в организме человека.

Дефицит магния проявляется множеством признаков: хронической усталостью, снижением умственной работоспособности, головной болью, судорогами. Можно выделить 7 основных симптомов дефицита этого элемента:

- стенокардия;
- тахикардия;
- аритмии;
- повышение свертываемости крови;
- головные боли;
- судороги;
- артериальная гипертензия.

Препараты железа. Целью терапии железодефицитной анемии (ЖДА) является устранение дефицита железа и восстановление его запасов в организме. Основные принципы лечения ЖДА сформулированы Л.И. Идельсоном:

- возмещение дефицита железа без лекарственных железосодержащих препаратов невозможно;
- терапия ЖДА должна проводиться преимущественно препаратами железа для перорального приема;
- терапия ЖДА не должна прекращаться после нормализации уровня гемоглобина;
- гемотрансфузии при ЖДА должны проводиться только строго по жизненным показаниям.

Ранее существовало мнение, что дефицит железа можно устранить назначением диеты, содержащей яблоки, гречневую крупу, гранаты и другие продукты растительного происхождения, содержащие железо. Однако в 60-е гг. XX в.

исследователями было доказано, что железо, содержащееся в продуктах в виде гема (мясо, печень, рыба), лучше усваивается в организме, чем из других соединений. Около 90% железа всасывается в двенадцатиперстной кишке, остальное – в верхнем отделе тощей кишки. Железо всасывается в двух формах:

- гемовой (10%), источниками которой являются гемоглобин и миоглобин, входящие в состав продуктов животного происхождения (мясо, рыба, птица, печень);

- негемовой (90%), источниками которой являются продукты растительного происхождения (овощи, фрукты, злаки). Полноценная и сбалансированная по основным ингредиентам диета позволяет лишь обеспечить физиологическую потребность организма в железе, но не устранить его дефицит.

Выбору препарата для коррекции ЖДА придается особое значение, поскольку длительность лечения может составлять от нескольких недель до нескольких месяцев. При этом важны не только эффективность, но и отсутствие побочных эффектов и осложнений, приверженность к проводимой терапии.

Препараты железа разделяются на две группы (табл. 22, 23, 24).

Таблица 22. Препараты железа

Препараты Fe ²⁺	Препараты Fe ³⁺
Сульфат железа (II) Актиферрин Гемофер пролонгатум Тардиферон Ферроплекс	Железо (III) – гидроксид полимальтозный комплекс Мальтофер Мальтофер Фол Феррум Лек
Хлорид железа (II) Гемофер	Железо (III) – гидроксид сахарозный комплекс: Венофер
Глюконат железа (II) Тотема	–
Фумарат железа (II) Ферронат	–

Таблица 23. Содержание элементарного железа в препаратах

Препарат	Количество Fe в препарате
Для детей раннего возраста (до 3 лет)	
<i>Феррум Лек</i> , сироп	В 1 мл – 10 мг
<i>Мальтофер</i> , капли	В 1 капле – 2,5 мг
<i>Гемофер</i> , капли	В 1 капле – 1,6 мг
<i>Активферрин</i> , капли	В 1 капле – 0,53 мг
Для детей дошкольного возраста (от 3 до 6 лет)	
<i>Феррум Лек</i> , сироп	В 1 мл – 10 мг
<i>Мальтофер</i> , сироп	В 1 мл (20 капель) – 50 мг
<i>Активферрин</i> , сироп	В 1 мл – 6,8 мг
<i>Тотема</i> , раствор для приема внутрь	В 1 мл – 5 мг
<i>Ферронат</i> , раствор для приема внутрь	В 1 мл – 10 мг
<i>Ферроплекс</i>	В 1 драже – 10 мг
Для детей старше 6 лет	
<i>Феррум Лек</i> , жевательные таблетки	В 1 таблетке – 100 мг
<i>Мальтофер</i> , жевательные таблетки	В 1 таблетке – 100 мг
<i>Активферрин</i>	В 1 капсуле – 34,5 мг
<i>Гемофер пролонгатум</i>	В 1 таблетке – 105 мг
<i>Тардиферон</i>	В 1 таблетке – 80 мг
<i>Тотема</i> , раствор для приема внутрь	В 1 мл – 5 мг
<i>Ферронат</i> , раствор для приема внутрь	В 1 мл – 10 мг
<i>Ферроплекс</i>	В 1 драже – 10 мг

Таблица 24. Суточные терапевтические дозы препаратов железа (II) для перорального приема

Возраст	Доза элементарного железа
Дети до 3 лет	3 мг/кг · сут
Дети 3–6 лет	45–60 мг /сут
Старше 6 лет	до 120 мг / сут

Препараты железа (III) используются в дозе 5 мг/кг · сут.

Терапия железодефицитных состояний должна проводиться преимущественно препаратами железа для приема внутрь. Пероральный прием препаратов железа:

- повышает уровень гемоглобина только на 2–4 дня позже, чем при парентеральном введении;
- в отличие от парентерального введения крайне редко приводит к серьезным побочным эффектам;
- даже при неправильно установленном диагнозе не ведет к развитию гемосидероза.

Парентеральное введение препаратов железа применяется по строгим показаниям:

- синдром укороченной тонкой кишки;
- синдром нарушенного всасывания;
- неспецифический язвенный колит;
- хронический энтероколит.

Парентеральные препараты лучше вводить не ежедневно, а через день, в первые 1–2 введения – половинную терапевтическую дозу.

Лечение солевыми препаратами двухвалентного железа может приводить к расстройству стула, в связи с чем лечение необходимо начинать с 1/4–1/2 терапевтической дозы с последующим постепенным достижением полной дозы в течение 7–14 дней. Солевые препараты железа в просвете кишечника взаимодействуют с пищей, ЛС, затрудняя абсорбцию железа. Поэтому эти препараты следует назначать за 1 ч до приема пищи. Использование препаратов Fe (II) не требует применения методики постепенного наращивания дозы, они назначаются сразу в полной дозе вне зависимости от приема пищи. Длительность основного курса лечения составляет 6–10 недель в зависимости от степени тяжести анемии. Продолжительность профилактического курса для создания депо железа в организме составляет:

- при анемии легкой степени – 1,5–2 месяца;
- при анемии средней степени – 2 месяца;
- при анемии тяжелой степени – 2,5–3 месяца.

Критерии эффективности лечения препаратами железа:

- появление ретикулоцитарного криза, т.е. увеличение в 2 раза количества ретикулоцитов по сравнению с исходным на 7–10-й день лечения;

- прирост уровня гемоглобина – не менее 10 г/л в неделю;
- полная нормализация клинико-лабораторных показателей к концу курса лечения.

Если в течение 3–4 недель не наблюдается значимого улучшения показателей гемоглобина, то необходимо искать причины неэффективности лечения, которыми наиболее часто являются неадекватная доза препарата железа, неустановленная кровопотеря, наличие хронических воспалительных заболеваний или новообразований, сопутствующий дефицит витамина В₁₂, глистная инвазия или другие паразитозы.

Микроэлементы. Представляют собой химические элементы, присутствующие в тканях в очень небольших количествах. К ним относятся медь, цинк, йод, марганец, кобальт, молибден, сера, бром, селен, хром, олово, кремний, фтор, ванадий. При этом медь, цинк, йод, фтор, кобальт, сера и бром абсолютно необходимы для жизнедеятельности человека.

Физиологические функции микроэлементов в живых организмах разнообразны. Их атомы и ионы участвуют в стабилизации органических молекул большого размера, синтезе нуклеиновых кислот и, главное, играют роль дополнительных факторов активности множества ферментов, регулирующих биохимические процессы: межмолекулярный перенос, гидролиз и негидролитическое расщепление, изомеризация, синтез, окислительно-восстановительные реакции. Чаще наблюдается субклинический недостаток микроэлементов: ослабление сопротивляемости организма инфекционным агентам, утомляемость, отсутствие аппетита, выпадение волос, неудовлетворительное физическое и умственное развитие.

Цинк – микроэлемент, чрезвычайно важный для организма. Ионы цинка включаются в состав ферментов, блокирующих свободные радикалы, что защищает клеточные мембраны и внутренние структуры клетки от их разрушительного действия. Это особенно важно для клеток эпителия желудочно-кишечного тракта, кожи и клеток крови, ответственных за иммунитет. Быстрая регенерация (восстановление) этих клеток чрезвычайно важна для организма, именно они являются первым барьером, стоящим на

пути бактерий, вирусов и других факторов окружающей среды, неблагоприятно воздействующих на человека.

Дефицит цинка приводит к выпадению волос и облысению. Как ключевой микроэлемент цинк входит в состав ферментных комплексов, которые принимают участие в восстановлении клеток верхнего слоя кожи – эпидермиса, а также в процессе роста ногтевых пластинок и корней волос. Тем самым цинк способствует укреплению ногтей и волос, улучшает их структуру не снаружи, как многие шампуни и лаки для ногтей, а изнутри.

Дополнительный прием препаратов цинка способствует заживлению язв на нижних конечностях (например, при сахарном диабете). При этом особенно важно, что возможной предпосылкой для их образования является изначальный дефицит цинка в организме. Цинк видоизменяет течение воспалительного процесса и ускоряет синтез коллагена в заживающей ране.

Здоровому человеку необходимо принимать от 10 до 25 мг цинка в сутки (лучше всасывается и усваивается *цинка сульфат*).

Важнейшая функция, на которую влияют ионы цинка, – репродуктивная. Данные научных исследований показывают, что сперматозоиды являются носителями большого количества цинка (190 мг/г). Поступление адекватного количества ионов цинка необходимо для нормального роста, развития, деления и созревания сперматозоидов.

Развитие цивилизации, технический и социальный прогресс сопровождаются ухудшением условий окружающей среды. Все системы нашего организма испытывают большие перегрузки, что в первую очередь сказывается на балансе витаминов, минеральных веществ и микроэлементов. Кроме того, пища, которую стараются сделать пригодной для быстрого употребления, теряет витамины и микроэлементы. Рост потребления свежих овощей и фруктов не полностью восполняет дефицит этих веществ. Поэтому современный человек, чтобы чувствовать себя хорошо и оставаться здоровым, вынужден практически постоянно принимать поливитаминные препараты, в состав которых включается дополнительно необходимое количество минеральных веществ и микроэлементов (табл. 25, 26, 27).

Таблица 25. Суточная потребность в макро- и микроэлементах

Элемент	Суточная потребность, мг	Элемент	Суточная потребность, мг
Магний	350–400	Марганец	2,5–5
Калий	1850–5500	Медь	2–3
Натрий	1100–3300	Молибден	0,15–5
Кальций	800–1200	Хром	0,05–0,2
Фосфор	800–1200	Селен	0,05–0,2
Железо	Женщины – 18, мужчины – 10	Йод	0,15
Цинк	15		

Таблица 26. Содержание элементарного кальция в различных препаратах

Соли кальция	Количество кальция на 1000 мг препарата
<i>Кальция карбонат</i>	400
<i>Кальция хлорид</i>	270
<i>Кальция цитрат</i>	211
<i>Кальция фосфат трехосновой</i>	400
<i>Кальция фосфат двухосновой</i>	290
<i>Кальция глицерофосфат</i>	191
<i>Кальция лактат</i>	130
<i>Кальция глюконат</i>	90

Таблица 27. Комбинированные препараты кальция

Торговое название	Состав	Форма выпуска
<i>Кальций-D3-Никомед</i>	Холекальциферол – 200 МЕ (5 мкг) Карбонат кальция – 1,25 г, в том числе Ca ²⁺ – 500 мг	Жевательные таблетки с апельсиновым вкусом, детям старше 12 лет – 2 таблетки в сутки

Торговое название	Состав	Форма выпуска
<i>Кальций-D₃ Никомед Форте</i>	Холекальциферол – 400 МЕ (10 мкг) Карбонат кальция – 1,25 г, в том числе Ca ²⁺ – 500 мг	Жевательные таблетки с лимонным вкусом, детям старше 12 лет – 1 таблетка в сутки
<i>КальцивиD</i>	Карбонат кальция 0,6 г, витамин D – 200 МЕ	Таблетки детям старше 12 лет, 1 таблетка 2 раза в сутки
<i>Кальцемин</i>	Цитрат кальция – 842 мг, карбонат кальция – 202 мг, (Ca ²⁺ – 250 мг), холекальциферол – 50 МЕ, бор – 50 мкг, цинк – 2 мг, медь – 0,5 мг, марганец – 0,5 мг	Таблетки, покрытые оболочкой; 5–12 лет – 1 таблетка в сутки, детям старше 12 лет – 1 таблетка 2 раза в сутки
<i>Кальцемин адванс</i>	Цитрат кальция – 217 мг, карбонат кальция – 1312 мг (Ca ²⁺ – 500 мг), холекальциферол – 200 МЕ, бор – 250 мкг, цинк – 7,5 мг, медь – 1 мг, марганец – 1,8 мг, магний – 40 мг	Таблетки, покрытые оболочкой; детям старше 12 лет – 1 таблетка 1 раз в сутки

Таблица 28. Препараты цинка для перорального применения

Торговое название	Состав	Форма выпуска
<i>Цинка сульфат</i>	Цинка сульфат	Порошок для приготовления 1% водного раствора, 1–2 мг/кг · сут по атомарному цинку
<i>Цинкте- раль</i>	Цинка сульфат – 124 мг, в том числе Zn ²⁺ – 45 мг	Таблетки, покрытые оболочкой. Детям старше 4 лет. После еды, не разжевывать, не делить
<i>Цинкит</i>	Цинка сульфат, в том числе Zn ²⁺ – 10 мг	Шипучие таблетки

Таблица 29. Препараты калия, применяемые в педиатрии

Торговое название	Состав	Форма выпуска
<i>Калия хлорид</i>	Доза подбирается индивидуально в зависимости от степени гипокалиемии по формуле: дефицит $K^+ = (K_n - K_b) \times M \times N$, где K_n – калий (4 ммоль/л), K_b – калий сыворотки больного, M – масса тела, N – коэффициент пересчета (новорожденные – 0,4, младший возраст – 0,3, старший возраст – 0,2)	Порошок Таблетки по 0,5 и 1,0 г. Ампулы 4% раствора по 50 мл Принимать только после еды
<i>Калий нормин</i>	Калия хлорид	Таблетки – ретард по 1,0 г
<i>Калдиум</i>	Калия хлорид, в том числе K^+ – 315 мг	Капсулы – ретард по 0,6 г
<i>Аспаркам</i>	Калия аспартат – 175 мг, магния аспартат – 175 мг	Таблетки
<i>Панангин</i>	Калия аспартат – 158 мг, магния аспартат – 140 мг	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
<i>Панангин</i>	В 1 мл раствора калия аспартата – 45,2 мг, магния аспартата – 40 мг	Ампулы по 10 мл

Таблица 30. Препараты магния, применяемые в педиатрии

Торговое название	Состав	Форма выпуска
<i>Магне-В6</i>	Лактат магния – 470 мг (Mg^{2+} – 48 мг), витамина B_6 – 5 мг	Таблетки, покрытые оболочкой. Детям старше 6 лет в суточной дозе 10–30 мг/кг по магнию в 2–3 приема во время еды
	Раствор для приема внутрь: в ампуле дигидрированного лактата магния <i>Магне В6</i> 186 мг, пидолата магния – 936 мг (Mg^{2+} – 100 мг), витамина B_6 – 10 мг	Ампулы по 10 мл. Для приема внутрь детям старше 1 года в суточной дозе 10–30 мг/кг по магнию в 2–3 приема во время еды

Торговое название	Состав	Форма выпуска
<i>Магнерот</i>	Магния оротат – 500 мг (Mg ²⁺ – 32,8 мг)	Таблетки детям старше 12 лет до 300 мг/сут в пересчете Mg ²⁺ в 2–3 приема
<i>Кормагнезин</i>	В 1 мл 10% раствора: магния сульфата – 100 мг (Mg ²⁺ – 20,19 мг)	Ампулы 10% и 20% по 10 мл; 5–50 мг/кг · сут, максимум 2 г/сут
<i>Магнефар В₆</i>	Магния аспарагинат – 500 мг (Mg ²⁺ – 34 мг), витамина В ₆ – 5 мг	Таблетки, детям старше 12 лет. С профцелью – 1 таблетка 2 раза; с лечебной целью – 2 таблетки 3 раза
<i>Магвит</i>	Магния цитрат – 350 мг (Mg ²⁺ – 50 мг), витамина В ₆ – 5 мг	Желатиновые капсулы

Сиуационанные задачи

Задача № 1. Ребенку 9 лет по показаниям был назначен антикоагулянт. В первый день лечения моча больного приобрела цвет «мясных помоев». Каким антикоагулянтом лечили больного? Какова Ваша тактика? Объясните возникший эффект. Выпишите необходимые рецепты.

Задача № 2. Ребенок 10 лет страдает циррозом печени. Поступил в стационар с жалобами на ухудшение состояния, повторную рвоту с кровью. Анализ крови: гемоглобин – 80 г/л, эритроциты – $2,6 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $4,2 \times 10^9$ /л, э – 4%, л – 56%, с – 30%, м – 10%, ретикулоциты – 18%, СОЭ – 22 мм/ч. Ваш диагноз. Наметьте план лечения. Обоснуйте выбор лекарственных средств. Выпишите необходимые рецепты.

Задача № 3. Девочка 7 лет жалуется на снижение аппетита, быструю утомляемость. Предпочитает молочно-растительную диету, мясо и рыбу ест редко и неохотно. За последний год выросла на 7 см. При осмотре – понижен-

ного питания, явления ангулярного углового стоматита. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено. Масса тела 16 кг, длина тела – 120 см.

На основании клинико-anamnestических данных у ребенка заподозрен полигиповитаминоз. Назначены внутрь лечебные дозы *рибофлавина*, *пиридоксина*, *аскорбиновой кислоты* на 1 месяц. После курса витаминотерапии эффекта не наблюдалось. Анализ крови после лечения: гемоглобин – 86 г/л, эритроциты – $4,1 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $6,2 \times 10^9$ /л, э – 4%, л – 56%, с – 30%, м – 10%, СОЭ – 8 мм/ч, микроцитоз, пойкилоцитоз, анизоцитоз. Укажите причины неэффективности проведенного лечения, дайте рекомендации по оптимизации фармакотерапии и контролю ее эффективности.

Задача № 4. Девочка 13 лет (масса тела 32 кг, длина тела – 150 см) жалуется на головокружение, быструю утомляемость, снижение аппетита. Самочувствие ухудшилось в последние 3–4 месяца, что совпало с началом обильных и длительных менструаций.

При объективном обследовании выявляется бледность и сухость кожных покровов, ангулярный стоматит, атрофия сосочков языка. В общем анализе крови: гемоглобин – 80 г/л, эритроциты – $4,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $6,2 \times 10^9$ /л, э – 4%, л – 30%, с – 56%, м – 10%, СОЭ – 8 мм/ч, пойкилоцитоз, анизоцитоз, гипохромия. Сывороточное железо – 2,8 мкмоль/л, ОЖСС – 97,2 мкмоль/л. На основании клинико-лабораторных данных установлен диагноз: постгеморрагическая железодефицитная анемия. Внутримышечно назначен *феррум-лек* по 0,5 мл ежедневно № 10.

Оцените рациональность избранной тактики ферротерапии, проверьте правильность расчета общей курсовой дозы железа. Внесите предложения по оптимизации фармакотерапии.

При подготовке к занятию выписать следующие рецепты ребенку 3 лет массой тела 15 кг:

- *Сульфат цинка* внутрь;
- *Глюконат кальция* в/в;
- *Тотема* внутрь;
- *Гемофер* внутрь;
- *Феррум-лек* внутрь;
- *Феррум-лек* в/м;

- *Мальтофер* внутрь;
- *Аспаркам* внутрь;
- *Пиридоксин* в/м;
- *Калия оротат* внутрь;
- *Ретинола ацетат* внутрь;
- *Токоферол* внутрь;
- *Тиамин* в/м;
- *Цианокобаламин* в/м;
- *Магний-В₆* внутрь;
- *Пентоксифиллин (трентал)* в/в;
- *Гепарин* подкожно;
- *Курантил* внутрь;
- *Викасол* в/м;
- *Кальций-Д₃ Никомед* внутрь.

ПРОГРАММИРОВАННЫЙ КОНТРОЛЬ

Выберите правильные ответы

1. Период полувыведения лекарственного средства – это:

- 1) время достижения максимальной концентрации лекарственного средства в плазме;
- 2) время, в течение которого лекарственное средство достигает системного кровотока;
- 3) время, в течение которого лекарственное средство распределяется в организме;
- 4) время, за которое концентрация лекарственного средства в плазме снижается на 50%;
- 5) время, за которое половина введенной дозы достигает органа-мишени.

2. Терапевтический индекс (коридор) – это:

- 1) терапевтическая доза лекарства;
- 2) отношение концентрации лекарства в органе к концентрации его в плазме крови;
- 3) соотношение терапевтической и минимально токсической концентраций лекарства в плазме крови;
- 4) процент не связанного с белком лекарства;
- 5) соотношение минимальной и максимальной терапевтических концентраций.

3. К рецепторным средствам конкурентного действия относятся:

- 1) НПВС;
- 2) β -адреноблокаторы;
- 3) петлевые диуретики;
- 4) ингибиторы АПФ;
- 5) H_2 -гистаминоблокаторы;
- 6) фторхинолоны.

4. В фармакокинетике лекарственных средств при нарушении выделительной функции почек отмечается:

- 1) нарушение почечной экскреции;
- 2) увеличение концентрации ЛС в плазме крови;
- 3) уменьшение связывания с белками плазмы;
- 4) увеличение периода полувыведения;
- 5) уменьшение биодоступности.

5. Кормящим матерям противопоказаны:

- 1) препараты лития;
- 2) антитиреоидные средства;
- 3) гепарин;
- 4) макролиды;
- 5) полусинтетические пенициллины.

6. При назначении каких ЛС следует учитывать функцию печени и почек:

- 1) липофильных, образующих неактивные метаболиты;
- 2) липофильных, образующих активные метаболиты;
- 3) гидрофильных;
- 4) гепатотоксичных;
- 5) нефротоксичных.

7. Выберите группу ЛС с узким терапевтическим индексом:

- 1) НПВС;
- 2) β -адреноблокаторы;
- 3) петлевые диуретики;
- 4) ингибиторы АПФ;
- 5) H_2 -гистаминоблокаторы;
- 6) сердечные гликозиды.

8. При патологии почек возникают следующие изменения фармакокинетики ЛС:

- 1) нарушение почечной экскреции;
- 2) увеличение концентрации ЛС в плазме крови;
- 3) уменьшение связывания ЛС с белками плазмы;
- 4) увеличение времени полувыведения ЛС;
- 5) уменьшение биодоступности.

9. Никотин приводит:

- 1) к уменьшению абсорбции ЛС;
- 2) увеличению объема распределения ЛС;
- 3) увеличению связи с белками плазмы;
- 4) ускорению метаболизма в печени;
- 5) усилению почечной экскреции ЛС.

10. Назовите антибиотики, ингибирующие синтез цитоплазматической мембраны микроорганизмов:

- 1) пенициллины;
- 2) аминогликозиды;
- 3) цефалоспорины ;
- 4) полиеновые антибиотики;
- 5) полимиксин.

11. Назовите антибиотики, нарушающие синтез микробной стенки:

- 1) рифампицин;
- 2) пенициллины;
- 3) линкозамиды;
- 4) гликопротеиды;
- 5) цефалоспорины.

12. Назовите антибиотики, ингибирующие синтез нуклеиновых кислот и/или белка микробной клетки:

- 1) пенициллины;
- 2) макролиды;

- 3) аминогликозиды;
- 4) тетрациклины;
- 5) линкозамиды.

13. Какие антибиотики обладают бактериостатическим действием?

- 1) карбапенемы;
- 2) фторхинолоны;
- 3) макролиды;
- 4) линкозамиды;
- 5) хлорамфеникол.

14. Отметьте антибиотики широкого спектра действия:

- 1) фторхинолоны;
- 2) карбапенемы;
- 3) хлорамфеникол;
- 4) пенициллины;
- 5) нистатин.

15. Какие пенициллины являются природными?

- 1) амоксициллин;
- 2) бициллин;
- 3) бензилпенициллина натриевая соль;
- 4) феноксиметилпенициллин;
- 5) пиперациллин.

16. Назовите полусинтетические пенициллины с преимущественной активностью в отношении грамположительной флоры:

- 1) диклоксациллин;
- 2) тикарциллин;
- 3) оксациллин;
- 4) амоксициллин;
- 5) нафциллин.

17. Назовите полусинтетические пенициллины широкого спектра действия:

- 1) ампициллин;
- 2) амоксициллин;
- 3) оксациллин;
- 4) амоксициллина клавуланат;
- 5) тикарциллин.

18. Назовите полусинтетические пенициллины с преимущественной активностью в отношении грамотрицательной флоры:

- 1) карбенициллин;
- 2) оксациллин;
- 3) пиперациллин;
- 4) амоксициллин;
- 5) тикарциллин.

19. Укажите антибиотики, проникающие через гематоэнцефалический барьер:

- 1) ампиокс;
- 2) хлорамфеникол;
- 3) ристомицин;
- 4) ванкомицин;
- 5) гентамицин.

20. Отметьте примеры синергидного сочетания антибиотиков:

- 1) пенициллины + аминогликозиды;
- 2) цефалоспорины + гликопептиды;
- 3) аминогликозиды + линкозамиды;
- 4) пенициллины + линкозамиды;
- 5) цефалоспорины + тетрациклины.

21. Укажите антагонистическое сочетание антибиотиков:

- 1) пенициллины + аминогликозиды;
- 2) цефалоспорины + гликопептиды;
- 3) аминогликозиды + линкозамиды;
- 4) пенициллины + линкозамиды;
- 5) цефалоспорины + тетрациклины.

22. Какие антибиотики относятся к фторхинолонам?

- 1) офлоксациллин;
- 2) пefлоксацин;
- 3) ципрофлоксацин;
- 4) азитромицин;
- 5) азлоциллин.

23. Укажите ингибиторзащищенные пенициллины:

- 1) уназин;
- 2) оксамп;
- 3) амоксиклав;
- 4) тазоцин;
- 5) тиментин.

24. Какие фармакологические средства являются ингибиторами β-лактамаз микроорганизмов?

- 1) клавулановая кислота;
- 2) налидиксовая кислота;
- 3) сульбактам;
- 4) триметоприм;
- 5) тазобактам.

25. Применение клавулановой кислоты в сочетании с амоксициллином позволяет:

- 1) расширить спектр действия амоксициллина на штаммы бактерий, вырабатывающих β-лактамазу;
- 2) снизить токсичность амоксициллина;
- 3) сократить частоту приема амоксициллина;

4) увеличить проникновение амоксициллина через плаценту и в костную ткань.

26. Какие антибиотики практически не нарушают обычную вагинальную и кишечную флору?

- 1) полусинтетические пенициллины;
- 2) карбапенемы;
- 3) цефалоспорины III поколения;
- 4) аминогликозиды;
- 5) фторхинолоны.

27. Какие антибиотики хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта?

- 1) природные пенициллины;
- 2) полусинтетические пенициллины;
- 3) цефалоспорины;
- 4) макролиды;
- 5) тетрациклины.

28. Перечислите антибиотики, которые практически не всасываются в желудочно-кишечном тракте:

- 1) аминогликозиды;
- 2) полиеновые антибиотики;
- 3) макролиды;
- 4) полусинтетические пенициллины;
- 5) природные пенициллины (кроме феноксиметилпенициллина).

29. Какие антибиотики эффективны при инфекциях, вызванных синегнойной палочкой?

- 1) фторхинолоны;
- 2) карбенициллин;
- 3) цефалоспорины IV поколения;
- 4) карбапенемы;
- 5) макролиды.

30. Какие антибиотики эффективны при микоплазменной инфекции?

- 1) монобактамы;
- 2) макролиды;
- 3) фторхинолоны;
- 4) пенициллины;
- 5) тетрациклины.

31. Укажите антибиотики, малоактивные в отношении пневмококка:

- 1) азитромицин;
- 2) амоксициллин;
- 3) ципрофлоксацин;
- 4) цефтриаксон;
- 5) натамицин.

32. Перечислите побочные действия аминогликозидов:

- 1) судорожный синдром;
- 2) ототоксичность;
- 3) апластическая анемия;
- 4) нефротоксичность;
- 5) тромбоцитопения.

33. Перечислите наиболее типичные побочные эффекты карбенициллина:

- 1) диспепсия;
- 2) геморрагический синдром;
- 3) аллергические реакции;
- 4) судорожный синдром;
- 5) ототоксичность.

34. Укажите возможные побочные эффекты цефалоспоринов:

- 1) нефротоксичность;
- 2) лейкопения;
- 3) нейтропения;
- 4) аллергические реакции;
- 5) гепатотоксичность.

35. Укажите показания к назначению пролонгированных пенициллинов:

- 1) ревматическая болезнь сердца;
- 2) обострение хронического тонзиллофарингита;
- 3) целиакия;
- 4) пневмококковая пневмония;
- 5) дизентерия.

36. Препаратом первого ряда при обострении хронического тонзиллофарингита является:

- 1) цефаклор;
- 2) цефтазидим;
- 3) ципрофлоксацин;
- 4) амоксициллин;
- 5) клиндамицин.

37. Укажите антибиотики, хорошо проникающие в костную ткань:

- 1) аминогликозиды;
- 2) линкозамиды;
- 3) монобактамы;
- 4) тетрациклины;
- 5) макролиды.

38. Укажите антибиотики, хорошо проникающие в бронхиальный секрет:

- 1) аминогликозиды;
- 2) полусинтетические пенициллины;
- 3) цефалоспорины;

- 4) фторхинолоны;
- 5) левомецетин.

39. В отношении каких микроорганизмов активен рифампицин?

- 1) стафилококки;
- 2) протей;
- 3) гемофильная палочка;
- 4) кишечная палочка;
- 5) палочка Коха.

40. Какие препараты относятся к группе нитрофуранов?

- 1) фурагин;
- 2) фурамаг;
- 3) неграм;
- 4) метронидазол;
- 5) нифурател.

41. Кортикостероиды обладают следующими эффектами:

- 1) противовоспалительным;
- 2) мочегонным;
- 3) иммунодепрессивным;
- 4) антипролиферативным;
- 5) положительным инотропным.

42. Практически не обладают минералокортикоидной активностью:

- 1) преднизолон;
- 2) триамцинолон;
- 3) метилпреднизолон;
- 4) бетаметазон;
- 5) дексаметазон.

43. Наиболее высокая минералокортикоидная активность отмечается:

- 1) у триамцинолона;
- 2) бетаметазона;
- 3) преднизолона;
- 4) дексаметазона;
- 5) гидрокортизона.

44. В случае перехода с пероральной формы приема глюкокортикоидов на парентеральную:

- 1) доза не изменяется;
- 2) уменьшается в 2 раза;
- 3) увеличивается в 2 раза;
- 4) увеличивается в 4–5 раз.

45. К побочным эффектам кортикостероидов относятся:

- 1) гипокалиемия;
- 2) гипергликемия, глюкозурия;

- 3) остеопороз;
- 4) кушингоид;
- 5) ототоксичность;
- 6) язвообразование;
- 7) нефротоксичность;
- 8) задержка полового созревания.

46. Ранним побочным эффектом кортикостероидов является:

- 1) развитие катаракты;
- 2) стероидная язва;
- 3) остеопороз;
- 4) кушингоид;
- 5) все вышеперечисленное.

47. Укажите эффект, не характерный для кортикостероидов:

- 1) противовоспалительный;
- 2) противоаллергический;
- 3) противошоковый;
- 4) анальгетический;
- 5) иммунодепрессивный.

48. Кортикостероиды усиливают токсичность:

- 1) сердечных гликозидов;
- 2) теофиллина;
- 3) фуросемида;
- 4) верапамила;
- 5) пенициллинов.

49. Назовите ингаляционные кортикостероиды:

- 1) будесонид;
- 2) преднизолон;
- 3) пульмикорт;
- 4) кеналог;
- 5) беклометазон.

50. К неселективным β -адреномиметикам относятся:

- 1) изадрин;
- 2) алулент;
- 3) тербуталин;
- 4) астмопент;
- 5) кленбутирол.

51. К селективным β_2 -адреномиметикам короткого действия относятся:

- 1) сальметерол;
- 2) салбутамол;
- 3) фенотерол;
- 4) формотерол;
- 5) кленбутирол.

52. К селективным β_2 -адреномиметикам длительного действия относятся:

- 1) сальметерол;
- 2) салбутамол;
- 3) фенотерол;
- 4) формотерол;
- 5) кленбутирол.

53. К м-холиноблокаторам, используемым для лечения синдрома бронхиальной обструкции, относятся:

- 1) атропина сульфат;
- 2) тровентол;
- 3) формотерол;
- 4) салбутамол;
- 5) атровент.

54. Для профилактики приступов бронхиальной астмы используются:

- 1) блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов;
- 2) ингаляционные глюкокортикоиды;
- 3) седативные лекарственные средства;
- 4) пролонгированные β_2 -адреномиметики;
- 5) антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

55. К препаратам, ингибирующим активность фосфодиэстеразы, относятся:

- 1) адреналин;
- 2) эфедрин;
- 3) эуфиллин;
- 4) допамин;
- 5) аминофиллин.

56. При одновременном назначении повышает концентрацию теофиллина в крови:

- 1) ципрофлоксацин;
- 2) пенициллины;
- 3) цефтриаксон;
- 4) аминогликозиды;
- 5) рифампицин.

57. При одновременном назначении снижает концентрацию теофиллина в крови:

- 1) ципрофлоксацин;
- 2) пенициллины;
- 3) цефтриаксон;
- 4) аминогликозиды;
- 5) рифампицин.

58. β_1 -адренорецепторы расположены преимущественно:

- 1) в гладкой мускулатуре дыхательных путей;
- 2) сердце;

- 3) печени;
- 4) скелетных мышцах;
- 5) гладкой мускулатуре сосудов.

59. β_2 -адренорецепторы расположены преимущественно:

- 1) в гладкой мускулатуре дыхательных путей;
- 2) скелетных мышцах;
- 3) сердце;
- 4) гладкой мускулатуре сосудов;
- 5) тромбоцитах.

60. К фармакологическим эффектам теофиллина относятся:

- 1) улучшение бронхиальной проходимости вследствие устранения бронхоспазма;
- 2) слабое диуретическое действие;
- 3) увеличение частоты и силы сердечных сокращений;
- 4) снижение давления в малом круге кровообращения;
- 5) возбуждение дыхательного центра.

61. К теофиллинам пролонгированного действия относятся:

- 1) эуфиллин;
- 2) теодур;
- 3) теопек;
- 4) теофедрин;
- 5) эуфилонг.

62. Среднетерапевтическая доза теофиллина составляет:

- 1) 3 мг/кг;
- 2) 4–6 мг/кг;
- 3) 8–10 мг/кг;
- 4) 10–15 мг/кг;
- 5) 20–30 мг/кг.

63. К стабилизаторам мембран тучных клеток относятся:

- 1) кромогликат натрия;
- 2) дексаметазон;
- 3) монтелукаст;
- 4) недокромил натрия;
- 5) кетотифен.

64. Мембраностабилизатором для приема внутрь является:

- 1) кромогликат натрия;
- 2) дексаметазон;
- 3) монтелукаст;
- 4) недокромил натрия;
- 5) кетотифен.

65. Фармакологическое действие бромгексина начинает проявляться через:

- 1) 30 мин;
- 2) 24–48 ч;

- 3) 12 ч;
- 4) 3 недели.

66. К отхаркивающим средствам рефлекторного действия относятся:

- 1) бромгексин;
- 2) тимьян;
- 3) термопсис;
- 4) хвощ полевой;
- 5) карбоцистеин.

67. К противокашлевым препаратам центрального действия относятся:

- 1) либексин;
- 2) амброксол;
- 3) бутамират;
- 4) ацетилцистеин;
- 5) декстрометорфан.

68. К противокашлевым препаратам периферического действия относятся:

- 1) либексин;
- 2) амброксол;
- 3) бутамират;
- 4) ацетилцистеин;
- 5) декстрометорфан.

69. К муколитикам относятся:

- 1) ацетилцистеин;
- 2) амброксол;
- 3) бромгексин;
- 4) бутамират;
- 5) гвайфенизин;
- 6) карбоцистеин.

70. Антидотом при отравлении парацетамолом является:

- 1) амброксол;
- 2) бутамират;
- 3) ацетилцистеин;
- 4) декстрометорфан;
- 5) либексин.

71. Специфическим препаратом для лечения легочной формы муковисцидоза является:

- 1) амброксол;
- 2) бутамират;
- 3) ацетилцистеин;
- 4) декстрометорфан;
- 5) пульмозим.

72. Наиболее выражено седативное действие у следующих H₁-гистаминоблокаторов:

- 1) диазолина;
- 2) димедрола;
- 3) пипольфена;
- 4) фенкарола;
- 5) супрастина.

73. Атропиноподобным действием обладают следующие H₁-гистаминоблокаторы:

- 1) супрастин;
- 2) димедрол;
- 3) фенкарол;
- 4) пипольфен;
- 5) клемастин;
- 6) кларитин.

74. К H₁-гистаминоблокаторам II поколения относятся:

- 1) клемастин;
- 2) лоратадин;
- 3) дезлоратадин;
- 4) цетиризин;
- 5) фенистил;
- 6) левоцетиризин.

75. К H₁-гистаминоблокаторам II поколения (активным метаболитам) относятся:

- 1) клемастин;
- 2) лоратадин;
- 3) дезлоратадин;
- 4) цетиризин;
- 5) фенистил;
- 6) левоцетиризин.

76. Для специфического лечения энтеробиоза применяются:

- 1) пирантел;
- 2) мебендазол;
- 3) альбендазол;
- 4) медамин;
- 5) все вышеперечисленные препараты.

77. Противопоказаниями к применению пирантела у детей являются:

- 1) эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта;
- 2) болезни почек;
- 3) болезни печени;
- 4) заболевания ЦНС.

78. Курс лечения энтеробиоза пирантелом заключается:

- 1) в однократном приеме в дозе 10 мг/кг;

- 2) трехдневном приеме в дозе 10 мг/кг;
- 3) одновременном приеме слабительных ЛС;
- 4) соблюдении специальной диеты с ограничением жирной пищи;
- 5) соблюдении постельного режима;
- 6) одновременном лечении всех членов семьи.

79. Препаратом выбора для лечения токсоплазмоза является:

- 1) метронидазол;
- 2) спирамицин;
- 3) хлоридин;
- 4) клиндамицин;
- 5) ко-тримоксазол.

80. Нестероидные противовоспалительные препараты обладают следующими эффектами:

- 1) иммунодепрессивным;
- 2) болеутоляющим;
- 3) иммуностимулирующим;
- 4) жаропонижающим;
- 5) противовоспалительным.

81. Противовоспалительное действие НПВС обусловлено:

- 1) уменьшением проницаемости капилляров;
- 2) торможением процессов окислительного фосфорилирования и выработки макроэргических фосфатов (АТФ);
- 3) блокадой циклооксигеназы (ЦОГ);
- 4) стабилизацией лизосомальных мембран;
- 5) модификацией субстрата воспаления.

82. Анальгезирующий эффект наиболее выражен:

- 1) у кетопрофена;
- 2) индометацина;
- 3) мефенамовой кислоты;
- 4) кеторолака;
- 5) парацетамола.

83. К НПВС со слабой противовоспалительной активностью относятся:

- 1) аспирин;
- 2) мефенамовая кислота;
- 3) диклофенак натрия;
- 4) кеторолак;
- 5) парацетамол.

84. Сердечные гликозиды обладают следующими фармакологическими эффектами:

- 1) положительным инотропным;
- 2) отрицательным хронотропным (уменьшение ЧСС);
- 3) положительным хронотропным;

- 4) отрицательным дромотропным;
- 5) положительным дромотропным;
- 6) положительным батмотропным.

85. Применение сердечных гликозидов противопоказано:

- 1) при наджелудочковой форме пароксизмальной тахикардии;
- 2) желудочковой форме пароксизмальной тахикардии;
- 3) синдроме Вольф–Паркинсона–Уайта;
- 4) сердечной недостаточности;
- 5) АВ-блокаде III степени.

86. Назовите сердечный гликозид, биотрансформация которого происходит в печени:

- 1) строфантин;
- 2) коргликон;
- 3) дигитоксин;
- 4) дигоксин;
- 5) целанид.

87. Доза насыщения дигоксином для детей в возрасте до 2 лет составляет:

- 1) 0,05 мг/кг;
- 2) 0,01–0,02 мг/кг;
- 3) 1–2 мг/кг;
- 4) 5–8 мг/кг.

88. Поддерживающая доза для дигоксина по отношению к дозе насыщения составляет:

- 1) 1/10;
- 2) 1/8;
- 3) 1/5;
- 4) 1/2;
- 5) 1/4.

89. Признаки передозировки сердечных гликозидов:

- 1) диспептические явления;
- 2) диплопия, желто-зеленые галлюцинации;
- 3) брадикардия;
- 4) тахикардия;
- 5) судорожный синдром;
- 6) АВ-блокады.

90. К негликозидным инотропным стимуляторам относятся:

- 1) бисопролол;
- 2) адреналин;
- 3) эноксимон;
- 4) анаприлин;
- 5) допамин.

91. Допамин с кардиотонической целью вводится в дозе:

- 1) 1 мкг/кг · мин;
- 2) 2 мкг/кг · мин;
- 3) 5 мкг/кг · мин;
- 4) 10 мкг/кг · мин;
- 5) 0,5 мкг/кг · мин.

92. Допамин, введенный в дозе 2 мкг/кг · мин:

- 1) обладает кардиотоническим действием;
- 2) мочегонным эффектом;
- 3) антидиуретическим эффектом;
- 4) антигипертензивным действием;
- 5) снижает агрегацию тромбоцитов.

93. К периферическим вазодилаторам прямого действия относятся:

- 1) нитропруссид натрия;
- 2) молсидомин;
- 3) фентоламин;
- 4) каптоприл;
- 5) нитроглицерин;
- 6) верапамил.

94. К периферическим вазодилаторам – антагонистам кальция относятся:

- 1) молсидомин;
- 2) нифедипин;
- 3) каптоприл;
- 4) нитроглицерин;
- 5) коринфар;
- 6) верапамил.

95. К периферическим вазодилаторам – блокаторам АПФ относятся:

- 1) молсидомин;
- 2) фентоламин;
- 3) каптоприл;
- 4) эналаприл;
- 5) коринфар;
- 6) лизиноприл.

96. Механизм действия каптоприла заключается:

- 1) в изменении мембранного потенциала миокардиоцита;
- 2) непосредственном воздействии на гладкую мускулатуру венул и артериол;
- 3) ингибировании ангиотензинконвертирующего фермента (АКФ);
- 4) блокаде α_1 -адренорецепторов.

97. Среднетерапевтическая доза каптоприла равна:

- 1) 1–2 мг/кг;

- 2) 0,5–1 мг/кг;
- 3) 3–5 мг/кг;
- 4) 8–10 мг/кг.

98. К салуретикам тиазидного ряда относятся:

- 1) индапамид;
- 2) гипотиазид;
- 3) фуросемид;
- 4) урегит;
- 5) триамтерен;
- 6) дихлортиазид.

99. К «петлевым» салуретикам относятся:

- 1) гипотиазид;
- 2) фуросемид;
- 3) урегит;
- 4) лазикс;
- 5) триамтерен.

100. К салуретикам – ингибиторам карбоангидразы относятся:

- 1) фонурит;
- 2) диакарб;
- 3) гипотиазид;
- 4) фуросемид;
- 5) урегит;
- 6) триамтерен.

101. Назовите калийсберегающие диуретики:

- 1) лазикс;
- 2) фонурит;
- 3) триамтерен;
- 4) спиронолактон;
- 5) триампур;
- 6) сормантол.

102. Клинический эффект при приеме верошпирона наблюдается через:

- 1) 15 мин;
- 2) 60 мин;
- 3) 24 ч;
- 4) 3–4 дня;
- 5) 7 дней.

103. Осмодиуретики применяются:

- 1) при отеках почечного генеза (при сохраненной функции почек);
- 2) отеках почечного генеза на фоне ХПН;
- 3) отеках на фоне патологии сердечно-сосудистой системы;
- 4) отеке мозга.

104. Назовите препараты, обладающие репаративными свойствами:

- 1) актовегин;
- 2) метилурацил;
- 3) рабепразол;
- 4) диавитол;
- 5) гастрोцепин.

105. Препаратами выбора при хроническом гастрите, ассоциированном с *H. pylori*, являются:

- 1) де-нол;
- 2) ибупрофен;
- 3) кларитромицин;
- 4) венгер;
- 5) азитромицин;
- 6) амоксициллин.

106. Выберите комбинированные антациды:

- 1) оксид магния;
- 2) венгер;
- 3) викалин;
- 4) маалокс;
- 5) викаир;
- 6) альмагель.

107. К растительным холеретикам относятся:

- 1) хологон;
- 2) циквалон;
- 3) холосас;
- 4) фламин;
- 5) флакумин;
- 6) дехолин.

108. Назовите антисекреторные препараты:

- 1) антациды;
- 2) репаратанты;
- 3) H_2 -гистаминоблокаторы;
- 4) цитопротекторы;
- 5) ингибиторы H^+/K^+ – АТФ-азы;
- 6) антихолинергические средства.

109. Механизм действия гастрोцепина следующий:

- 1) блокада «протонового» насоса;
- 2) блокада H_2 -гистаминовых рецепторов;
- 3) образование защитной пленки над язвенным дефектом;
- 4) блокада м-холинорецепторов;
- 5) ускорение регенерации слизистой желудка.

110. К ингибиторам H^+/K^+ – АТФ-азы относятся:

- 1) омепразол;

- 2) фамотидин;
- 3) гастроцепин;
- 4) рабепразол;
- 5) пантопразол;
- 6) дезомепразол.

111. Фамотидин – это:

- 1) цитопротектор;
- 2) репарат;
- 3) H₂-гистаминоблокатор II поколения;
- 4) H₂-гистаминоблокатор III поколения;
- 5) антацид.

112. Назовите средства, влияющие на тонус и двигательную активность желудочно-кишечного тракта (прокинетики):

- 1) метоклопрамид;
- 2) мебеверин;
- 3) гастроцепин;
- 4) домперидон;
- 5) тримебутин.

113. К истинным холеретикам относятся:

- 1) хологон;
- 2) циквалон;
- 3) оксафенамид;
- 4) фламин;
- 5) дехолин.

114. К синтетическим холеретикам относятся:

- 1) хологон;
- 2) одестон;
- 3) циквалон;
- 4) оксафенамид;
- 5) фламин.

115. Какие из желчегонных препаратов относятся к холекинетикам?

- 1) аллохол;
- 2) сульфат магния;
- 3) сорбит;
- 4) никодин.

116. Назовите ферментные препараты, содержащие исключительно панкреатические энзимы:

- 1) панкреатин;
- 2) креон;
- 3) панзинорм-форте;
- 4) фестал;
- 5) мезим-форте;
- 6) энзистал.

117. Назовите ферментные препараты, содержащие панкреатин, желчь и гемицеллюлозу:

- 1) абомин;
- 2) креон;
- 3) панзинорм-форте;
- 4) дигестал;
- 5) фестал;
- 6) мезим-форте.

118. Максимальное количество витамина В₁ содержится:

- 1) в молочных продуктах;
- 2) хлебе грубого помола;
- 3) рыбе;
- 4) свежих овощах;
- 5) дрожжах;
- 6) ягодах.

119. Максимальное количество витамина С содержится:

- 1) в молочных продуктах;
- 2) ягодах;
- 3) овощах;
- 4) рыбе;
- 5) яйцах.

120. Максимальное количество витамина D содержится:

- 1) в цитрусовых;
- 2) печени рыбы;
- 3) мясе;
- 4) яйцах;
- 5) ягодах;
- 6) молочных продуктах.

121. Признаки гиповитаминоза В₁ (бери-бери):

- 1) сердечная недостаточность;
- 2) дерматит;
- 3) анемия;
- 4) поражение периферических нервов;
- 5) судорожный синдром;
- 6) истощение.

122. Признаки гиповитаминоза РР (*pellagra preventio*):

- 1) нарушение со стороны ЦНС (депрессия, психоз);
- 2) анемия;
- 3) диарея;
- 4) сердечная недостаточность;
- 5) запоры;
- 6) дерматит.

123. Признаки гиповитаминоза А:

- 1) гемералопия (ночная слепота);
- 2) сухость волос и кожи;

- 3) геморрагический синдром;
- 4) задержка роста у детей;
- 5) отечный синдром;
- 6) частые простудные заболевания.

124. К низкомолекулярным гепаринам (НМГ) относятся:

- 1) варфарин;
- 2) фраксипарин;
- 3) клексан;
- 4) неодикумарин;
- 5) фрагмин.

125. Суточная средняя терапевтическая доза курантила составляет:

- 1) 10–15 мг/кг;
- 2) 0,5–1 мг/кг;
- 3) 8–10 мг/кг;
- 4) 2–5 мг/кг;
- 5) 0,05–0,1 мг/кг.

126. Суточная средняя терапевтическая доза гепарина составляет:

- 1) 5–10 ЕД/кг;
- 2) 50–100 ЕД/кг;
- 3) 200–300 ЕД/кг;
- 4) 1000–1500 ЕД/кг;
- 5) 500–1000 ЕД/кг.

127. Дефицит магния в организме проявляется:

- 1) повышенной свертываемостью крови;
- 2) анемией;
- 3) аритмиями;
- 4) отечным синдромом;
- 5) судорожным синдромом;
- 6) диспептическими расстройствами.

128. Признаки цинкдефицитного состояния в организме ребенка:

- 1) анемический синдром;
- 2) дерматит, выпадение волос;
- 3) геморрагический синдром;
- 4) задержка роста и полового развития;
- 5) гипогевзия, гипоосмия;
- 6) диспептические расстройства.

129. Суточная потребность детей в витамине D составляет:

- 1) 1000–1200 МЕ;
- 2) 1500–2000 МЕ;
- 3) 400–500 МЕ;
- 4) 100–200 МЕ;
- 5) 50–100 МЕ.

ПРИЛОЖЕНИЯ

1. Карта анализа фармакотерапии курируемого больного

Ф.И.О. больного _____ возраст _____ пол _____

Анамнез болезни (кратко) _____

Анамнез жизни _____

Лекарственный анамнез (переносимость ЛС, характер побочных явлений) _____

Клинический диагноз:
основной _____

осложнения _____

сопутствующий _____

II. План лечения

III. Фармакодинамическая характеристика применяемых ЛС (2–3 базисных препарата)

Название ЛС, его групповая принадлежность	Фармакодинамика: механизм действия, ожидаемые лечебные эффекты, их длительность, время начала и максимальной выраженности	Лечебные эффекты, наблюдаемые у курируемого больного, их клиническое и лабораторно-функциональное выражение

IV. Фармакокинетическая характеристика применяемых ЛС:

Название ЛС	Абсорбция, %	Связь с белками плазмы	T 1/2	C _{тер.} , мг/л	C _{токс.} , мг/л

V. Режим применения ЛС

(возможные пути введения, суточные дозы, кратность введения, связь с приемом пищи, скорость введения)

VI. Клинико-лабораторные оценки эффекта фармакотерапии

Название ЛС	Методы контроля эффектов

VII. Клинико-лабораторные критерии безопасности фармакотерапии

Название ЛС	Нежелательные эффекты	Критерии контроля безопасности

VIII. Особенности взаимодействия применяемых ЛС

ЛС	А	Б	В	Г
А	x			
Б		x		

Условные обозначения:

«+» – синергизм

«x» – антагонизм

«±» – индифферентное сочетание

«?» – не знаю

IX. Общее заключение об эффективности и безопасности фармакотерапии курируемого больного. Предложения по оптимизации лечения

Подпись студента _____

2. Основные материалы к практическим занятиям

Таблица 1. Дозирование по поверхности тела у детей

Масса тела, кг	Площадь, м ²	Процент дозы взрослого
3,5	0,22	13
7	0,35	20
10	0,45	30
15	0,65	40
20	0,80	45
25	0,95	55
30	1,05	65
40	1,24	75
50	1,50	90
70	1,70	100

Определение объема поверхности тела

Формулы Дюбуа:

$$S (m^2) = 0,007184 \times \text{м.т. (кг)}^{0,425} \times \text{длину (см)}^{0,725};$$

$$S (m^2) = \frac{\text{м.т. (кг)}^{0,425} \times \text{длину (см)}^{0,725}}{139,2}.$$

Классификация бактериальных возбудителей (по Bodey с соавт., 1991)

Грамположительные кокки

<i>Staphylococcus</i>	<i>S.aureus</i> <i>S.epidermidis</i> <i>S.saprophyticus</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>S.pyogenes</i> (serogroup A) <i>S.agalactiae</i> (serogroup B) <i>S.pneumoniae</i> <i>S.salivarius</i> <i>S.sanguis</i> <i>S.mutans</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>E.faecalis</i> (serogroup D) <i>E.faecium</i> (serogroup D)
<i>Aerococcus</i>	<i>A.viridans</i>
<i>Peptococcus</i> (анаэробы)	<i>P.niger</i>

Peptostreptococcus *P.anaerollus*
(анаэробы) *P.asaccharolyticus*

Грамотрицательные кокки

Neisseria *N.meningitidis*
 N.gonorrhoeae
Moraxella *M.catarrhalis*
 M.lacunata
Acinetobacter *A.calcoeceticus*
Kingella *K.kingae*
Veillonella *V.parvula*
(анаэробы)

Грамотрицательные анаэробы факультативные

Escherichia *E.coli*
Citrobacter *C.freundii*
 C.diversus
Salmonella *S.typhi*
 S.paratyphi A, B, C
 S.enteritidis
 S.typhimurium
Shigella *S.dysenteriae*
 S.flexneri
 S.boydii
 S.sonnei
Klebsiella *K.pneumoniae*
 K.oxytoca
 K.ozaenae
Enterobacter *E. cloacae*
 E.agglomerans
 E.aerogenes
Serratia *S.marcescens*
Proteus *P.vulgaris*
 P.mirabilis
Morganella *M.morganii*
Providencia *P.rettgeri*
 P.alcalifaciens
Hafnia *H.alvei*
Erwinia *E.herbicola*
Edwardsiella *E.tarda*
Yersinia *Y.pestis*
 Y.pseudotuberculosis
 Y.enterocolitica
Vibrio *V.cholerae*
Aeromonas *A.hydrophila*
Pasteurella *P.multocida*
Haemophilus *H.influenzae*
 H.parainfluenzae
 H.ducreyi

<i>Gardnerella</i>	<i>G.vaginalis</i>
<i>Streptobacillus</i>	<i>S.moniliformis</i>
<i>Campylobacter</i>	<i>C.fetus</i>
	<i>C.jejuni</i>
	<i>C.coli</i>
<i>Helicobacter</i>	<i>H. pylori</i>

Грамотрицательные аэробы

<i>Pseudomonas</i>	<i>P.aeruginosa</i>
	<i>P.fluorescens</i>
<i>Xanthomonas</i>	<i>X.maltophilia</i>
<i>Legionella</i>	<i>L.pneumophila</i>
	<i>L.micdadei</i>
<i>Brucella</i>	<i>B.melitensis</i>
	<i>B. abortus</i>
<i>Bordetella</i>	<i>B. pertussis</i>
	<i>B.bronchiseptica</i>
<i>Francisella</i>	<i>F.tularensis</i>

Грамотрицательные анаэробы

<i>Bacteroides</i>	<i>B.fragilis</i>
	<i>B.oralis</i>
	<i>B.melaninogenicus</i>
<i>Fusobacterium</i>	<i>F.nucleatum</i>
	<i>F.varium</i>
<i>Leptotrichia</i>	<i>L.buccalis</i>

Грамположительные спорообразующие анаэробы

<i>Bacillus</i>	<i>B.subtilis</i>
(аэробы)	<i>B.anthraxis</i>
	<i>B.cereus</i>
<i>Clostridium</i>	<i>C.botulinum</i>
(анаэробы)	<i>C.tetani</i>
	<i>C.perfringens</i>
	<i>C. ramosum</i>
	<i>C. novyi</i>
	<i>C.septicum</i>
	<i>C.difficile</i>

Грамположительные неспорообразующие бактерии

<i>Listeria</i>	<i>L.monocytogenes</i>
<i>Erysipelothrix</i>	<i>E.rhusiopathiae</i>
<i>Corynebacterium</i>	<i>C.diphtheriae</i>
	<i>C.pseudotuberculosis</i>
<i>Propionibacterium</i>	<i>P. acnes</i>
(анаэробы)	

Актиномицеты и близкие к ним микроорганизмы

<i>Nocardia</i>	<i>N.asteroides</i> <i>N.brasiliensis</i>
<i>Actinomyces</i> (анаэробы)	<i>A.Israelii</i>
<i>Bifidobacterium</i> (анаэробы)	<i>B.bifidum</i> <i>B.dentium</i>
<i>Mycobacterium</i>	<i>M. tuberculosis</i> <i>M.bovis</i> <i>M.avium-intracellulare</i> <i>M.leprae</i>

Спирохеты

<i>Treponema</i>	<i>T.pallidum</i> <i>T.vincentii</i>
<i>Borrelia</i>	<i>B.recurrentis</i> <i>B.burgdorferi</i>
<i>Leptospira</i>	<i>L.interrogans</i>

Облигатные внутриклеточные паразиты

<i>Rickettsia</i>	<i>R.provazekii</i> <i>R.typhi</i>
<i>Coxiella</i>	<i>C.burnetti</i>
<i>Chlamydia</i>	<i>C.trachomatis</i> <i>C.pittaci</i> <i>C.pneumoniae</i>

Плеоморфные бесклеточные микроорганизмы

<i>Mycoplasma</i>	<i>M.pneumoniae</i> <i>M.hominis</i>
<i>Ureaplasma</i>	<i>U.urealyticum</i>

Таблица 2. Наиболее значимые возбудители внебольничных инфекций дыхательных путей

Тонзилло-фарингит	Острый средний отит	Синусит	Пневмония
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> , реже – <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i>

Таблица 3. Дозирование антибактериальных препаратов у детей

МНН	Торговое название	Суточные дозы, пути и кратность введения
Пенициллины		
<i>Бензилпенициллина натриевая соль</i>		В/м, в/в 100 000 Ед/кг · сут в 4–6 приемов
<i>Феноксиметилпенициллин</i>	<i>Оспен</i> <i>V-пенициллин</i>	25–50 мг/кг в 4 введения, внутрь за 1 ч до еды
Полусинтетические пенициллины		
<i>Амоксициллин</i>	<i>Амоксикар</i> <i>Флемоксин-солютаб</i> <i>Оспамокс, амосин</i>	25–50 мг/кг в 3 введения внутрь независимо от приема пищи
<i>Оксациллин</i> <i>Клоксациллин</i>	<i>Простафлин</i>	В/м, в/в 50–100 мг/кг · сут в 3 приема
<i>Азлоциллин</i> <i>Пиперациллин</i>	<i>Секурופן</i> <i>Пипрацил</i>	В/м, в/в 100–200 мг · кг/сут в 3 приема
Ингибиторзащищенные пенициллины		
<i>Амоксициллина клавуланат</i>	<i>Аугментин</i> <i>Амоксиклав</i> <i>Амоксикомб</i> <i>Флемоклав-солютаб</i> <i>Амклав</i> <i>Ратиклав</i>	Внутрь 30–40 мг/кг · сут в 2–3 приема в/в – 30 мг/кг · сут по <i>амоксициллину</i>
<i>Ампициллина сульбактам</i>	<i>Сультасин</i> <i>Амписульбин</i> <i>Уназин</i>	В/м, в/в, внутрь 100 мг/кг · сут. в 3 приема по <i>ампициллину</i>
<i>Тикарициллина клавуланат</i>	<i>Тиментин</i>	В/в 200–300 мг/кг · сут в 4–6 приемов по <i>тикарициллину</i>
<i>Пиперациллина тазобактам</i>	<i>Тазоцин</i>	В/в 300–450 мг/сут детям старше 12 лет
Цефалоспорины I поколения		
<i>Цефазолин</i>	<i>Кефзол</i> <i>Цефамезин</i>	В/м, в/в 100 мг/ кг · сут в 3 введения
<i>Цефалексин</i>	<i>Оспексин</i> <i>Споридекс</i>	Внутрь 25–50 мг/кг · сут в 3 приема за 1 ч до еды

МНН	Торговое название	Суточные дозы, пути и кратность введения
Цефалоспорины II поколения		
<i>Цефуроксим натрия</i>	<i>Зинацеф Аксетин</i>	В/м, в/в 50–100 мг/кг · сут в 2 введения
<i>Цефуроксим аксетил</i>	<i>Зиннат</i>	Внутрь 40–100 мг/кг · сут в 2 введения после еды
<i>Цефаклор</i>	<i>Цеклор Верцеф Тарацеф</i>	Внутрь 20–40 мг/кг · сут в 3 приема
Цефалоспорины III поколения		
<i>Цефотаксим</i>	<i>Клафоран Цефосин Валоран</i>	В/м, в/в 50–100 мг/кг · сут в 3 введения
<i>Цефтриаксон</i>	<i>Роцефин Лендацин Биотраксон Медаксон Офрамакс</i>	В/м, в/в 50–100 мг/кг · сут в 1–2 введения, максимальная доза – 3 г/сут
<i>Цефтазидим</i>	<i>Фортум Фортадин Вицеф</i>	В/м, в/в 100–200 мг/кг · сут в 2–3 введения
<i>Цефоперазон</i>	<i>Дардум Цефобид Медоцеф</i>	В/м, в/в 100–200 мг/кг · сут в 2–3 введения
<i>Цефоперазона сульбактам</i>	<i>Стизон Сульперазон Сульцеф</i>	В/в 100 мг/кг · сут в 2 введения по <i>цефоперазону</i>
<i>Цефтибутен</i>	<i>Цедекс</i>	Внутрь 9 мг/кг · сут в 2 приема, мак- симальная доза – 400 мг/сут.
<i>Цефиксим</i>	<i>Супракс Цефспан</i>	Внутрь 8 мг/кг · сут в 1 прием
Цефалоспорины IV поколения		
<i>Цефетим</i>	<i>Максипин</i>	В/м, в/в 100 мг/кг · сут в 2–3 введения

МНН	Торговое название	Суточные дозы, пути и кратность введения
Карбапенемы		
<i>Имипенем/циластатин</i>	<i>Тиенам Цилапенем</i>	В/в при массе тела < 40 кг – 15–25 мг/кг каждые 6 ч; > 40 кг – не более 2 г/сут
<i>Меропенем</i>	<i>Меронем Тивомер Паинем</i>	В/в старше 3 месяцев – 10–20 мг/кг каждые 8 ч; при менингите, муковисцидозе – 40 мг/кг каждые 8 ч (не более 6 г/сут)
<i>Эртапенем</i>	<i>Инваз</i>	В/в, в/м старше 3 месяцев 15 мг/кг · сут (не более 1,0 г/сут) в 2 введения
Монобактамы		
<i>Азтреонам</i>	<i>Азактам</i>	В/м, в/в 100–200 мг/кг · сут в 3 введения
Гликопептиды		
<i>Ванкомицин</i>	<i>Ванкотим Ванкоцин Эдицин</i>	В/в 40–60 мг/кг в 4 введения
<i>Тейкопланин</i>	<i>Таргоцид</i>	Первые 3 дозы 10 мг/кг каждые 12 ч, затем 6–8 мг/кг · сут в/в капельно
Хинолоны		
<i>Налидиксовая кислота</i>	<i>Неграм Невиграмон</i>	Внутрь с 3 мес. 50 мг/кг · сут в 4 приема
<i>Пипемидовая кислота</i>	<i>Пимидель Палин</i>	Внутрь с 1 года 15 мг/кг · сут в 2 приема
<i>Ципрофлоксацин</i>	<i>Ципран Ципрокс Ципробай Ципро Иниципро</i>	Внутрь 10 мг/кг · сут, в/в – 7,5 мг/кг · сут в 3 приема старше 12 лет, по жизненным показаниям – с периода новорожденности
<i>Офлоксацин</i>	<i>Офломакс Заноцин</i>	Внутрь 7,5 мг/кг · сут, в/в – 5 мг/кг · сут в 2–3 приема
Аминогликозиды		
<i>Амикацин</i>	<i>Амицил Орлобин</i>	В/в, в/м 10–15 мг/кг · сут в 2 введения

МНН	Торговое название	Суточные дозы, пути и кратность введения
<i>Нетилмицин</i>	<i>Нетромицин</i>	В/м, в/в 5–7,5 мг/кг · сут в 1–2 введения
<i>Тобрамицин</i>	<i>Бруламицин</i> <i>Тобрекс</i>	В/м, в/в 5 мг/кг · сут в 2 введения
Макролиды		
<i>Эритромицин</i>	<i>Синэрит</i> <i>Эрмицед</i>	В/в, внутрь 20–40 мг/кг · сут в 3–4 приема после еды
<i>Джозамицин</i>	<i>Вильпрафен</i>	Внутрь 40–50 мг/кг · сут в 3 приема после еды
<i>Мидекамицин</i>	<i>Макропен</i> <i>Фармапен</i>	Внутрь 40–50 мг/кг · сут в 3 приема после еды
<i>Рокситромицин</i>	<i>Рулид</i> <i>Роксигексал</i> <i>Роксibel</i>	Внутрь 6–8 мг/кг в 2 приема за 15 мин до еды
<i>Кларитромицин</i>	<i>Кларикар</i> <i>Фромилид</i> <i>Лекоклар</i>	Внутрь 10–15 мг/кг · сут в 2 приема независимо от еды
<i>Азитромицин</i>	<i>Сумамед</i> <i>Сумалек</i> <i>Азиклар</i>	Внутрь 10 мг/кг · сут в 1 прием – 5 дней
<i>Спирамицин</i>	<i>Ровамицин</i> <i>Дорамицин</i>	Внутрь 150 000 ЕД/кг в 2 приема независимо от еды, с 12 лет – в/в
Линкозамиды		
<i>Линкомицин</i>	<i>Нелорен</i> <i>Медоглицин</i>	Внутрь 30–60 мг/кг · сут в 3 приема за 1 ч до еды, в/в, в/м 10–20 мг/кг · сут в 2 введения
<i>Клиндамицин</i>	<i>Далацин Ц</i> <i>Клиндафер</i>	Внутрь 10–25 мг/кг · сут (не более 2 г/сут) 3 раза, в/в – 30 мг/кг · сут (не более 3 г/сут) в 3 введения
Нитроимидазолы		
<i>Метронидазол</i>	<i>Трихопол</i> <i>Метрагил</i> <i>Флагил</i> <i>Клион</i>	Внутрь, в/в 10–15 мг/кг · сут в 3 введения

МНН	Торговое название	Суточные дозы, пути и кратность введения
<i>Ниморазол</i>	<i>Наксоджин</i>	Внутрь 15–20 мг/кг · сут в 2 приема (детям старше 3 лет)
<i>Орнидазол</i>	<i>Орнизол</i> <i>Тиберал</i>	Внутрь 25–40 мг/кг · сут в 1–2 приема
<i>Тиридазол</i>	<i>Фазижин</i> <i>Тириба</i>	Внутрь 50–60 мг/кг · сут в 1 прием
Нитрофураны		
<i>Нитрофурантоин</i>	<i>Фурадонин</i>	5–7 мг/кг · сут в 3–4 приема после еды
<i>Фуразолидон</i>	–	5–7 мг/кг · сут в 3–4 приема после еды
<i>Фуразидин</i>	<i>Фурагин</i>	5–7 мг/кг · сут в 2–3 приема после еды
<i>Нифуроксазид</i>	<i>Энтерофурил</i> <i>Диастат</i>	до 2,5 лет – 0,1 г каждые 8–12 ч; старше 2,5 лет – 0,2 г каждые 8 ч
<i>Нифуратель</i>	<i>Макмирор</i>	10–20 мг/кг · сут в 2 приема после еды
Противогрибковые препараты		
<i>Нистатин</i>	–	До 1 года – 100 000 МЕ, 1–5 лет – 250 000 МЕ, старше 5 лет – 500 000 МЕ/сут в 3 приема, таблетки не разжевывать
<i>Кетоконазол</i>	<i>Низорал</i>	Внутрь 4–8 мг/кг · сут, детям \geq 30 кг – 200 мг/сут
<i>Итраконазол</i>	<i>Орунгал</i> <i>Каназол</i>	Дети старше 3 лет – 10 мг/кг · сут 1 раз, до 3 лет – по жизненным показаниям
<i>Флюконазол</i>	<i>Дифлюкан</i> <i>Микосист</i> <i>Флюкостат</i>	При генерализованной инфекции – в/в 6–15 мг/кг, но не более 400 мг/сут, при кандидозе слизистых: внутрь в 1 прием в 1-й день 5–6 мг/кг, затем – 3 мг/кг
<i>Натамицин</i>	<i>Пимафуцин</i>	По 1 таблетке (100 мг) 2 раза в день

МНН	Торговое название	Суточные дозы, пути и кратность введения
Противовирусные препараты		
<i>Амиксин</i>	–	С 7 лет внутрь 60 мг/сут в 1, 2, 4, 6-й дни лечения
<i>Арбидол (арпетол)</i>	–	Внутрь 0,15–0,8 г/сут
<i>Валацикловир</i>	<i>Валтрекс</i>	Внутрь 0,5–1 г 2–3 раза в сутки
<i>Ганцикловир</i>	<i>Цимевен</i>	В/в 5–10 мг/кг · сут
<i>Занамивир</i>	<i>Реленза</i>	Ингаляции 10 мг 2 раза старше 5 лет
<i>Озелтамивир</i>	<i>Тамифлю Флустон</i>	Внутрь 2–4 мг/кг · сут
<i>Гриппферон</i>	–	В нос по 2–3 капли 3 раза
<i>Паливизумаб</i>	<i>Синагис</i>	В/м 15 мг/кг 1 раз в месяц в сезон РС-вирусной заболеваемости
<i>Римантадин</i>	<i>Альгирем Полирем</i>	Внутрь детям 3–7 лет 1,5 мг/кг · сут; 7–10 лет – 100 мг/сут; старше 10 лет – 150 мг/сут
<i>Фамцикловир</i>	<i>Фамвир</i>	Внутрь 0,25 г 3 раза в сутки (взрослые)
<i>Циклоферон</i>	–	Внутрь, в/м 10 мг/кг 1 раз в сутки

Таблица 4. **Терапия паразитарных заболеваний**

Инвазия	Препарат выбора	Альтернатива
Аскаридоз	<i>Пирантел</i> 10 мг/кг 1 день	<i>Альбендазол</i> 0,2 г 1 доза <i>Мебендазол</i> 0,025–0,1 г
Анкилостомоз	<i>Мебендазол</i> 0,2 г в сутки 3 дня	<i>Пирантел</i> 10 мг/кг 3 дня
Балантидиаз	<i>Метронидазол</i> 40 мг/кг · сут в 3 приема – 5 дней	
Описторхоз	<i>Празиквантел</i> 25 мг/кг 3 дозы	
Токсокароз	<i>Альбендазол</i> 10 мг/кг · сут 10–20 дней	<i>Мебендазол</i> 0,1–0,2 г 2 раза в день – 5 дней
Трихинеллез	<i>Альбендазол</i> 10 мг/кг · сут 10–20 дней	<i>Мебендазол</i> 0,6–1,2 г 3 дня, затем 1,2–1,5 г/сут – 10 дней

Инвазия	Препарат выбора	Альтернатива
Трихоцефалез	<i>Альбендазол</i> 10 мг/кг · сут 3 дня	<i>Мебендазол</i> 0,1–0,2 г в день – 3 дня
Цестодозы Цепни широкий, бычий, свиной	<i>Празиквантель</i> 5–10 мг/кг	<i>Никлозамид</i> 50 мг/кг единой дозой, через 2 ч слабительное
Карликовый цепень	<i>Празиквантель</i> 25 мг/кг	1–3 года – 0,2 г/сут, 4–11 лет – 0,4 г/сут – 3 дня
Энтеробиоз	<i>Пирантел</i> 10 мг/кг 2 дозы	<i>Альбендазол</i> 0,4 г или <i>мебендазол</i> 0,025–0,1 г 2 дозы с интервалом в 2 недели
Эхинококкоз	<i>Альбендазол</i> 10–20 мг/кг · сут в 2–3 приема – 1 месяц	<i>Мебендазол</i> 40–50 мг/кг · сут в 3 приема – 15–24 месяца

Таблица 5. Лекарственные средства с высоким риском неблагоприятного воздействия на плод

Лекарственные средства	Влияние на плод и новорожденного
<i> Кодеин </i>	Расщепление неба, волчья пасть, синдром отмены
<i> Дифенгидрамин </i>	Угнетение дыхания, синдром отмены
<i> Эфедрин </i>	Тахикардия
<i> Железа сульфат </i>	Врожденные аномалии, расстройства ЖКТ
<i> Индометацин </i>	Нарушение функций почек, некротизирующие энтероколиты
<i> Магния сульфат </i>	Гипотония, угнетение ЦНС и дыхания, судороги
<i> Парацетамол </i>	Поражение почек, врожденная катаракта
<i> Пиридоксин </i>	Судороги
<i> Салицилаты </i>	Петехии новорожденных, цефалогематомы, легочная гипертензия, сниженная масса тела, повышенная перинатальная смертность
<i> Витамин А </i>	Спонтанные аборт, гидроцефалия, поражения сердца
<i> Витамин D </i>	Надклапанный стеноз аорты, задержка психического развития
<i> Витамин К </i>	Желтуха, гематологические нарушения

**Таблица 6. Особенности клинического применения
антибактериальных препаратов при беременности и лактации**

Название	При беременности	Риск для плода	При лактации	Риск для ребенка
<i>Пенициллины</i>				
<i>Амоксициллин</i>	С осторожностью	Аномалий не выявлено	С осторожностью	Изменения кишечной микрофлоры, аллергия
<i>Амоксицилина клавулат</i>	С осторожностью	Аномалий не выявлено	С осторожностью	Изменения кишечной микрофлоры, аллергия
<i>Ампициллин</i>	С осторожностью	Аномалий не выявлено	С осторожностью	Изменения кишечной микрофлоры, кандидоз, диарея, аллергия
<i>Бензилпенициллин</i>	Да	В I триместре может повышать активность матки, увеличение спонтанных аборт	Да	Изменения кишечной микрофлоры, аллергия
<i>Оксацillin</i>	Да	Аномалий не выявлено	Да	Проникает в низких концентрациях
<i>Цефалоспорины I поколения</i>				
<i>Цефазолин</i>	Да	Проникает через плаценту особенно во II и III триместрах	Да	Изменения кишечной микрофлоры, аллергия
<i>Цефалексин</i>	Да	Проникает через плаценту. Нет данных о повреждающем действии	Да	Проникает в низких концентрациях
<i>Цефалотин</i>	Да	Проникает через плаценту. Нет данных о повреждающем действии	Да	Проникает в низких концентрациях

Название	При беременности	Риск для плода	При лактации	Риск для ребенка
Цефалоспорины II поколения				
<i>Цефлор</i>	Да	Риск отсутствует	Да	Проникает в грудное молоко, риск не обнаружен
<i>Цефамандол</i>	Да	Риск отсутствует	Да	Проникает в грудное молоко, риск не обнаружен
<i>Цефуроксим</i>	Да	Риск отсутствует	Да	Проникает в грудное молоко, риск не обнаружен
Цефалоспорины III поколения				
<i>Цефоперазон</i>	Да	Риск отсутствует	Да	Проникает в грудное молоко. Изменения кишечной микрофлоры, аллергизация
<i>Цефотаксим</i>	Да	В эксперименте вызывает патологические митозы в клетках плода, угнетает эритропоэз, фагоцитоз, продукцию антигенов. У человека отрицательное действие не выявлено	Да	Проникает в грудное молоко. Изменения кишечной микрофлоры, аллергизация
<i>Цефтазидим</i>	Да	Слабо проникает через плаценту. Риск отсутствует	Да	Проникает в грудное молоко. Риск отсутствует
<i>Цефтриаксон</i>	Да	Слабо проникает через плаценту. Риск отсутствует	Да	Проникает в грудное молоко. Риск отсутствует

Название	При беременности	Риск для плода	При лактации	Риск для ребенка
Цефалоспорины IV поколения				
<i>Цефепим</i>	Да	Применяют при тяжелых инфекциях во время беременности	Да	Проникает в грудное молоко. Риск отсутствует
Карбапенемы				
<i>Имипенем</i>	Да	Применяют при тяжелых инфекциях во время беременности	Да	Нет данных
<i>Меропенем</i>	С осторожностью	Применяют при угрожающих жизни матери инфекциях	Нет	Нет данных
Линкозамиды				
<i>Клиндамицин</i>	Нет	Проникает через плаценту. Используют для профилактики инфекций при кесаревом сечении	Нет	Проникает в грудное молоко. Изменения кишечной микрофлоры, аллергияция
<i>Линкомицин</i>	Нет	Нет данных	Нет	Синдром Грэя, влияние на костный мозг, микрофлору кишечника, возможна рвота, вздутие живота
Аминогликозиды				
<i>Амикацин</i>	Нет	Проникает через плаценту, высокие концентрации в почках и моче плода, может оказывать неблагоприятное действие на VIII пару черепных нервов, тугоухость	Да	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Ототоксическое действие отсутствует. Изменения кишечной микрофлоры, аллергияция

Название	При беременности	Риск для плода	При лактации	Риск для ребенка
<i>Гентамицин</i>	Нет	Возможно ототоксическое действие, особенно при сочетании с ванкомицином	С осторожностью	Изменения кишечной микрофлоры, аллергияция
<i>Канамицин</i>	Нет	Оказывает токсическое действие на VIII пару черепных нервов, тугоухость	С осторожностью	Изменения кишечной микрофлоры, аллергияция
<i>Стрептомицин</i>	С осторожностью	Оказывает токсическое действие на VIII пару черепных нервов, тугоухость	С осторожностью	Изменения кишечной микрофлоры, аллергияция
Макролиды				
<i>Азитромицин</i>	С осторожностью	Отрицательного действия не выявлено	С осторожностью	Нет данных
<i>Кларитромицин</i>	С осторожностью	В эксперименте в высоких дозах задерживает рост плода	С осторожностью	Проникает в грудное молоко
<i>Мидекамицин</i>	Да	Нет данных	Нет	Нет данных
<i>Рокситромицин</i>	Нет	Нет данных	Нет	Нет данных
<i>Эритромицин</i>	С осторожностью	Метаболиты обладают гепатотоксическим действием, особенно во II триместре	С осторожностью	Отрицательное действие на ребенка не выявлено
Монобактамы				
<i>Азтреонам</i>	С осторожностью	Нет данных	С осторожностью	Нет данных

**Таблица 7. Лекарственные средства,
с осторожностью применяемые при грудном вскармливании**

Лекарственные средства	Рекомендации
<i>Амантадин</i>	Возможно токсическое действие на новорожденного
<i>Амиодарон</i>	Теоретический риск высвобождения йодидов
Андрогены	Маскулинизация у девочек, преждевременное половое созревание у мальчиков. В больших дозах угнетают лактацию
Антигистаминные средства	Возможно развитие сонливости у новорожденных
Антидепрессанты трициклические	Возможно угнетение дыхания
<i>Атропин</i>	Возможно холиноблокирующее действие у новорожденного
<i>Ацетилсалициловая кислота</i>	Риск развития синдрома Рейе. При дефиците витамина К у новорожденного может спровоцировать тромбопению
<i>Витамин А</i>	Теоретический риск гипervитаминоза у новорожденного
<i>Витамин D</i>	Возможно развитие гиперкальциемии у новорожденного
Золота препараты	Кожная сыпь, идиосинкразия
<i>Индометацин</i>	Возможно развитие судорог у новорожденного
<i>Кальцитонин</i>	Угнетает лактацию у экспериментальных животных
<i>Клиндамицин</i>	Возможна диарея у новорожденного
<i>Ко-тримоксазол</i>	Ядерная желтуха, гемолитическая анемия при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
<i>Сульфасалазин</i>	Диарея, кожная сыпь, теоретический риск гемолитической анемии при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
<i>Тетрациклины</i>	Возможно влияние на окраску зубов
<i>Хлорамфеникол</i>	Угнетение костно-мозгового гемопоэза

Таблица 8. Состав некоторых отхаркивающих препаратов

Торговое название	Действующие начала
<i>Бронхипрет</i>	Экстракты корня первоцвета, тимьяна, плюща
<i>Бронхикум</i>	Экстракт корня первоцвета, экстракт тимьяна
<i>Геделикс</i>	Экстракт листьев плюща
<i>Глицирам</i>	Экстракт корней солодки
<i>Грудной эликсир</i>	Корень солодки, масло аниса, аммиак
<i>Доктор МОМ</i>	Солодка, алоэ, девясил, куркума, имбирь, паслен
<i>Колдрекс Бронхо</i>	Гвайфенизин
<i>Линкас</i>	Солодка, перец, фиалка, иссоп, алтей, альпиния, кордия, оносма, адхатода
<i>Мукалтин</i>	Корень алтея
<i>Пектуссин</i>	Мята, эвкалипт
<i>Пертуссин</i>	Багульник, чабрец, калия бромид
<i>Проспан</i>	Экстракт листьев плюща
<i>Стоптуссин фито</i>	Экстракт тимьяна, подорожника, мед
<i>Терпингидрат</i>	Продукт перегонки сосновой смолы
<i>Туссин</i>	Гвайфенизин

Таблица 9. Продукты, выделяемые тучными клетками при аллергических реакциях

Группы веществ	Срок выделения	Конкретные вещества	Эффекты
Амины	В пределах минуты	Гистамин, серотонин	Гистамин: расширение сосудов (эритема), повышение проницаемости сосудов (отек), зуд, бронхоспазм
Пептидогликаны	В пределах минуты	Гепарин, хондроитинсульфат	Местное расширение сосудов, повышение их проницаемости
Липидные метаболиты	В пределах минуты	Фактор активации тромбоцитов	Повышение проницаемости сосудов, отек, тромбозы, проявления поздней фазы реакции
Ферменты	В пределах минуты	Триптаза, химаза, пероксидаза, β-глюкуронидаза	Формирование кининов, вызывающих расширение сосудов, повышение проницаемости сосудов, боль

Группы веществ	Срок выделение	Конкретные вещества	Эффекты
Эйкозаноиды	10–45 мин	Лейкотриены С ₄ , В ₄ , D ₄ , простагландин D ₂ , тромбосан А ₂	Расширение сосудов, миграция лейкоцитов, геморрагии, спазм бронхов, гиперпродукция слизи, зуд (тромбосан), проявления поздней фазы реакции
Цитокины	2–12 ч	ИЛ-3, 4, 5, 6, 13, хемокин	Активация эндотелиальных клеток (ИЛ-4, хемокины). Хемотаксис эозинофилов (ИЛ-5), нейтрофилов (хемокины), базофилов. Активация мигрированных лейкоцитов. Развитие воспаления

Таблица 10. Лекарственные взаимодействия антигистаминных препаратов I поколения

Препараты	Анальгетики, седативные ЛС	Местные анестетики	Ингибиторы MAO	Гипотензивные ЛС	Антихолинэргические ЛС
<i>Димедрол</i>	+	+	+	+	–
<i>Фенистил</i>	Усиление седации	+	Усиление антихолинэргического и угнетающего ЦНС действия	–	Усиление риска повышения внутриглазного давления
<i>Фенкарол</i>	–	–	–	–	–
<i>Тавегил</i>	+	–	+	–	–
<i>Диазолин</i>	+	–	Противопоказан	–	–
<i>Пипольфен</i>	++	++	Противопоказан	+	–
<i>Супрастин</i>	+	+	Противопоказан	–	–

«+» – сочетание не рекомендуется из-за потенцирования нежелательных эффектов;

«-» – сочетание возможно, так как препараты не оказывают влияния друг на друга.

Таблица 11. Лекарственные взаимодействия антигистаминных препаратов II поколения

Препараты	Анальгетики, снотворные, седативные ЛС	Ингибиторы МАО	Гипотензивные ЛС	Макролиды	Противогрибковые антибиотики
<i>Аквивастин</i>	+	-	-	-	-
<i>Лоратадин</i>	-	-	-	-	-
<i>Фексофенадин</i>	-	-	-	-	-
<i>Цетиризин</i>	-	-	-	-	-
<i>Эбастин</i>	-	-	-	Увеличение вероятности удлинения интервала Q-T	Увеличение вероятности удлинения интервала Q-T

«+» – сочетание не рекомендуется из-за потенцирования нежелательных эффектов;

«-» – сочетание возможно, так как препараты не оказывают влияния друг на друга.

Таблица 12. Эквивалентные дозы глюкокортикоидов, мг

Метилпреднизолон	Преднизон	Преднизолон	Триамцинолон	Бетаметазон	Дексаметазон
4	5	5	4	0,6	0,75
8	10	10	8	1,2	1,50
12	15	15	12	1,8	2,25
16	20	20	16	2,4	3,00
20	25	25	20	3,0	3,75
24	30	30	24	3,6	4,50
28	35	35	28	4,2	5,25
32	40	40	32	4,8	6,00
40	50	50	40	6,0	7,50
48	60	60	48	7,2	9,00
56	70	70	56	8,4	10,50
64	80	80	64	9,6	12,00
72	90	90	72	10,8	13,50
80	100	100	80	12,0	15,00

Таблица 13. Взаимодействия некоторых витаминов и минералов с ЛС

Лекарственное средство	Совместно применяемое лекарственное средство	Эффект взаимодействия	Рекомендации по совместному применению
<i>Аскорбиновая кислота</i>	Салицилаты	Повышение кислотности мочи, увеличение реабсорбции воды в почках при снижении экскреции салицилатов	Избегать совместного назначения
	Анаболические средства	Снижение уровня восстановленной аскорбиновой кислоты и повышение содержания ее окисленной формы	Контролировать уровень аскорбиновой кислоты. При необходимости изменять дозу
	Аспирин	Возможность развития гиповитаминоза (снижение неспецифического иммунитета, кровоточивость, ахлоргидрия, анемия за счет развивающегося дефицита фолиевой кислоты)	Избегать совместного назначения
	Оральные контрацептивы	Уменьшение плазменной концентрации аскорбиновой кислоты, возможность развития гиповитаминоза в связи с повышением концентрации церулоплазмينا	Контролировать уровень аскорбиновой кислоты. При необходимости изменять дозу
	Пенициллин	Повышение концентрации пенициллина в плазме крови	Мониторинг уровня антибиотика в плазме крови. При необходимости коррекция дозы
	Тетрациклин	Усиливает выведение тетрациклина с мочой	Мониторинг уровня антибиотика в плазме крови. При необходимости коррекция дозы
	Кальцитонин	Повышает утилизацию витамина С	Контролировать уровень аскорбиновой кислоты

Лекарственное средство	Совместно применяемое лекарственное средство	Эффект взаимодействия	Рекомендации по совместному применению
	Препараты железа	Улучшение всасывания железа в желудочно-кишечном тракте	Контроль уровня сывороточного железа, ОЖСС
	Этанол	Снижение фармакодинамических эффектов аскорбиновой кислоты	Избегать совместного назначения
	Глюкокортикоиды	Снижение фармакологической эффективности	Избегать совместного назначения
<i>Кальций</i>	Железо	Снижение всасывания железа	Избегать одновременного приема
	Фтор	В результате образования малорастворимого вещества – фторида кальция – снижается всасывание фтора и кальция	Избегать одновременного приема
	Тетрациклины	Повышение абсорбции препаратов тетрациклинового ряда	При необходимости коррекция дозировки
	Тиазидные диуретики	Возможна гиперкальциемия	При необходимости коррекция дозы диуретика
<i>Магний</i>	Фосфаты, соли кальция	Снижение абсорбции магния из желудочно-кишечного тракта	Интервал между приемом препаратов 3–4 ч
	Тетрациклин	Снижение абсорбции тетрациклина	Интервал между приемом тетрациклина и приемом препаратов магния 4 ч
	Железо	Снижение всасывания железа	Интервал между приемом препаратов 4 ч

Лекарственное средство	Совместно применяемое лекарственное средство	Эффект взаимодействия	Рекомендации по совместному применению
	Тромболитические средства перорального применения	Уменьшение эффективности	Мониторинг, при необходимости коррекция дозировки
<i>Железо</i>	Тетрациклин	Снижение абсорбции железа в связи с образованием хелатных соединений	Интервал между приемом не менее 2 ч
	D-пеницилламин	Снижение абсорбции железа в связи с образованием хелатных соединений	Интервал между приемом не менее 2 ч
	Антациды	Снижение абсорбции железа в связи с образованием хелатных соединений	Интервал между приемом не менее 2 ч
	Кальций	Снижение всасывания	Интервал между приемом не менее 2 ч
	Магний	Снижение всасывания	Интервал между приемом не менее 2 ч
	Хлорамфеникол	Увеличение концентрации железа	Использование других антибактериальных средств. Мониторинг уровня железа в крови
	Хинолоны	Снижение абсорбции хинолонов в желудочно-кишечном тракте	Нежелательная комбинация
Левотироксин	Снижение абсорбции левотироксина в желудочно-кишечном тракте	Необходим интервал между приемом препаратов 3–4 ч. Мониторинг эффективности левотироксина. В случае необходимости повысить дозу левотироксина	

Лекарственное средство	Совместно применяемое лекарственное средство	Эффект взаимодействия	Рекомендации по совместному применению
<i>Пиридоксин</i>	<i>Тиамин</i>	Фармацевтическая несовместимость с пиридоксином	Не вводить в одном шприце пиридоксин с тиамином
	Цианокобаламин	Фармацевтическая несовместимость с пиридоксином	Не вводить в одном шприце пиридоксин с цианокобаламином
	Оральные контрацептивы, сульфаниламиды, фтивазид, изониазид	Снижение эффективности пиридоксина (нарушение белкового обмена, анемия, нарушение синтеза катехоламинов, гистамина, ГАМК)	Избегать одновременного приема
	Спиртосодержащие препараты	Нарушение всасывания и усвоения пиридоксина	Избегать одновременного приема
<i>Тиамин</i>	Окисляющие и редуцирующие соединения: хлорид ртути, йодид, карбонат, ацетат, таниновая кислота, железа цитрат	Инактивация тиамин в присутствии этих веществ	Избегать одновременного назначения
	Фенобарбитал, рибофлавин, пенициллин	Инактивация тиамин в присутствии этих веществ	Избегать одновременного приема
	Спиртосодержащие препараты	Ухудшение проведения нервного возбуждения, снижение эффективности применения тиамин	Избегать одновременного назначения
	Сульфаниламиды	Нарушение всасывания тиамин	Избегать одновременного назначения

Лекарственное средство	Совместно применяемое лекарственное средство	Эффект взаимодействия	Рекомендации по совместному применению
	Холин	Антагонист тиамина	Избегать одновременного назначения
<i>Рибофлавин</i>	Аминазин, трициклические антидепрессанты (амитриптилин)	Блокада флавиноксидазы и торможение превращения рибофлавина в флавиномононуклеотид. Снижение фармакологической эффективности рибофлавина, особенно в миокарде	Избегать одновременного назначения
	Антибиотики	Усиление биотрансформации рибофлавина и снижение его эффективности	Избегать одновременного назначения
	Спиртосодержащие препараты	Усиление биотрансформации рибофлавина и снижение его эффективности	Избегать одновременного приема
<i>Витамин А (ретинола ацетат)</i>	Оральные контрацептивы	Повышение концентрации ретинолсвязывающего протеина в плазме крови. Повышение риска развития гипervитаминоза А	Избегать одновременного приема
	Тетрациклины (при длительном применении)	Возможно развитие внутричерепной гипертензии	Избегать одновременного приема
	Глюкокортикостероиды	Антагонистическое взаимодействие (развитие симптомов недостаточности витамина А)	Избегать одновременного приема
	Токоферол	Синергизм. Усиление фармакодинамических эффектов	При необходимости коррекция дозировки

Лекарственное средство	Совместно применяемое лекарственное средство	Эффект взаимодействия	Рекомендации по совместному применению
	Холестирамин	Уменьшение всасывания ретинола ацетата	Необходимо принимать за 1 ч до холестирамина или через 3–4 ч после
	Витамин D	Снижение опасности передозировки витамина A	При необходимости коррекция дозировки
<i>Витамин E (токоферол ацетат)</i>	Холестирамин	Уменьшение всасывания токоферола ацетата	Необходимо принимать за 1 ч до холестирамина или через 3–4 ч после
	Препараты железа	Уменьшение всасывания токоферола ацетата. Трехвалентное железо переводит токоферол в неактивную форму	Необходимо принимать за 1 ч до приема препаратов железа или через 3–4 ч после
	Глюкокортикостероиды	Усиление противовоспалительного действия	Показано одновременное применение
	Нестероидные противовоспалительные средства	Усиление противовоспалительного действия	Показано одновременное применение
	Сердечные гликозиды	Снижение риска развития гликозидной интоксикации	Возможно совместное применение
	Витамин A, витамин D	Снижение вероятности развития интоксикации при одновременном применении	Возможно совместное применение
	Варфарин	Усиливает эффект варфарина	Применение под контролем МНО. При необходимости уменьшить дозу варфарина

Лекарственное средство	Совместно применяемое лекарственное средство	Эффект взаимодействия	Рекомендации по совместному применению
<i>Фолиевая кислота</i>	Дифенин	Нарушение механизма абсорбции фолиевой кислоты, уменьшение всасывания фолиевой кислоты	Избегать одновременного приема
	Хлорамфеникол, неомицин, полимиксин, тетрациклин, канамицин	Снижение всасывания фолиевой кислоты	Избегать одновременного приема
	Метотрексат, триамтерен, триметоприм	Снижение активности дигидрофолатредуктазы, нарушение превращения дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту	Пациентам, применяющим эти препараты, следует назначать кальция фолинат
	Этанол	Конкурентное взаимодействие на уровне печеночной биотрансформации, изменение фармакологической эффективности фолатов и риск развития мегалобластной анемии	Избегать одновременного приема
	Аскорбиновая кислота (дозы более 2 г)	Усиление выведения из организма фолиевой кислоты	Избегать приема высоких доз аскорбиновой кислоты (более 500 мг/сут)
	Глюкокортикостероиды	Усиление выведения фолиевой кислоты с мочой	Избегать одновременного приема
Аспирин	Снижение уровня фолиевой кислоты	Избегать одновременного приема	

Лекарственное средство	Совместно применяемое лекарственное средство	Эффект взаимодействия	Рекомендации по совместному применению
<i>Цианокобаламин (витамин В₁₂)</i>	Тиамин, пиридоксин	Содержащийся в молекуле цианокобаламина ион кобальта способствует разрушению других витаминов	Не следует вводить совместно (в одном шприце) витамины В ₁₂ , В ₁ , В ₆
	Полимиксины, тетрациклины	Снижение всасывания цианокобаламина	Избегать одновременного приема
	Аскорбиновая кислота (дозы выше 1 г в сутки)	Инактивация цианокобаламина	Избегать приема высоких доз аскорбиновой кислоты (более 500 мг/сут)
	Глюкокортикостероиды	Повышение всасывания цианокобаламина	Возможно совместное применение
	Бигуаниды	Снижение всасывания цианокобаламина	Избегать одновременного приема
<i>Витамин К</i>	Варфарин	Уменьшает или изменяет эффекты варфарина	Избегать приема пищи, богатой витамином К. Контролировать МНО. При необходимости изменять дозу варфарина
<i>Никотиновая кислота</i>	Фибринолитические средства	Потенцирование действия	При необходимости коррекция дозы
	Гипогликемические средства	Снижение гипогликемического эффекта	При необходимости коррекция дозы

3. Интернет-ресурсы по клинической фармакологии

- Сеть E-LEK для русскоговорящих стран Отдела основных лекарств и лекарственной политики ВОЗ: дискуссионный клуб клинических фармакологов, новости в области применения лекарственных средств. Режим доступа: <http://www.essentialdrugs.org/elek>

- Межрегиональная общественная организация «Общество фармакоэкономических исследований». Режим доступа: <http://www.rspor.ru>

- Межрегиональное общество специалистов доказательной медицины. Режим доступа: <http://www.osdm.org/index.php>

- Вестник доказательной медицины. Режим доступа: <http://www.evidence-update.ru>

- Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/iacmae>

- Сайт для пациентов, принимающих лекарства «Хорошая фармакотерапия навсегда». Режим доступа: <http://www.goodpharm.narod.ru>

- Свободный доступ к полнотекстовым статьям некоторых иностранных журналов. Режим доступа: <http://www.freemedicaljournals.com>

- Европейское общество клинических фармакологов и фармакотерапевтов. Режим доступа: <http://www.eacpt.org>

- Американское общество клинических фармакологов и фармакотерапевтов. Режим доступа: <http://www.ascpt.org>

- Администрация по продуктам и лекарствам США (FDA). Режим доступа: <http://www.fda.gov>

- Крупнейший ресурс по фармакогенетике. Режим доступа: <http://www.pharmgkb.org>

- Ресурс по взаимодействию лекарственных средств. Режим доступа: <http://medecine.iupui.edu/flockhart>

Лекции для последиplomного образования «Принципы клинической фармакологии» клинического центра Национального института здоровья США. Режим доступа: <http://www.cc.nih.gov/researchers/training/principles.shtml>

4. Темы УИРС

1. Основы хронофармакологии.
2. Основы доказательной медицины.
3. Основные понятия фармакогенетики и фармакогеномики.
4. Клинические исследования новых лекарственных средств в соответствии со стандартами «Качественной клинической практики» (GCP – Good Clinical Practice).
5. Особенности фармакокинетики ЛС при почечной недостаточности у детей.
6. Генетический детерминизм метаболизма ЛС в печени.
7. Возможности лекарственного мониторинга в детской практике.
8. Особенности формирования антибиотикорезистентности на территории РБ, принципы подбора АБ с учетом данного параметра.
9. Принципы дифференцированного подхода к лечению кашля у детей.
10. Новые антигистаминные препараты, возможности применения их в педиатрии.
11. Применение современных комбинированных мочегонных препаратов в педиатрии.
12. Клиника интоксикации сердечными гликозидами у детей, принципы терапии.
13. Лекарственные средства, применяемые при брадиаритмиях у детей.
14. Медикаментозное лечение гипотонических состояний у детей.
15. Биологическая роль цинка, использование препаратов цинка в педиатрической практике.
16. Биологическая роль магния, использование препаратов магния в педиатрической практике.
17. Перспективы использования низкомолекулярных гепаринов в педиатрии.
18. Дифференцированный подход к выбору пре- и пробиотиков при различной гастроинтестинальной патологии у детей.

ОТВЕТЫ К ПРОГРАММИРОВАННОМУ КОНТРОЛЮ

1 – 4	44 – 4	87 – 1
2 – 3	45 – 1, 2, 3, 4, 6, 8	88 – 3
3 – 2, 5	46 – 2	89 – 1, 2, 3, 6
4 – 1, 2, 3, 4	47 – 4	90 – 1, 2, 3, 5
5 – 1, 2	48 – 1	91 – 3
6 – 2	49 – 1, 3, 5	92 – 2
7 – 6	50 – 1, 2, 4	93 – 1, 2, 5
8 – 1, 2, 3, 4	51 – 2, 3, 5	94 – 2, 5, 6
9 – 4	52 – 1, 4	95 – 3, 4, 6
10 – 2, 4, 5	53 – 2, 5	96 – 3
11 – 1, 2, 4, 5	54 – 2, 4, 5	97 – 2
12 – 2, 3, 4, 5	55 – 3, 5	98 – 1, 2, 6
13 – 3, 4, 5	56 – 1	99 – 2, 3, 4
14 – 1, 2, 3, 4	57 – 5	100 – 1, 2
15 – 2, 3, 4	58 – 2	101 – 3, 4, 5
16 – 1, 3, 5	59 – 1	102 – 4
17 – 1, 2, 4	60 – 1, 2, 3, 4, 5	103 – 1, 4
18 – 1, 3, 5	61 – 2, 3, 5	104 – 1, 2, 4
19 – 2, 3	62 – 2	105 – 1, 3, 6
20 – 1, 2, 3	63 – 1, 4, 5	106 – 3, 5
21 – 4, 5	64 – 5	107 – 3, 4, 5
22 – 1, 2, 3	65 – 2	108 – 3, 5, 6
23 – 1, 3, 4, 5	66 – 2, 3, 4	109 – 4
24 – 1, 3, 5	67 – 3, 5	110 – 1, 4, 5, 6
25 – 1	68 – 1	111 – 4
26 – 2, 5	69 – 1, 2, 3, 6	112 – 1, 4, 5
27 – 2, 4, 5	70 – 3	113 – 1, 5
28 – 1, 2, 5	71 – 5	114 – 2, 3, 4
29 – 1, 2, 3, 4	72 – 2, 3	115 – 2, 3
30 – 2, 3, 5	73 – 2, 4, 5	116 – 1, 2, 5
31 – 3, 5	74 – 2, 4	117 – 4, 5
32 – 2, 4	75 – 3, 6	118 – 2, 5
33 – 2, 3, 4	76 – 5	119 – 2, 3
34 – 1, 2, 3, 4	77 – 3	120 – 2, 4, 6
35 – 1, 2, 4	78 – 1, 6	121 – 1, 4, 6
36 – 4	79 – 2, 3	122 – 1, 3, 6
37 – 2, 4	80 – 2, 4, 5	123 – 1, 2, 4, 6
38 – 1, 2, 3, 4	81 – 1, 2, 3, 4, 5	124 – 2, 3, 5
39 – 1, 2, 3, 5	82 – 1, 2, 4	125 – 4
40 – 1, 2, 5	83 – 2, 4, 5	126 – 3
41 – 1, 3, 4	84 – 1, 2, 4, 6	127 – 1, 3, 5
42 – 4, 5	85 – 2, 3, 5	128 – 2, 4, 5, 6
43 – 3	86 – 3	129 – 3

ЛИТЕРАТУРА

Основная

Клиническая фармакология / под ред. В.Г. Кукеса. М., 2008.

Клиническая фармакология / под ред. И.Б. Михайлова. М., 2002.

Дополнительная

Белоусов, Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Ю.Б. Белоусов. М., 2010.

Клинико-фармакологическая классификация лекарственных средств / М.К. Кевра [и др.]. М., 2009.

Клиническая фармакология и фармакотерапия / под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. М., 2004.

Лекарственные препараты в Беларуси: справочник Видаль. М., 2011.

Машковский, М.Д. Лекарственные средства. В 2 т. / М.Д. Машковский. М., 2009.

Оксфордский справочник по клинической фармакологии / под ред. Д.Г. Гэхан-Смитта, Дж. К. Аронсона. М., 2000.

Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М., 2000.

Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М., 2002.

Райд, Д.Л. Клиническая фармакология и фармакотерапия: лекционный курс / Д.Л. Райд, П.К. Рубин, М.Р. Уолтерс. М., 2009.

Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: руководство для практикующих врачей / под ред. В.Т. Ивашкина. М., 2003.

Руководство по надлежащему назначению лекарственных средств: практическое пособие ВОЗ. Женева, 2010.

Справочник педиатра по клинической фармакологии / под ред. В.А. Гуселя, И.В. Марковой. М., 1990.

Царегородцев, А.Д. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии / А.Д. Царегородцев, В.А. Таболин. М., 2002.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	3
Список сокращений	6
Занятие № 1. Общие вопросы клинической фармакологии	8
Занятие № 2. Клиническая фармакология антимикробных препаратов	38
Занятие № 3. Клиническая фармакология антимикробных (продолжение), противовирусных, противогрибковых, противопаразитарных препаратов	56
Занятие № 4. Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на бронхиальную проходимость	98
Занятие № 5. Клиническая фармакология противоаллергических препаратов	121
Занятие № 6. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при заболеваниях органов пищеварения	145
Занятие № 7. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств	198
Занятие № 8. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при заболеваниях сердечно-сосудистой системы	211
Занятие № 9. Лекарственные средства, влияющие на систему гемостаза. Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на процессы метаболизма (витамины, макро- и микроэлементы)	244
Программированный контроль	267
Приложения	287
Ответы к программированному контролю	318
Литература	319