

УЧЕБНИК

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ
ФАКУЛЬТЕТОВ

Под редакцией
А.Л. Вёрткина, Р.С. Козлова, С.Н. Козлова

2-е издание, переработанное и дополненное



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

615
к 490



КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ
ФАКУЛЬТЕТОВ

Под редакцией
А.Л. Вёрткина, Р.С. Козлова, С.Н. Козлова

2-е издание, переработанное и дополненное

Министерство науки и высшего образования РФ

Рекомендовано Координационным советом по области образования
«Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебника для
использования в образовательных учреждениях, реализующих основные
профессиональные образовательные программы высшего образования
специалитета по направлению подготовки 31.05.03 «Стоматология»

Регистрационный номер рецензии 1476 от 16 сентября 2021 года

Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2022



SamDTU
shoxrot-resurs markazi
1686y

УДК 616.31:615(075.8)
ББК 56.6я73
К49

01-УЧБ-3916

Рецензенты:

А.Б. Хадзегова — д-р мед. наук, проф., зам. декана факультета усовершенствования врачей, зав. кафедрой клинической ультразвуковой и функциональной диагностики ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;

Л.А. Алексанян — д-р мед. наук, проф., главный врач Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

К49 **Клиническая фармакология : учебник / под ред. А. Л. Вёрткина, Р. С. Козлова, С. Н. Козлова. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 544 с. : ил. — DOI: 10.33029/9704-6505-9-CLP-2022-1-544.**

ISBN 978-5-9704-6505-9

Учебник представляет собой совместную работу сотрудников ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России.

Издание состоит из двух разделов: первый посвящен общей клинической фармакологии, охватывающей основы фармакокинетики, фармакодинамики, рациональной фармакотерапии. В него также включены сведения о правилах проведения клинических испытаний и основы доказательной медицины. Во втором разделе рассмотрены вопросы частной клинической фармакологии в стоматологии, особенности применения лекарственных препаратов в стоматологической практике с учетом риска осложнений, нежелательных реакций, поражений полости рта.

Учебник предназначен студентам, ординаторам, аспирантам стоматологических факультетов медицинских вузов и может служить настольной книгой для врача-стоматолога при выборе лекарственной терапии в стоматологии.

УДК 616.31:615(075.8)
ББК 56.6я73

Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».

© Коллектив авторов, 2021
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2022
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»,
оформление, 2022

ISBN 978-5-9704-6505-9

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив	6
Предисловие	7
Список сокращений и условных обозначений	8
Введение	11

РАЗДЕЛ I.

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Глава 1. Предмет клинической фармакологии	15
Используемая терминология	16
Глава 2. Фармакодинамика	20
2.1. Механизмы действия лекарственных средств	20
2.2. Изменение действия лекарственных средств при длительном применении	24
2.3. Дозирование лекарственных средств	26
Глава 3. Фармакокинетика	27
3.1. Всасывание лекарственных средств	27
3.2. Основные пути введения лекарственных средств	29
3.3. Распределение в организме, связь с белками	34
3.4. Биотрансформация лекарственных средств	37
3.5. Выведение лекарственных средств из организма	40
3.6. «Оригинальные» препараты и «генерики», биоэквивалентность лекарственных средств	43
Глава 4. Взаимосвязь фармакодинамики и фармакокинетики. Зависимость эффекта от концентрации лекарства в плазме крови	45
Глава 5. Влияние различных факторов на действие лекарственных средств	52
5.1. Особенности клинической фармакологии лекарственных средств у беременных, кормящих	52
5.2. Влияние возраста, сопутствующих заболеваний, курения, алкоголя на клиническую фармакологию лекарственных препаратов	61
5.3. Влияние генетических факторов	67
Глава 6. Нежелательные действия лекарственных препаратов. Лекарственная зависимость	73

6.1. Нежелательные действия (эффекты) лекарственных препаратов	73
6.2. Лекарственная зависимость	85
Глава 7. Нежелательные действия лекарственных препаратов в стоматологии	89
7.1. Нежелательные действия лекарственных препаратов в полости рта при системном применении	89
7.2. Нежелательные действия при местном использовании лекарственных препаратов в стоматологии	93
Глава 8. Взаимодействие лекарств. Лекарства и пища	96
8.1. Взаимодействие лекарственных средств	96
8.2. Взаимодействие лекарств и пищи	104
Глава 9. Доклиническая и клиническая оценка лекарственных средств	111
9.1. Доклинические испытания	111
9.2. Клинические испытания. Требования к проведению клинических испытаний	113
Глава 10. Принципы фармакотерапии, основанной на доказательствах	119
Глава 11. Фармакоэпидемиология	131
Глава 12. Фармакоэкономика	137
Глава 13. Рациональное использование лекарственных препаратов. Этапы рациональной фармакотерапии.	142
Глава 14. Лекарственный формуляр	149

РАЗДЕЛ II.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Глава 15. Средства для общей анестезии	155
Глава 16. Средства для местной анестезии	179
Глава 17. Седативные средства и антагонисты бензодиазепиновых рецепторов	199
Глава 18. Наркотические опиоидные анальгетики и антагонисты опиатных рецепторов	215
Глава 19. Анальгетики	229
Глава 20. Нестероидные противовоспалительные препараты	237

Глава 21. Антигистаминные препараты	261
Глава 22. Глюкокортикоиды	281
Глава 23. Лекарственные препараты, влияющие на иммунитет	296
Глава 24. Препараты, влияющие на гемостаз	317
24.1. Антикоагулянты	319
24.2. Антитромбоцитарные лекарственные препараты	330
24.3. Антигеморрагические лекарственные препараты	337
Глава 25. Антибактериальные, противогрибковые, противовирусные лекарственные препараты	343
25.1. Антибактериальные препараты	349
25.2. Противогрибковые лекарственные препараты	387
25.3. Противовирусные лекарственные препараты	392
Глава 26. Антисептики и дезинфектанты	403
Глава 27. Витамины	429
Глава 28. Средства, влияющие на костную ткань. Препараты кальция и фтора	463
28.1. Препараты кальция	463
28.2. Препараты фтора	468
Глава 29. Лекарственные препараты, используемые для . купирования неотложных состояний	477
Ответы на контрольные вопросы	527
Список литературы	529
Предметный указатель	530

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Сотрудники ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Андреева Ирина Вениаминовна — канд. мед. наук, доцент

Данилов Андрей Игоревич — канд. мед. наук

Жаркова Людмила Павловна — д-р мед. наук, проф.

Козлов Роман Сергеевич — д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН

Козлов Сергей Николаевич — д-р мед. наук, проф.

Хайкина Елена Витальевна — канд. мед. наук, доцент

Стецюк Ольга Ульяновна — канд. мед. наук

Сотрудники ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Вёрткин Аркадий Львович — д-р мед. наук, проф.

Прохорович Елена Адамовна — д-р мед. наук, проф.

Шамуилова Марина Миировна — д-р мед. наук, проф.

Вовк Елена Ивановна — канд. мед. наук, доцент

Саютина Елена Витальевна — канд. мед. наук, доцент

Седякина Юлия Владимировна — канд. мед. наук, доцент

Силина Елена Геннадиевна — канд. мед. наук, доцент

Носова Анна Владимировна — канд. мед. наук, доцент

Кебина Анастасия Леонидовна — ассистент

Курджиева Светлана Сергеевна — ассистент

Кнорринг Герман Юрьевич — канд. мед. наук, доцент

Сычева Александра Сергеевна — ассистент

Сотрудник ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта»

Рафальский Владимир Витальевич — д-р мед. наук, проф.

Сотрудник ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Рачина Светлана Александровна — д-р мед. наук, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2

Сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава России

Седякин Константин Андреевич — врач анестезиолог-реаниматолог

ПРЕДИСЛОВИЕ

Традиционно изучение клинической фармакологии (КФ) считают уделом интернистов — врачей, одной из прерогатив которых является назначение медикаментозной терапии. Однако развитие медицины показало, что в какой бы отрасли ни работал врач-специалист, он должен обладать широким кругозором, владеть знанием фундаментальных дисциплин и уметь применять эти знания на практике. КФ, являясь в какой-то степени «прикладной» дисциплиной, обеспечивает практическое применение фармакологии в клинической практике и поэтому необходима в любой сфере медицины, где используются лекарственные препараты (ЛП). Именно поэтому ее изучение необходимо не только врачам клинических специальностей, но и стоматологам, которые каждый день теперь сталкиваются с необходимостью назначать ЛП и, естественно, нуждаются в ориентированных на них учебных пособиях.

Настоящий учебник предназначен для обучения студентов стоматологических факультетов медицинских вузов основам КФ.

Учебник состоит из двух разделов: первый посвящен общей КФ, охватывающей основы фармакокинетики, фармакодинамики, рациональной фармакотерапии. В него также включены сведения о правилах проведения клинических испытаний и основы доказательной медицины. Второй раздел посвящен частным вопросам клинической фармакологии с акцентом на препараты, применяемые в стоматологии. Структура глав второго раздела такова: вначале излагаются показания к применению ЛП в стоматологии и определение фармакологической группы, затем следует краткое изложение базисной фармакологии с указанием общепринятой классификации группы, наиболее общих химических свойств, механизма действия и фармакодинамических эффектов, особенностей фармакокинетики, приводятся нежелательные эффекты, взаимодействия и противопоказания к применению, а также особенности клинического применения у различных категорий пациентов (дети, пожилые и старики, беременные, кормящие, с сопутствующей патологией и т.п.). Заканчивается глава характеристикой отдельных препаратов, применяемых в стоматологии, контрольными тестами, ответы на которые приведены в конце книги. Учебник также содержит список литературы, рекомендованной к дальнейшему углубленному изучению. Авторы надеются, что данный учебник «Клиническая фармакология для стоматологов» будет способствовать совершенствованию преподавания КФ в медицинских стоматологических институтах.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- торговое наименование лекарственного средства и/или фармацевтическая субстанция
- лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации
- АВ (блокада) — атриовентрикулярная (блокада)
- АГП — антигистаминный препарат
- АД — артериальное давление
- АДФ — аденозиндифосфат
- АКК — аминокaproновая кислота
- АЛТ — аланинаминотрансфераза
- АМП — антимикробные препараты
- АМФ — аденозинмонофосфат
- АПТВ — активированное парциальное тромбопластиновое время
- АПФ — ангиотензин-превращающий фермент
- АСК — ацетилсалициловая кислота
- АСТ — аспартатаминотрансфераза
- АТФ — аденозинтрифосфат
- АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
- БА — бронхиальная астма
- БГСА — бета-гемолитический стрептококк группы А
- ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
- Г-6-ФДГ — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
- ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
- ГК — глюкокортикоиды
- ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
- ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
- ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
- ИБС — ишемическая болезнь сердца
- ИВЛ — искусственная вентиляция легких
- ИИЛС — исследования использования лекарственных средств
- ИЛ — интерлейкин
- ИП — ингибиторы протеазы
- ИФН — интерферон
- КДБА — короткодействующие β -адреномиметики
- КИ — клинические испытания
- КФ — клиническая фармакология
- КИЕ — калликреин-инактивированная единица

ЛП	— лекарственный препарат
ЛС	— лекарственное средство
ЛФ	— лекарственная форма
МАК	— минимальная альвеолярная концентрация
МАО	— моноаминоксидаза
МНН	— международное непатентованное название
МНО	— международное нормализованное отношение
МПК	— минимальная подавляющая концентрация
НАДФ	— никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НД	— нежелательные действия
НИОТ	— нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
НЛР	— нежелательная лекарственная реакция
НМГ	— низкомолекулярный гепарин
ННИОТ	— ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
НОАК	— новые прямые оральные антикоагулянты
НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
НФГ	— нефракционированный гепарин
ОПСС	— общее периферическое сопротивление сосудов
ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
ПАБК	— парааминобензойная кислота
ПАВ	— поверхностно-активные вещества
ПАСК	— парааминосалициловая кислота
ПВП	— противовирусные препараты
ПГ	— простагландины
ПОТР	— послеоперационная тошнота и рвота
РА	— ревматоидный артрит
РАИЛ	— рецепторный антагонист интерлейкина
РНК	— рибонуклеиновая кислота
РСБ	— ретинол-связывающий белок
СА	— сульфаниламиды
СОПР	— слизистая оболочка полости рта
СССУ	— синдром слабости синусового узла
ТК	— транексамовая кислота
ФНО	— фактор некроза опухоли
ФЭ	— фармакоэпидемиология
ФЭК	— фармакоэкономика
ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ЦМВ	— цитомегаловирус
ЦНС	— центральная нервная система
ЦОГ	— циклооксигеназа

ЧАС	— четвертичные аммониевые соединения
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЭКГ	— электрокардиография (-грамма)
COVID-19 (COronaVirus Disease 2019)	— коронавирусная инфекция
MRSA	— метициллин-резистентный золотистый стафилококк
PRSA	— пенициллинорезистентный золотистый стафилококк
WPW-синдром	— синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта

ВВЕДЕНИЕ

Среди возможностей, которыми обладает современная стоматология для оказания эффективной и качественной стоматологической медицинской помощи, важное место занимают лекарственные средства.

Диапазон лекарств, применяемых в стоматологии в настоящее время, неуклонно возрастает. Так, если в 70-е годы XX в. в России врач-стоматолог использовал около 100 препаратов, то в 90-е годы — уже более 500. При этом происходит как замена старых препаратов на новые, более эффективные, так и расширение показаний к применению, а следовательно, и увеличение спектра применяемых препаратов.

Изменение подходов к оказанию стоматологической терапевтической, ортопедической и эндодонтической помощи, включение в них современных методов обезболивания способствуют более широкому использованию и увеличению ассортимента применяемых местных анестетиков, анальгетиков, антибиотиков. Вместе с тем повышение образовательного уровня врача-стоматолога, появление новых стоматологических специальностей и расширение круга обязанностей привели к необходимости использования групп препаратов, ранее не применяемых в стоматологической практике. Все это требует более глубокого изучения фармакологии применительно к конкретной ситуации.

Для использования ЛП в стоматологии существуют следующие показания:

- ▶ профилактика и лечение кариеса и некариозных поражений твердых тканей зубов;
- ▶ лечение пульпита, периодонтита, заболеваний пародонта, слизистой оболочки полости рта, лечение инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области;
- ▶ премедикация и обезболивание;
- ▶ купирование неотложных состояний;
- ▶ диагностика заболеваний полости рта.

В своей практической деятельности врач-стоматолог должен учитывать, что стоматологические заболевания могут сочетаться с различной общесоматической патологией, а также сопровождаться ее обострением. По статистическим данным, около трети пациентов, приходящих на прием к стоматологу, имеют сопутствующие заболевания, из которых наиболее часто встречаются сердечно-сосудистые, эндокринные и желудочно-кишечные болезни; 12% пациентов — это пожилые и старики, имеющие полиморбидную патологию (Бизяев А.Ф. и др., 2002). При этом стоматолог проводит лечение на фоне уже проводимой медика-

ментозной терапии, что повышает риск нежелательных лекарственных взаимодействий.

Необходимо учитывать, что прием препаратов системного действия может сопровождаться развитием нежелательных эффектов, в том числе и в полости рта, а при местном использовании лекарств возможно проявление их резорбтивного действия.

Все это требует от врача-стоматолога, как и от врача любой другой специальности, знаний о свойствах применяемых лекарств, их взаимодействиях, особенностях действия у пациентов с различными хроническими заболеваниями, анамнестическими особенностями, различного возраста. При этом врач-стоматолог должен уметь использовать ЛП как для профилактики и лечения стоматологических заболеваний, так и для предупреждения осложнений, купирования острых состояний у больных с сопутствующей патологией.

Это значит, что перед врачом-стоматологом встают задачи оптимального выбора и наиболее рационального использования ЛП, и КФ является именно той дисциплиной, которая призвана помочь в решении этих проблем.

Тема 1
ОБЪЕКТ КЛИНИЧЕСКОЙ
ФАРМАКОЛОГИИ

Раздел I

**ОБЩИЕ ВОПРОСЫ
КЛИНИЧЕСКОЙ
ФАРМАКОЛОГИИ**



UNIVERSITY OF TORONTO
LIBRARY
100 St. George Street
Toronto, Ontario

Глава 1

ПРЕДМЕТ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Клиническая фармакология (КФ) — наука, изучающая взаимодействие лекарственных средств с организмом здорового и больного человека и решающая проблемы их рационального, безопасного и эффективного использования.

Предметом изучения КФ является система лекарство—пациент, то есть эффективность и безопасность лекарственных средств в условиях клинической практики.

Целью КФ является оптимизация фармакотерапии при различных физиологических и патологических состояниях.

Задача КФ была определена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как улучшение здоровья больных путем повышения безопасности и эффективности использования лекарственных препаратов.

В круг проблем, которые решает КФ, входят:

- ▶ клинические исследования новых лекарственных средств;
- ▶ фармакогенетические исследования;
- ▶ изучение использования лекарственных средств и фармакоэпидемиологические исследования;
- ▶ работа по информированию медицинских работников о лекарствах, в том числе создание электронных фармакологических сервисов;
- ▶ работа по фармаконадзору;
- ▶ терапевтический лекарственный мониторинг;
- ▶ определение концентрации лекарственных средств в крови для диагностики и предотвращения злоупотребления лекарствами и проведение токсикологических исследований;
- ▶ консультирование врачей и пациентов по вопросам оптимизации лекарственной терапии.

Основным документом, регламентирующим обращение лекарственных средств в Российской Федерации, является Федеральный закон № 61 ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010, редакция от 22.12.2020 (с изменениями и дополнениями, вступил в силу с 01.01.2021).

Этот закон регулирует отношения, возникающие в связи с разработкой; производством; изготовлением; доклиническими и клиническими исследованиями лекарственных средств; контролем их качества, эффективности, безопасности; торговлей лекарственными средствами и иными действиями в сфере обращения лекарственных средств.

ИСПОЛЬЗУЕМАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ

Действующее вещество — компонент фармакологических или лекарственных средств, оказывающий терапевтическое, диагностическое или профилактическое действие.

Фармакологическое средство — вещество или смесь веществ с установленной фармакологической активностью, являющееся объектом клинических испытаний.

Лекарственное средство (ЛС) — фармакологическое средство, разрешенное уполномоченным на то органом соответствующей страны в соответствующем порядке для применения с целью лечения, предупреждения или диагностики заболеваний, предотвращения беременности; полученное из крови, а также из органов, тканей человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий.

Лекарственный препарат (ЛП) — дозированное лекарственное средство в виде определенной лекарственной формы.

Лекарственная форма (ЛФ) — придаваемое лекарственному средству (ЛС) удобное для применения состояние, при котором достигается необходимый лечебный эффект.

Биологически активное вещество — оказывающее влияние на биологические процессы в организме.

Галеновые препараты — ЛС, представляющие собой различные извлечения из лекарственных растений, для применения внутрь и наружно.

Комбинированные ЛС — ЛС, которые содержат в одной лекарственной форме больше одного действующего вещества в фиксированной дозировке.

Стандартное ЛС (фармакологический стандарт, референтный препарат, препарат-компаратор) — ЛС с известными и определенными фармакологическими, фармакотерапевтическими и токсическими свойствами, с которыми сравнивается ЛС, исследуемое клинически и доклинически.

Оригинальный ЛП — препарат на основе впервые разработанного и синтезированного определенным производителем (компания-разработчик, «компания-оригинатор») ЛС, прошедший полный цикл клинических испытаний (КИ), защищенный патентом на срок до 20 лет.

Генерический (воспроизведенный) ЛП — это ЛП аналогичного состава, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным препаратом и выпускаемый производителем, который не является разработчиком оригинального препарата.

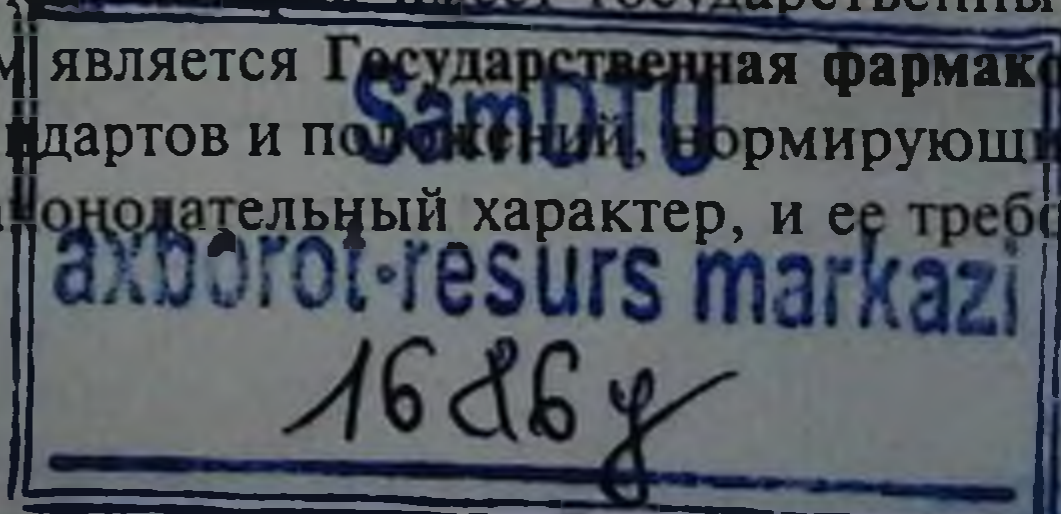
Основные критерии классификации ЛС

- ▶ Химическое строение.
- ▶ Фармакологическое действие (гипотензивные, иммунодепрессанты и т.п.).
- ▶ Терапевтическое применение [ЛС, применяемые при нарушениях функции центральной нервной системы (ЦНС) и т.п.].
- ▶ Агрегатное состояние (газообразные, твердые, мягкие и жидкие).
- ▶ Системный принцип (регулирующие функции нервной системы, обмен веществ и т.д.).
- ▶ Силы действия и токсичности ЛС (яды, сильнодействующие и малоядовитые).
- ▶ Смешанная классификация, позволяет более рационально применять ЛС.

Каждое лекарственное средство имеет международное непатентованное название (МНН), которое совпадает с МНН фармацевтической субстанции, присваивается ВОЗ и считается общественной собственностью. Торговое название ЛС и ЛП — торговая марка производителя, является его собственностью.

В клинической практике, как правило, используют смешанную классификацию, что делает выбор препарата более удобным. Этот «смешанный» подход применен и в настоящем учебном пособии.

Качество лекарства регламентируется соответствующей нормативно-технической документацией, которая имеет государственный характер. Основным документом является Государственная фармакопея — сборник обязательных стандартов и положений, нормирующих качество лекарств. Она имеет законодательный характер, и ее требо-



вания являются обязательными для всех предприятий и учреждений, изготавливающих, хранящих и применяющих ЛС.

Согласно законодательству, в РФ разрешено применение только тех ЛП, которые зарегистрированы на территории РФ, за исключением случаев, когда проводятся разрешенные Министерством здравоохранения клинические исследования.

По решению федеральной специализированной медицинской организации в исключительных случаях по жизненным показаниям разрешается применение незарегистрированных лекарств. При этом проводится информирование пациента или его законного представителя о ЛС, ожидаемой эффективности и безопасности его применения.

В Федеральном законе «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61 ФЗ, редакция от 22.12.2020 (с изменениями и дополнениями, вступил в силу с 01.01.2021) приводятся также определения таких понятий, как безопасность, эффективность лекарственных средств, определяются параметры их качества:

- ▶ *безопасность* ЛС — характеристика средства, основанная на сравнительном анализе их эффективности и оценке риска причинения вреда здоровью;
- ▶ *эффективность* ЛС — характеристика степени положительного влияния средства на течение болезни;
- ▶ *качество* ЛС — соответствие средства государственному стандарту качества лекарственных средств.



Рис. 1.1. Разделы клинической фармакологии

Основными разделами КФ являются фармакодинамика и фармакокинетика. Она также изучает взаимодействия лекарственных препаратов и пищи, нежелательные действия лекарственных препаратов. В последние годы бурно развивается такой раздел КФ, как фармакогенетика. Из КФ оформились и приобрели самостоятельное значение фармакоэкономика и фармакоэпидемиология (рис. 1.1).

Выделяют общую и частную клиническую фармакологию.

Общая фармакология решает проблемы разработки, испытания и регистрации новых препаратов, медико-юридические и организационные вопросы, изучает механизм действия и взаимодействия лекарств при конкретном заболевании, а также дает клиническую оценку фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров лекарств.

Частная фармакология изучает проблемы стратегии разработки применения лекарств при конкретных болезнях с учетом индивидуальных особенностей организма пациента.

Глава 2

ФАРМАКОДИНАМИКА

Фармакодинамика изучает биологические и терапевтические эффекты ЛС на организм, механизм их действия. Фармакодинамические свойства определяют группу, к которой относится ЛС, и являются определяющими при выборе средств для лечения или купирования симптомов определенного заболевания.

2.1. МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Действия ЛС определяются их способностью влиять на общие реакции организма и на отдельные звенья биологически важных процессов. Это влияние реализуется через контролирующие системы: рецепторы, ферменты, транспортные системы, специализированные макромолекулы, например через дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК). Некоторые из ЛС взаимодействуют с рядом контролирующих систем, вызывая множество фармакологических эффектов, другие связываются только со специализированными компонентами клетки, изменяя их функцию и функцию той системы, которую они контролируют. Биологически они более селективны, отличаются специфической структурой, при внесении небольших изменений в которую можно существенно изменить характер их действия.

Можно выделить несколько *типов механизмов действия ЛС*.

1. *Действие на специфические рецепторы*. Большинство рецепторов представляют собой белковые макромолекулы, избирательно чувствительные к определенным химическим соединениям. ЛС, прямо возбуждающие или повышающие функциональную активность рецептора, называются *агонистами (стимуляторами)*, а ЛС, препятствующие взаимодействию с рецепторами эндогенных и экзогенных агонистов, называются *антагонистами (блокаторами)*. Некоторые ЛС, которые блокируют рецептор, могут частично и стимулировать его, то есть обладают свойствами как агониста, так и антагониста. Их называют *частичными агонистами*. Их эффекты зависят от дозы. Например, налорфин

в обычных дозах выступает как антагонист опиоидов по отношению к их угнетающему действию на дыхательный центр, но в больших дозах может усиливать угнетение дыхания.

К рецепторному типу взаимодействия относят также действие ЛС при их связи с геномом клетки (стероидные гормоны, витамины А и D).

Быстроту и прочность связи ЛС с рецепторами обозначают термином «аффинитет». При высоком аффинитете к рецепторам нужный эффект достигается при небольшой концентрации препарата. При увеличении дозы, а следовательно и концентрации лекарства, оно вступает в связь с рецепторами, к которым у него меньший аффинитет, что ведет к увеличению числа фармакологических эффектов, снижению селективности действия препарата.

Количество рецепторов в организме меняется в зависимости от индивидуальных различий, возраста, при различных заболеваниях. ЛС, действующие на одни и те же рецепторы, могут обладать по отношению к ним различным аффинитетом. Более активные вытесняют из связи с рецепторами менее активные, что может приводить к появлению нежелательных действий ЛС, например к развитию геморрагического синдрома при одновременном применении непрямых антикоагулянтов и нестероидных противовоспалительных препаратов. При однократном применении ЛС эффект зависит от соотношения числа занятых рецепторов к их общему количеству, а также от времени удержания ЛС на рецепторе.

Сила действия ЛС зависит также от быстроты и характера изменений рецептора: если они произошли, то увеличение дозы не ведет к дальнейшему возрастанию фармакологического эффекта. Некоторые антагонисты необратимо связывают рецепторы (например, некоторые токсины). Нормализация реакции в этих случаях может произойти только после выведения препарата из организма и синтеза новых рецепторов. Именно поэтому действие подобных препаратов продолжается и после прекращения их введения. Характер и сила взаимодействия ЛС и рецептора проявляются *фармакологическим ответом*, который обусловлен прямым действием препарата, реже — изменениями сопряженной системы и только в единичных случаях может быть рефлекторным.

В зависимости от чувствительности к природным медиаторам и антагонистам рецепторы подразделяют на холинергические (чувствительные к ацетилхолину), адренергические, гистаминовые, допаминовые, опиоидные и т.д.

2. *Взаимодействие с ферментами.* ЛС могут иметь структуру, сходную с естественным субстратом, и конкурировать с ним за фермент, тем самым ингибируя его и блокируя образование биологически активных веществ. Например, ковалентное связывание ацетилсалициловой кислоты с циклооксигеназой необратимо ингибирует фермент тромбоцитов, так как они лишены системы, синтезирующей новый протеин. В связи с этим небольшие дозы данного ЛС оказывают стойкий и выраженный антиагрегационный эффект.

3. *Физико-химическое действие на мембраны клеток.* Некоторые ЛС, например средства для общего наркоза и местного обезболивания, изменяют транспорт ионов через клеточные мембраны, меняя трансмембранный электрический потенциал и влияя тем самым на деятельность клеток нервной и мышечной системы.

4. *Прямое химическое взаимодействие.* ЛС могут вступать в прямое взаимодействие с молекулами и ионами (например, взаимодействие антацидов и соляной кислоты, действие многих антидотов при отравлениях химическими веществами).

Виды действия лекарств

Действие ЛС в зависимости от способа применения проявляется *системно* (генерализованное) или *местно* (локальное). Последнее бывает при использовании мазей, кремов, присыпок, полосканий, аппликаций. Если ЛС проникает в кровь и другие биологические жидкости, его фармакологический эффект может проявляться в любой точке организма. Это следует учитывать врачам-стоматологам, так как слизистая полости рта является идеальным местом для всасывания.

Основным действием ЛС называют то, которое используют в лечебных целях у данного больного. Другие фармакологические эффекты называют неосновными — вторичными. Если они вызывают функциональные нарушения, их рассматривают как неблагоприятные или нежелательные действия (НД).

В различных случаях один и тот же эффект может рассматриваться как основной, так и второстепенный, например анестезирующее и антиаритмическое действие лидокаина.

Выделяют также *рефлекторное* действие, когда эффект препарата опосредуется физиологическими реакциями нервной системы и связан с раздражением чувствительных окончаний в коже, слизистых оболочках или стенках сосудов.

В зависимости от широты спектра действия ЛС можно разделить на обладающие специфическими и неспецифическими эффектами. К по-

следним относятся те, которые обладают широким спектром фармакологических эффектов и влияют на разные системы биологического обеспечения. Обычно трудно выявить и точно оценить их действие. К ним относятся витамины, растительные адаптогены. Как правило, если ЛС обладает низкой избирательностью и действует на многие ткани и органы, то оно способно вызывать и большее количество неблагоприятных реакций.

Если ЛС влияет на рецепторный аппарат определенных систем как агонист или антагонист, то его действия рассматривают как *специфическое*. Влияние их проявляется независимо от органного расположения рецепторов, и фармакологические ответы разнообразны. Например, атропин расслабляет мускулатуру бронхов, пищеварительного тракта, уменьшает секрецию слюнных желез.

ЛС проявляют высокую степень избирательности или *селективность* действия, если они изменяют активность системы только в определенной ее части либо в одном органе. Чем меньше доза препарата и чем менее прочна его связь с рецептором, тем более селективно его действие. Однако селективность ЛС зависит от дозы и при больших ее значениях пропадает.

В идеале каждый врач мечтает иметь ЛС, которое имело бы строго определенную точку приложения в организме и обладало бы абсолютно избирательным действием, которое можно точно предвидеть, количественно оценивать и дозировать, при этом состояние больного не ухудшалось бы в связи с появлением нежелательных действий ЛС. Однако в жизни нет ЛС, которое бы оказывало абсолютно избирательное действие на рецептор, систему или патологический процесс.

Создавая новые ЛС, фармакологи тратят очень большие усилия на *повышение избирательности действия лекарств*. Для этого существуют два основных пути.

- ▶ *Целенаправленный синтез препаратов (рациональный дизайн лекарств)*. В этом случае синтезируют лекарство на основе информации о строении соответствующего ему рецептора. Это стало возможным только в последние десятилетия, когда были выделены многие рецепторы и изучена их структура. Однако избирательность не всегда возможна с биологической точки зрения. Так, например, противоопухолевые препараты действуют на быстро делящиеся клетки не только в опухолях, но и в других тканях (костномозговые, эпителия кишечника и т.д.), а препараты, блокирующие β -адренорецепторы, действуют на них независимо от локализации: и в миокарде, и в мускулатуре бронхов. Таким об-

разом, модификация структуры ЛС не всегда способствует повышению избирательности его действия.

- ▶ *Избирательный транспорт ЛС в зону, где оно должно действовать.* Этого можно достичь прицельным введением препарата в зону действия (например, использованием небулайзеров для доставки β_2 -агонистов в бронхи при приступе бронхиальной астмы) или использованием специальных лекарственных форм (например, комплекс лекарство—антитело, селективное по отношению к клеткам опухоли; липосомальные формы антибиотиков).

На основании действия лекарства на организм формируются показания к его использованию. Заболевания и состояния, при которых лекарство может быть опасно, определяют противопоказания. Существуют абсолютные противопоказания, при которых использование препарата категорически запрещено, и относительные противопоказания, когда он может быть использован при крайней необходимости и польза от его применения перевешивает причиняемый им вред.

2.2. ИЗМЕНЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ

При повторном применении лекарственных средств их действие может изменяться. Различают несколько типов таких изменений:

- ▶ кумуляция;
- ▶ сенсibilизация;
- ▶ толерантность (привыкание) и тахифилаксия;
- ▶ синдром отмены;
- ▶ пристрастие и зависимость (см. главу 7).

Кумуляция (лат. *stimulatio* — скопление) — накопление в организме и суммирование действия при повторном введении некоторых лекарственных веществ. Кумуляция более характерна для препаратов с длительным периодом полувыведения и может привести к передозировке с развитием токсических эффектов. Предотвратить кумуляцию можно уменьшением дозы, увеличением интервалов между введениями препарата или с помощью перерывов в лечении.

Сенсibilизация (лат. *sensibilis* — осязательный, воспринимаемый) — повышенная чувствительность организма животного или человека либо их отдельных органов к воздействию каких-нибудь раздражителей. Она может быть результатом либо иммунологической перестройки, либо неаллергических процессов. В первом случае на препарат, обладающий аллергенными свойствами (или приобретаю-

ший их в организме), образуются антитела, которые накапливаются и реагируют с лекарством при следующем его введении. В результате этого развиваются аллергические реакции. При этом процесс сенсибилизации зависит от использованной дозы, а разрешающая доза может быть и минимальной. Важно, что существует перекрестная аллергия, то есть возможно развитие аллергической реакции на лекарства со сходной химической структурой и вследствие этого обладающие сходными аллергенными свойствами, например сульфаниламиды и прокаин (Новокаин[®]). Сенсибилизация, не связанная с аллергическими реакциями, может быть обусловлена повышением одними препаратами чувствительности тканевых рецепторов к другим лекарствам. Например, повышение чувствительности миокарда к адреналину при фторотановом наркозе ведет к развитию сердечных аритмий в случае введения последнего.

Толерантность (лат. *tolerantia* — терпение) — снижение чувствительности к применяемому ЛС, в результате чего теряется действие препарата, что приводит к необходимости повышения дозы для получения эффекта, который раньше достигался при применении меньшей дозы. Это состояние может быть связано с уменьшением всасывания или увеличением метаболизма в результате индукции ферментов. Развитие устойчивости к лекарству может быть обусловлено и снижением чувствительности рецепторов или истощением механизмов, участвующих в активации лекарственного средства либо в его действии. При применении антибактериальных средств снижение эффективности лечения может быть связано с развитием устойчивости возбудителей и носит название резистентности. Возможна перекрестная толерантность между лекарственными средствами, близкими по химической структуре. Иногда встречается также природная толерантность, обусловленная наследственными факторами. Сверхбыстрое развитие толерантности после приема одной или нескольких доз ЛС называется тахифилаксией.

Синдром отмены — состояние, возникающее при внезапном прекращении приема ЛС. Он включает в себя два феномена: резкое обострение симптомов заболевания, при котором ЛС было назначено («рикошет»), или вторичное выпадение физиологической функции, подавленной применяемым ЛС. Существует ряд ЛС, при использовании которых велика вероятность развития синдрома отмены, и отменять их следует постепенно (например, глюкокортикоиды, психотропные препараты), давая возможность организму больного адаптироваться к более низкой концентрации препарата.

2.3. ДОЗИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Как терапевтическое, так и токсическое действие ЛС во многом зависит от дозы. Дозу обозначают латинской буквой D. На дозирование ЛС влияют такие факторы, как возраст, пол, масса тела, физиологическое состояние пациента, наличие сопутствующей патологии, взаимодействие ЛС. Режим дозирования (количество вводимого препарата и частота его назначения) позволяет индивидуализировать терапию в соответствии с фармакокинетическими характеристиками лекарства у конкретного пациента. Различают следующие дозы:

- ▶ *разовая доза* — количество ЛС на один прием;
- ▶ *суточная доза* — количество ЛС, принятое в течение суток;
- ▶ *курсовая доза* — количество ЛС, принятое за весь курс лечения;
- ▶ *средняя терапевтическая доза* — доза ЛС, наиболее часто используемая в терапевтической практике;
- ▶ *нагрузочная доза* — при необходимости быстро создать высокие концентрации препарата в крови первая доза (нагрузочная) выше, чем последующие;
- ▶ *поддерживающая доза* — количество ЛС, необходимое для поддержания терапевтической концентрации препарата в крови;
- ▶ *высшая разовая доза* — количество ЛС, применяемое при недостаточности терапевтического эффекта от средней разовой терапевтической дозы;
- ▶ *высшая суточная терапевтическая доза* — количество ЛС, применяемое при недостаточности терапевтического эффекта от средней суточной терапевтической дозы;
- ▶ *токсичная доза* — количество ЛС, вызывающее токсические эффекты;
- ▶ *летальная доза* — количество ЛС, приводящее к летальному исходу.

От дозы препарата зависит и его эффективность, и безопасность. Определением дозы лекарственного средства занимается следующий раздел клинической фармакологии — фармакокинетика.

Глава 3

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика — раздел КФ, посвященный анализу изменений концентрации лекарства в средах организма человека и механизмов, обеспечивающих эти изменения, что позволяет изучать *всасывание (абсорбцию), распределение, связывание с белками крови, биотрансформацию и выделение* ЛС из организма. Знание фармакокинетических параметров ЛС и закономерностей их изменений у конкретного больного позволяет выбрать оптимальный режим дозирования и добиться его максимального эффекта, поддержания этого эффекта в течение необходимого периода времени и обеспечения минимального риска развития нежелательных эффектов.

Фармакокинетический цикл состоит из ряда фаз, рассматриваемых последовательно, хотя в реальном масштабе времени они протекают параллельно, лишь преобладавая в те или иные моменты.

3.1. ВСАСЫВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Под *абсорбцией* или *всасыванием* понимается прохождение лекарственного вещества через биологические мембраны в кровеносную (лимфатическую) систему, что обеспечивает резорбтивное (общее) действие. На абсорбцию влияют площадь поверхности всасывания, скорость кровотока и состояние микроциркуляции в месте введения, лекарственная форма, растворимость лекарства в липидах.

Преодоление мембран осуществляется при помощи пяти механизмов.

Пассивная (простая) диффузия — липофильные низкомолекулярные соединения проходят через биологические мембраны по градиенту концентрации, что зависит от степени липофильности вещества.

Это наиболее важный механизм проникновения и распределения лекарств в тканях организма. Лекарственное средство проникает через биологическую мембрану пассивно со скоростью, пропорциональной разнице концентраций по обе ее стороны. При этом не требуется затрат энергии. Если лекарственное вещество является слабой кислотой,

то в кислой среде оно будет находиться в неионизированной форме, что улучшает его проникновение через биологические мембраны. Внутрь такое средство надо назначать после еды, когда кислотность желудочного сока максимальна. Если же оно обладает слабыми основными свойствами, то его лучше назначать до еды (за 1–1,5 ч) или спустя 1–2 ч после приема пищи, когда кислотность желудочного сока самая низкая.

Фильтрация (конвекционный транспорт) — прохождение молекул лекарственного вещества через поры мембран, пропускающие соединения небольших размеров в связи с незначительной величиной пор (в среднем до 1 нм). Кроме величины молекул, фильтрация зависит от их гидрофильности, способности к диссоциации, соотношения заряда частиц и заряда пор, а также от гидростатического, осмотического и онкотического давлений. Таким путем всасываются вода, некоторые ионы и мелкие гидрофильные молекулы.

Пассивная диффузия и в меньшей степени фильтрация служат основными механизмами абсорбции в ротовой полости, желудке, толстой кишке, прямой кишке и с поверхности кожи.

Активный транспорт осуществляется с помощью транспортных систем клеточных мембран (молекул-переносчиков), требует затрат энергии и может протекать против градиента концентрации.

Для данного механизма характерны избирательность, конкуренция разных веществ за один носитель и «насыщаемость». Последняя заключается в невозможности превысить определенную скорость процесса, которая лимитируется количеством носителя и не увеличивается при дальнейшем повышении дозы абсорбируемого вещества. Таким способом всасываются гидрофильные полярные молекулы, ряд неорганических ионов, сахаров, аминокислот и др. У детей и лиц пожилого и старческого возраста этот путь проникновения лекарственных средств функционирует слабо.

Облегченный транспорт подобен активному транспорту. Он может осуществляться против градиента концентрации, но не сопровождается потреблением энергии. Транспортные системы данного механизма строго специфичны для каждого вещества (например, для витамина B_{12}).

Пиноцитоз сходен с фагоцитозом: поглощение лекарственного вещества происходит в результате инвагинации клеточной мембраны с образованием везикул, которые мигрируют по цитоплазме к противоположной стенке и опорожняются наружу. Таким образом поступают в клетки лекарства полипептидной структуры и большой молекулярной массы.

Из всех используемых путей введения лекарственных средств механизм абсорбции отсутствует только при внутрисосудистом введении.

3.2. ОСНОВНЫЕ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Основные пути введения лекарств могут быть разделены на *энтеральные* и *парентеральные*.

А. Энтеральное введение — введение лекарства через пищеварительный тракт.

1. *Через рот (per os — внутрь)* назначается большинство средств в связи с простотой использования данного пути. При этом чаще всего абсорбция осуществляется в основном в проксимальных отделах тонкой кишки. На этот процесс влияют скорость эвакуации из желудка и активность перистальтики (при замедлении эвакуации или ускорении прохождения через кишечник абсорбция снижается). Ретардные формы лекарств (формы с медленным высвобождением) всасываются в толстой кишке.
2. *Сублингвально* или *буккально* лекарственные средства применяются с целью увеличения скорости достижения максимальной плазменной концентрации ($T_{C_{max}}$) и для исключения *эффекта первого прохождения через печень* (см. ниже). Все это происходит благодаря обильной васкуляризации слизистой оболочки полости рта (СОПР) и тому, что кровь из сосудов полости рта попадает в системный кровоток, минуя печень. К достоинствам этого пути относится также отсутствие влияния на препарат соляной кислоты желудка и моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Абсорбцию легко прервать, выплюнув лекарственную форму.

При этом пути введения ЛС вступают во взаимодействие со средой полости рта. Основной ее компонент — слюна, которая является смесью секрета слюнных желез, желез слизистой оболочки полости рта и десневой жидкости. За счет буферных систем в слюне поддерживается слабощелочная реакция (рН в среднем составляет 6,8). При большем сдвиге реакции слюны в кислую сторону активная субстанция лекарства может разрушаться, и эффект препарата снижается. В норме за сутки образуется 1,0–1,25 л слюны или в среднем 2,2 мл/мин. Секреция слюны зависит от физиологического состояния (например, при стимуляции пищей она возрастает, а при активации симпатико-адреналовой системы, что бывает при страхе, боли — снижается), от возраста, сопутствующей общесоматической и стоматологической патологии. Повышение саливации способствует заглатыванию препарата, что сводит на нет преимущества этого пути введения, а ее снижение препятствует растворению лекарства и его абсорбции. К недостаткам данного пути

относится также неудобство при частом и регулярном использовании, раздражение СОПР и развитие лекарственных стоматитов.

В то же время созданы специальные пролонгированные буккальные формы лекарств. Активное вещество соединено со специальной основой, которая постепенно растворяется под действием слюны, обеспечивая длительное и равномерное поступление лекарства в системный кровоток.

3. *Ректально* вводятся препараты, когда требуется избежать прямого раздражающего влияния средства на слизистую оболочку желудка или у детей, если лекарство обладает неприятным вкусом.

Слизистая прямой кишки не содержит ферментов, способных разрушать лекарства. Она отличается обильным кровоснабжением, хорошо развитой лимфатической системой. Отток крови из нижних отделов кишки осуществляется, минуя печень. Лекарственные средства легко абсорбируются и не подвергаются эффекту первого прохождения через печень. В то же время могут быть трудности с дозированием препарата, так как, всасываясь через верхние отделы прямой кишки, он попадает в систему воротной вены и в печень. Кроме того, возможно раздражающее действие лекарства на слизистую оболочку прямой кишки, а у детей и лиц старших возрастных групп могут быть трудности с удержанием препарата в кишке.

4. *В любой отдел кишечной трубки с помощью зондов или через фистулы* лекарства вводятся редко и исключительно в хирургической, реанимационной или психиатрической практике (при отсутствии парентеральных форм).

Б. *Парентеральное введение* — введение лекарства для получения резорбтивного эффекта, минуя пищеварительный тракт. Эти пути используют для препаратов, имеющих низкую всасываемость или высокий эффект первого прохождения через печень, а также оказывающих сильное раздражающее действие на слизистую ЖКТ.

5. *Внутрисосудистое введение* препаратов различается по смыслу и эффективности в зависимости от используемого сосуда. При внутривенном назначении обычно преследуется получение быстрого и выраженного эффекта. Внутриаартериальный путь используется редко и преимущественно для создания высокой концентрации препарата в определенном регионе. Эндолимфатические методики также разработаны для получения локальной высокой концентрации. Внутрисосудистые пути обеспечивают наиболее точное дозирование препарата и полное его поступление в системный кровоток (особенно внутривенный). Быстро выводящиеся препараты вводят путем внутривенных капельных

инфузий, что позволяет поддерживать стабильную концентрацию в крови. В то же время существует большая опасность передозировки, а также риск возникновения тромбозов и тромбофлебитов, инфицирования сосудистого катетера.

6. *Внутримышечное и подкожное введение* препаратов хотя по сравнению с пероральным и позволяет получать более высокие значения $T_{C_{max}}$ и быстрее их достигать, однако определенные ограничения этих путей связаны с присутствующим здесь механизмом абсорбции. При нарушении регионарного кровотока и микроциркуляции или при системных нарушениях микроциркуляции, наблюдаемых при шоке, стрессе (в частности, болевом стрессе), всасывание замедляется и теряется эффект, а повторные введения лекарства могут привести к кумуляции препарата и передозировке. Внутримышечное введение чревато развитием постинъекционных инфильтратов с возможным их инфицированием и развитием гнойных осложнений. Повторные подкожные инъекции инсулина вызывают атрофию жировой ткани, нарушение всасываемости препарата.
7. *Ингаляционное введение* предназначено для газообразных веществ и летучих жидкостей. При этом лекарственные средства быстро абсорбируются и элиминируются, что позволяет управлять концентрацией и контролировать действие препарата. Такой метод введения лекарств в первую очередь применяется в анестезиологии. Нередко к данному пути относят введение аэрозольных лекарственных форм, созданных для получения местного эффекта, например бронходилатации у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Такой трактовке способствует и название приспособлений, с помощью которых эти препараты применяются, — «дозированные ингаляторы». Однако, поскольку в этих случаях наивысшие концентрации, обуславливающие лечебный эффект, создаются в тканях бронха, а абсорбция в системный кровоток минимальна и определяет лишь нежелательные эффекты, более целесообразно ингаляции аэрозолей рассматривать как вариант местного лечения.
8. *Трансдермальное введение* обычно используют для получения длительного эффекта. В данном случае применяются специальные системы в виде мазей или пластырей, высвобождение лекарства из которых происходит постепенно. Это обеспечивает равномерную чрескожную абсорбцию лекарства, позволяет поддерживать постоянную концентрацию препарата в крови. Таким путем могут

вводиться нитраты, фентанил (для длительного обезболивания у онкологических больных). У детей, особенно первых лет жизни, кожа имеет тонкий роговой слой, и всасывание через нее происходит так же легко, как и при приеме внутрь или при нарушении целостности кожных покровов, что требует особой осторожности использования у них данного пути.

9. *Интраназальное введение*, хотя и принято относить к парентеральным путям, по сути, занимает промежуточное положение между парентеральным и местным применением. Подслизистое пространство носа имеет прямое сообщение с субарахноидальным пространством обонятельной зоны головного мозга, куда и поступает лекарство из полости носа. При этом пути введения хорошо всасываются липофильные вещества. Его используют для препаратов, действующих на ЦНС (при обезболивании, премедикации, лечении мигрени), когда получение системной концентрации лекарства в крови не является целью.
10. *Местное применение ЛС на кожу и слизистые оболочки*, в полости, цереброспинальную жидкость преследует цель создания максимальных локальных концентраций при минимальной абсорбции лекарства. Это позволяет достичь выраженного лечебного эффекта препарата в нужной зоне и минимизировать системные нежелательные эффекты. Тем не менее полностью предупредить системные нежелательные эффекты невозможно в связи с наличием какой-то степени абсорбции препарата и развития резорбтивного действия. Местное применение лекарств широко используется в стоматологии для лечения СОПР и твердых тканей зуба. Поэтому именно врачи-стоматологи наиболее часто сталкиваются с резорбтивным действием лекарств при их местном применении, что обусловлено особенностями строения тканей полости рта и их кровоснабжения.

Процесс абсорбции можно охарактеризовать полнотой и скоростью всасывания:

- ▶ *полнота всасывания* — часть дозы, всосавшаяся в кровь (в %);
- ▶ *скорость всасывания* отражают 3 показателя:
 - константа скорости абсорбции (K_a);
 - время достижения максимальной концентрации ($T_{C_{max}}$);
 - *период полуабсорбции* ($T_{1/2a}$) — время поступления половины дозы в кровь из места введения;
- ▶ *максимальная концентрация* (C_{max}) — наибольшая концентрация лекарства в системном кровотоке зависит прежде всего от полноты

всасывания, однако на ее величину влияет также скорость всасывания и даже активность процесса распределения.

Скорость и полнота абсорбции не зависят друг от друга и могут у одного лекарственного средства под влиянием одного и того же фактора меняться разнонаправленно.

Пресистемная элиминация

При приеме препарата внутрь, кроме биологических мембран, стоящих на пути из просвета кишечника в кровь, имеется еще один фактор, ограничивающий поступление лекарства в системный кровоток, — *печеночный метаболизм*. Лекарственное вещество, поступая из ЖКТ по воротной вене в печень, может подвергнуться ферментативному разрушению, в связи с чем в системный кровоток попадает лишь часть (иногда незначительная) принятой дозы. Данный феномен носит название «*эффект первого прохождения через печень*». Так, некоторые ЛС, обладая высокой абсорбцией, попадают в системный кровоток в очень небольшом количестве, не оказывающем терапевтического эффекта. Этот эффект характерен для быстро метаболизирующихся (см. фазу биотрансформации) средств и при значительной выраженности исключает возможность приема соответствующего препарата внутрь (например, антиаритмик лидокаин). В других случаях его можно корригировать увеличением дозы, которая оказывается значительно выше, чем при внутривенном введении (верапамил, морфин, пропранолол). Весьма демонстративным в этом плане является пример нитроглицерина. Эффект первого прохождения через печень у этого препарата достигает 85–97% дозы, что объясняет необходимость его назначения «в обход» печени (сублингвально или внутривенно) и делает бессмысленным нередко встречающееся назначение внутрь «капель Вотчала» (раствор нитроглицерина в ментоле).

Часть введенной дозы, достигшая системного кровотока, является важнейшей характеристикой препарата. Последняя обозначается как «*биодоступность*» и, по определению ВОЗ, понимается как степень и скорость, с которой вещество или его активная часть доставляется из лекарственной формы в системный кровоток. При внутривенном введении биодоступность принимается за 100%. При приеме внутрь она зависит от ряда факторов: устойчивости лекарства к действию соляной кислоты желудочного сока, активности разрушения препарата ферментами в просвете и стенке кишечника, выраженности эффекта первого прохождения через печень, то есть от потерь вследствие так называемой *пресистемной элиминации*.

Пресистемная элиминация зависит не только от препарата, но и от ряда факторов организма пациента и условий применения лекарства. На пресистемную элиминацию влияют взаимодействия с пищей и другими лекарственными средствами (см. главу 9), скорость эвакуации из желудка, моторная функция кишечника, состояние функции печени и портального кровообращения. При нарушении функции печени (при циррозе), а также при развитии системы анастомозов между воротной веной и полыми венами (при портальной гипертензии) лекарственное средство попадает в системный кровоток, минуя печень. При этом снижается эффект первого прохождения через печень, что может приводить к передозировке лекарства, несмотря на назначение терапевтической дозы.

Кроме перечисленных факторов, на биодоступность влияют еще и особенности технологии приготовления лекарственной формы. Именно поэтому биодоступность одного и того же активного вещества, выпускаемого в разных лекарственных формах или в лекарствах различных производителей, может колебаться в широких пределах. Однако такие колебания существенно затрудняют эффективное и безопасное дозирование лекарственных средств. В связи с этим перед регистрацией лекарства необходимо провести исследование биодоступности нового препарата в сравнении с эталонным лекарственным средством. В результате будет получена информация о сравнительной биодоступности или о *биоэквивалентности*.

3.3. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ В ОРГАНИЗМЕ, СВЯЗЬ С БЕЛКАМИ

Связь с белками крови. Многие лекарственные вещества обладают выраженным физико-химическим сродством к макромолекулам, в связи с чем, попав в кровь или лимфу, они связываются с белками и находятся в крови в виде двух фракций: свободной и связанной. Чаще всего лекарства (салицилаты, пенициллины, сульфаниламиды и многие другие) связываются с основным сывороточным белком — альбумином. В меньшей степени в этом процессе принимают участие глобулины, кислый α_1 -гликопротеид, липопротеиды, форменные элементы. Некоторые лекарства связываются одновременно с несколькими структурами.

Фармакологически активна только свободная, несвязанная фракция лекарства. Лишь она способна проникать через клеточные мембраны, влиять на специфические мишени, подвергаться превращениям под влиянием ферментов или экскретироваться из организма. Связь лекарства с белком достаточно непрочная, образование и распад комплек-

са «лекарство–белок» происходит быстро. Благодаря этому свободная и связанная фракции находятся в равновесии: в связанном виде вещество циркулирует в крови до тех пор, пока концентрация свободной фракции не снизится, после чего происходит высвобождение его части, что обеспечивает стабильность плазменной концентрации. Иными словами, связавшись с белками крови, препарат образует депо.

Связывание с белками приобретает клиническое значение, если оно превышает 80–90%. Так, уменьшение связанной фракции препарата с 98 до 96% способно увеличить свободную фракцию с 2 до 4%, то есть в 2 раза, что чревато передозировкой. Это может развиваться при различных физиологических и патологических состояниях, при которых уменьшается количество белка в крови (например, новорожденные и особенно недоношенные, лица пожилого возраста, истощенные больные, пациенты с нарушенной белково-синтетической функцией). Уменьшается связанная фракция при хронической почечной недостаточности, хронических болезнях печени, сепсисе, ожогах, белковом голодании не только вследствие гипоальбуминемии, но и в результате накопления продуктов метаболизма, конкурирующих с лекарством за белок.

В патологических условиях изменения величины связанной фракции могут протекать в обе стороны. Например, у антиаритмического препарата хинидина этот показатель, составляющий в норме 87–92%, снижается при застойной сердечной недостаточности до 82%, а при хронической дыхательной недостаточности возрастает до 96%. При инфаркте миокарда происходит накопление α_1 -кислого гликопротеина, что способствует усиленному связыванию лидокаина, хинидина и др. Увеличение уровня белка в крови, например, при онкологических заболеваниях может уменьшать величину свободной фракции препарата, в связи с чем его эффект будет снижаться.

Распределение в организме. В эту фазу фармакокинетического цикла лекарство разносится кровью по всему организму, проникает в интерстициальные пространства, достигает клеток и накапливается в различных тканях и органах. В результате распределения лекарственное средство достигает свою мишень, связывается с ней и проявляет действие. Процесс распределения продолжается до тех пор, пока скорость движения лекарственного вещества в ткани не сравнивается со скоростью его возвращения из ткани в кровоток. При равенстве этих скоростей возникает состояние, считающееся *устойчивым* (steady state), а концентрация вещества в крови в это время называется *равновесной* (C_s).

Распределение препаратов в организме никогда не бывает равномерным, что зависит от ряда физиологических (патофизиологических) и фармакологических факторов.

Среди свойств лекарства, определяющих характер распределения, можно выделить факторы, от которых зависит способность вещества к абсорбции (преодоление биологических барьеров в процессе распределения происходит по тем же законам, что и при всасывании), сродство (аффинитет) к отдельным тканям (что определяет преимущественное накопление препарата), а также связывание с белками крови. Гидрофильные вещества имеют малый *объем распределения* (см. ниже), липофильные — большой.

Распределение может существенно меняться в зависимости от ряда характеристик самого организма, к которым относятся следующие:

- ▶ интенсивность регионарного кровотока в физиологических условиях (наиболее активно кровоснабжаются сердце, печень, почки, железы внутренней секреции);
- ▶ проницаемость мембран и соответствующих барьеров (например, гематоэнцефалического, плацентарного) для данного вещества в норме и при патологии (см. ниже);
- ▶ нарушения гемодинамики и микроциркуляции при стрессе, шоке, хронической сердечной недостаточности, в результате чего уменьшается кровенаполнение интенсивно снабжаемых кровью органов (тормозится инактивация препарата в печени, экскреция с мочой);
- ▶ наличие в полостях застойных и воспалительных выпотов, в которых способны накапливаться гидрофильные лекарственные вещества.

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) — механизм, благодаря которому обмен веществами между системным кровотоком и цереброспинальной жидкостью осуществляется высокоизбирательно. Эндотелиальные клетки мозговых капилляров тесно прилежат друг к другу и не имеют пространств, через которые водорастворимые ЛС могли бы проникать в цереброспинальную жидкость, чем и определяется эта избирательность. В то же время жирорастворимые вещества легко проникают через ГЭБ. При инфекционном воспалении мозговых оболочек проницаемость ГЭБ повышается и для водорастворимых веществ. Однако, поскольку концентрация лекарств в цереброспинальной жидкости быстро снижается (в связи с тем что в течение 1 ч обновляется примерно 1/10 часть ее объема, то есть лекарство практически вымывается), в этом случае оказывается актуальным введение препаратов непосредственно в субарахноидальное пространство (интратекально).

Для описания процесса распределения существует ряд характеристик, наиболее важными из которых являются:

- ▶ *объем распределения (кажущийся объем распределения)* — это гипотетический объем жидкости, необходимый для равномерного распределения всего количества препарата в концентрации, равной его концентрации в плазме крови (обычно рассчитывается удельный объем распределения на единицу массы тела). Он отражает степень захвата ЛС тканями из плазмы крови и связывает количество лекарства в организме с его концентрацией в крови;
- ▶ *равновесная (стационарная) концентрация (C_{ss})* — устанавливается в крови при поступлении ЛС в организм со скоростью, равной скорости его элиминации, что может быть достигнуто либо при постоянной внутривенной инфузии, либо при введении одинаковой дозы через равные промежутки времени; причем если не используются насыщающие дозы, то C_{ss} обычно достигается через 5–7 периодов полуэлиминации (см. ниже). При приеме ЛС через определенные промежутки времени в одинаковой дозе возникающие наименьшие и наибольшие концентрации рассматривают как минимальную и максимальную равновесные концентрации, которые могут существенно отличаться от *средней терапевтической концентрации* (см. ниже), что имеет большое клиническое значение для назначения препаратов с малой *терапевтической широтой* (см. ниже).

3.4. БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

При введении лекарства в организм происходит включение процессов, направленных на его разрушение и выделение из организма. Некоторые растворимые в воде лекарства выделяются почками в неизменном виде, другие подвергаются воздействию ферментов.

Биотрансформация (метаболизм) — это универсальное понятие, отражающее химические изменения, которым подвергаются в организме ксенобиотики (чужеродные вещества, включая и лекарства). Основной биологической идеей биотрансформации является освобождение организма от ксенобиотика либо путем его утилизации в качестве энергетического или пластического субстрата, либо путем его перевода в форму, удобную для выделения. Именно поэтому соответствующие биохимические процессы можно рассматривать как систему дезинтоксикации, однако такой взгляд был бы слишком упрощенным.

Во-первых, токсичность многих ксенобиотиков обусловлена не самим веществом, а продуктами его биотрансформации. Это в полной мере относится и к лекарствам. Так, например, токсичность лидокаина определяется образованием в процессе его биотрансформации ксидид моноэтилглицина.

Во-вторых, большое число препаратов имеет активные дериваты (метаболиты), фармакологическое действие которых сравнимо или значительно превышает таковое у первоначального вещества. Так, активность 4-гидрокси-пропранолола, образующегося в печени при первом прохождении, сравнима с активностью самого пропранолола (Анаприлин[▲], Обзидан[▲]); однако в связи с тем что первый обладает меньшим *периодом полувыведения* (см. ниже), разные способы введения данного препарата обеспечивают различную его эффективность. На примере ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) эналаприла (Ренитек[▲], Энап[▲]) можно продемонстрировать увеличение активности фармакологического вещества в процессе биотрансформации, поскольку его метаболит эналаприлат, образующийся в процессе гидролиза, в 10 раз превышает активность исходного вещества. В ряде случаев одни лекарства могут превращаться в вещества, используемые как другие лекарства: например, кодеин способен трансформироваться в морфин, а теофиллин (у новорожденных) — в кофеин.

В-третьих, существует ряд препаратов, которые, будучи сами фармакологически неактивными, представляют собой как бы транспортные вещества. Они метаболизируются до фармакологически активных веществ только после абсорбции и прохождения через печень, например муколитик бромгексин, или при попадании в вирус, например противовирусное средство ацикловир. Такие препараты называются *пролекарствами*. Со временем иногда появляется возможность отказаться от них, перейдя к выпуску непосредственно активного начала: вместо не применяющегося сегодня фенацетина[▲] («пролекарства») широко используется его активный дериват — парацетамол.

Биотрансформация лекарств протекает во многих органах. В порядке убывания значимости органы и ткани, принимающие участие в биотрансформации, можно расположить следующим образом: печень, желудок, кишечник, почки, легкие, кожа, мозг. В этом процессе могут участвовать также надпочечники, гладкие и поперечнополосатые мышцы, эндотелий сосудов, кровь и т.п.

В реакциях биотрансформации выделяют два этапа (две фазы), каждый из которых может иметь и самостоятельное значение.

На *первом этапе* ЛС подвергается окислению, восстановлению или гидролизу. Ключевую роль в этой фазе играет система изоферментов цитохрома P450 — главная окисляющая система организма, связанная с эндоплазматическим ретикулумом (эндоплазматическая или микросомальная система). Клетки печени и кишечника особенно богаты ферментами системы цитохрома P450. Важнейшими свойствами этой системы являются:

- ▶ возможность биотрансформировать практически все известные химические соединения;
- ▶ способность связывать молекулярный кислород;
- ▶ высокая индуктивность (повышение активности фермента под влиянием внешних факторов).

Возможна селективная индукция определенных изоферментов и более или менее неселективная индукция. Последняя может возникать под влиянием алкоголя и ингредиентов табачного дыма, в связи с чем у лиц с так называемыми вредными привычками может существенно снижаться эффективность множества препаратов. Важно подчеркнуть возможность не только индукции, но и ингибиции ферментов этой системы (например, уксусным альдегидом, образующимся при восстановлении этанола под влиянием алкогольдегидрогеназы).

Хотя, как уже указывалось, конечной целью биотрансформации является «дезинтоксикация», из ЛС могут образовываться эпоксиды и азотосодержащие оксиды, способные вступать во взаимодействие с белками, повреждая их и делая чужеродными для организма. В результате запускаются иммунный ответ и процесс аутоагрессии. Повреждая клеточные мембраны, нарушая синтез нуклеиновых кислот, эпоксиды, азотосодержащие оксиды и некоторые другие метаболиты вызывают процессы канцерогенеза, мутагенеза или тератогенеза. Среди таких потенциально опасных лекарств в качестве примера можно назвать дифенгидрамин (Димедрол[®]) и триметоприм (составная часть комбинированных препаратов Ко-тримоксазол[®], Бисептол[®], Бак-трим[®] и др.).

На *втором этапе* происходят завершение дезинтоксикации. В результате образования конъюгатов с остатками неорганических и органических кислот, включая аминокислоты (серной, уксусной, глюкуроновой, глутаминовой, глицин, глутатион), или метильными группами ЛС почти полностью утрачивают свою фармакологическую активность и, приобретая растворимость в воде, выводятся с мочой или желчью.

Особо необходимо подчеркнуть, что в случаях когда каждая из фаз выступает в качестве самостоятельной биотрансформирующей систе-

мы (например, окисление алкоголя до углекислого газа и воды или ацетилирование сульфаниламидов), высокая активность одной из них обычно сочетается с низкой активностью другой (что детерминировано генетически). Так, среди коренных северных народов очень высок процент «быстрых ацетиляторов», что сочетается с низкой способностью к окислению ксенобиотиков и плохой переносимостью алкоголя.

Биохимические процессы как I, так и II этапа, зависят от функционального состояния множества систем организма — характера оксигенации тканей, состояния печеночного кровотока (его уменьшение может вести к замедлению биотрансформации), белково-синтетической функции в целом и активности синтеза ферментов в частности и т.д. Поскольку активность синтеза белка и ферментов меняется с возрастом, у лиц старших возрастных групп наблюдается снижение биотрансформации ксенобиотиков (что требует особой осторожности при дозировании лекарств у них). Существенные особенности биотрансформации лекарств наблюдаются в разные периоды созревания детей (с чем связаны известные ограничения применения определенных препаратов в педиатрии и детские дозы). Например, недостаточная зрелость ферментных систем у новорожденных и грудных детей приводит к тому, что жирорастворимые лекарства дольше остаются фармакологически активными.

Многие лекарства одновременно подвергаются нескольким реакциям каждой из фаз. Такое дублирование обеспечивает высокую надежность деятельности системы в целом. При этом конечные продукты биотрансформации могут различаться при измененном состоянии отдельных систем организма, например у детей разного возраста.

Поскольку наиболее активно биотрансформация протекает в печени, все лекарства могут быть разделены на препараты с высоким и низким печеночным *клиренсом* (см. ниже).

3.5. ВЫВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЗ ОРГАНИЗМА

Экскретироваться из организма лекарства могут с любыми жидкостями (моча, слюна, пот, желчь, грудное молоко и т.д.), а летучие (газообразные и летучие жидкости для наркоза; эфирные масла, например камфора) — и с выдыхаемым воздухом. Однако на практике для подавляющего большинства лекарственных средств в качестве пути выделения клиническое значение имеют почки и ЖКТ. В зависимости от гидро- или липофильности, способности фильтроваться, секретироваться и реабсорбироваться в почках, секретироваться в желчь и абсор-

бирова́ться в кишечнике лекарственные вещества и их дериваты (если средство подверглось биотрансформации) выделяются одним из этих двух основных путей. Выделение ЛС с молоком важно у кормящих матерей, а со слюной имеет значение в развитии нежелательных действий со стороны полости рта.

Выделение ЛС и их метаболитов почками включает в себя фильтрацию, секрецию и канальцевую реабсорбцию.

Клубочковая фильтрация представляет собой пассивный процесс, скорость которого зависит от концентрации вещества в крови, его молекулярной массы и заряда: вещества с высокой молекулярной массой или связанные с белками крови практически не фильтруются.

Секреция в почечных канальцах — процесс активный, в котором участвуют специальные транспортные системы, переносящие молекулы из плазмы в канальцевую жидкость, и не зависит от связывания препарата с белками крови. Одни и те же транспортные системы могут участвовать в выделении разных веществ, что может создавать конкуренцию при экскреции последних (см. главу 8).

Канальцевая реабсорбция одних веществ (глюкозы, аминокислот, ионизированных соединений) происходит активно, а других (жирорастворимых) — пассивно. Именно поэтому липофильные молекулы, попав в первичную мочу, активно реабсорбируются методом простой диффузии и не могут экскретироваться этим путем.

Таким образом, почками, как правило, выделяются гидрофильные ионизированные и полярные молекулы (исходные вещества и продукты биотрансформации). А поскольку степень их ионизации изменяется при различных значениях рН, почечная экскреция лекарств может существенно зависеть от рН мочи, который сам может меняться под влиянием других ЛС (см. главу 8) или пищи. Например, ацетилсалициловая кислота, диссоциируя в щелочной среде, которая создается в результате потребления определенных пищевых продуктов или при приеме некоторых лекарств, становится менее растворимой, и ее реабсорбция снижается, а экскреция увеличивается. Этот эффект используется при передозировке данного препарата и ему подобных средств.

Вторым по значимости путем экскреции служит ЖКТ. Весь объем выделяющегося этим путем лекарства состоит из нескольких фракций:

- ▶ часть дозы, не всосавшаяся в ЖКТ (в неизмененном виде);
- ▶ неизмененное вещество и, чаще, его дериваты, секретированные печенью в желчь и экскретированные с желчью в просвет кишки;
- ▶ часть дозы, биотрансформировавшаяся в желудке и кишечнике (в виде дериватов);

- ▶ неизмененное вещество или его дериваты, экскретированные стенкой желудка либо кишки.

Основное клиническое значение имеют первые две фракции, поскольку именно они определяют наибольший объем экскреции лекарства этим путем. Экскрецию с желчью не лимитируют высокая молекулярная масса и связывание с белком. Тем не менее и это путь имеет свои ограничения. В частности, экскретированное с желчью в просвет кишки вещество способно вновь абсорбироваться. Это касается в первую очередь конъюгатов глюкуроновой кислоты, которые могут гидролизироваться под влиянием кишечной флоры, в результате чего высвободившееся первоначальное вещество может вновь абсорбироваться и частично вновь попадать в системный кровоток, а частично вновь экскретироваться печенью. Этот феномен называется *энтерогепатическая циркуляция* или *печеночная рециркуляция*. Реабсорбция экскретированного в просвет кишки вещества приводит к появлению новых пиков концентрации ЛС в крови и способствует более длительному поддержанию высоких концентраций, что играет важную роль при интоксикациях и часто требует назначения энтеросорбентов вне зависимости от пути введения препарата.

Элиминацию в целом характеризует показатель, называемый *клиренсом* ($Cl_{\text{общ}}$), под которым понимается объем крови (плазмы, сыворотки), полностью освобождаемый от данного вещества за единицу времени (л/ч, мл/мин). Этот показатель в практической деятельности важен для расчета поддерживающей дозы ($D_{\text{поддерж}}$) трудно управляемых лекарств, например дигоксина или теофиллина. Поддерживающая доза должна обеспечивать равенство между скоростью выведения и скоростью поступления препарата, то есть превратить достигнутую концентрацию в равновесную (C_{ss}):

$$D_{\text{поддерж}} = C_{ss} \times Cl_{\text{общ}}$$

Для большинства лекарств общий клиренс — величина постоянная, не зависящая от концентрации. Однако у некоторых, например фенитоина (Дифенина[▲]), ацетилсалициловой кислоты (Аспирина[▲]), клиренс непостоянен, и элиминация — процесс насыщаемый, зависящий от дозы и концентрации.

Общий клиренс складывается из печеночного и почечного клиренсов данного препарата. Органный клиренс обычно зависит либо от скорости кровотока через этот орган, либо от концентрации вещества в крови, либо от обоих этих факторов. Это зависит от активности биотрансформации вещества, имеющегося запаса соответствующих ферментов, степени связывания лекарства с белками. Во всяком случае,

назначая препарат, выводящийся каким-либо путем, необходимо хотя бы на качественном уровне оценить кровоток в органе, обеспечивающем этот путь, — кровоснабжение почек и печени при шоке, застойной сердечной недостаточности, состояние кровообращения в печени при алкогольном циррозе печени и т.п.

Для оценки функции почек используется показатель клиренса эндогенного креатинина. В норме он составляет 80–120 мл/мин. Его можно рассчитать по соответствующим формулам, исходя из сывороточного уровня и суточной экскреции креатинина с мочой, или определить по специальным номограммам в зависимости от сывороточного уровня креатинина, массы тела и роста больного. В соответствии с величиной клиренса креатинина врач должен корректировать дозы и кратность введения лекарственных средств при почечной недостаточности.

Одним из наиболее важных фармакокинетических параметров является *период полуэлиминации* — $T_{1/2}$ (*период полувыведения, период полужизни*) — время снижения концентрации препарата в плазме крови на 50%. Он выражает связь между объемом распределения и клиренсом. Период полувыведения служит для определения времени, в течение которого в плазме крови достигается равновесная концентрация ЛС при его регулярном приеме.

3.6. «ОРИГИНАЛЬНЫЕ» ПРЕПАРАТЫ И «ГЕНЕРИКИ», БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В любом ЛП можно выделить неактивные ингредиенты, используемые для создания соответствующей лекарственной формы, и собственно лекарственное вещество (активную субстанцию). Последнее имеет международное непатентованное название (МНН) и, поскольку может присутствовать в целом семействе однотипных препаратов, может считаться генерическим названием всех этих средств. Среди обилия препаратов с одним генерическим названием можно выделить оригинальные препараты и воспроизведенные (генерики).

В соответствии с Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61 ФЗ, редакция от 22.12.2020 (с изменениями и дополнениями, вступил в силу с 01.01.2021) *оригинальные* ЛС — это лекарственные средства, поступившие в обращение с зарегистрированными собственными названиями; *воспроизведенные* ЛС (*генерики*) — это лекарственные средства, поступившие в обращение после истечения срока действия исключительных патентных прав на оригинальные лекарственные средства.

Появление на рынке большого количества препаратов-генериков привело к необходимости оценивать их эквивалентность оригинальному ЛС.

Выделяют *три вида эквивалентности: фармацевтическую, биологическую и терапевтическую.*

Лекарственные препараты являются *фармацевтически эквивалентными*, если они содержат одно и то же количество одного и того же действующего вещества (одних и тех же действующих веществ) в одних и тех же лекарственных формах, которые соответствуют требованиям одних и тех же или сопоставимых стандартов.

Фармацевтическая эквивалентность не обязательно предполагает биоэквивалентность, поскольку различия во вспомогательных веществах и/или в процессе производства могут привести к более быстрому либо более медленному растворению и/или к более быстрой либо более медленной абсорбции. В результате они могут существенно различаться по терапевтической эффективности и выраженности нежелательных действий. Кроме того, особенности технологии приготовления отдельных лекарств могут приводить и к различиям в сроках годности.

По определению, предложенному экспертами ВОЗ, «два лекарственных средства считаются *биоэквивалентными*, если они эквивалентны фармацевтически, имеют одинаковую биодоступность и при назначении в одинаковой дозе обладают сходным действием, обеспечивая сходную эффективность и безопасность». При определении биоэквивалентности они рекомендуют в качестве препарата сравнения использовать оригинальное ЛС. При невозможности использования оригинального препарата рекомендуется в качестве стандарта использовать ЛС, занимающее лидирующее положение на рынке данной страны, если его качество, безопасность и эффективность подтверждены. При отсутствии препарата-лидера регистрируемый генерик должен соответствовать требованиям местного государственного или регионального стандарта, а также Международной фармакопеи и Руководству ВОЗ по регистрационным требованиям для определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов, выпускаемых несколькими производителями.

Лекарства считаются *терапевтически эквивалентными*, если они содержат одну и ту же активную субстанцию и при введении одним и тем же субъектам показывают одинаковую эффективность и токсичность. Терапевтически эквивалентные лекарственные средства должны иметь доказанную эффективность и безопасность, быть фармацевтически и биологически эквивалентными, иметь сходные инструкции по применению, производиться в соответствии со стандартами GMP (Good Manufacturing Practice, Надлежащая производственная практика).

Глава 4

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФАРМАКОДИНАМИКИ И ФАРМАКОКИНЕТИКИ. ЗАВИСИМОСТЬ ЭФФЕКТА ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛЕКАРСТВА В ПЛАЗМЕ КРОВИ

Количественная оценка действия препарата может быть осуществлена при помощи различных характеристик. Различают *силу действия* и *эффективность* ЛС.

Под силой действия понимают соотношение количества лекарственного вещества и выраженности его эффекта. Различие в силе действия обычно не имеют существенного клинического значения, так как обычно имеется возможность у различных по силе действия лекарств подобрать эквивалентные по выраженности эффекта дозы, то есть обеспечить равный терапевтический эффект.

Как уже упоминалось, под *эффективностью* ЛС понимают степень их положительного влияния на течение болезни, то есть способность ЛС оказать максимально возможное действие. Например, если препарат «А» способен оказать эффект такой выраженности, которую невозможно достичь, назначая препарат «В» даже в максимально допустимых дозах, то препарат «А» обладает большей эффективностью. Различия в терапевтической эффективности имеют важное клиническое значение.

Зависимость выраженности эффекта от дозы графически отображается в виде кривой «доза—эффект». По оси абсцисс откладываются величины доз, а по оси ординат — выраженность ответов (эффекта). Поскольку обычно даже небольшое увеличение дозы приводит к существенному нарастанию эффекта, используется полулогарифмическая шкала. При этом можно наглядно видеть, что чем выше доза, тем сильнее эффект. Однако с определенного уровня дальнейшее увеличение дозы может сопровождаться уменьшением нарастания эффекта, а затем

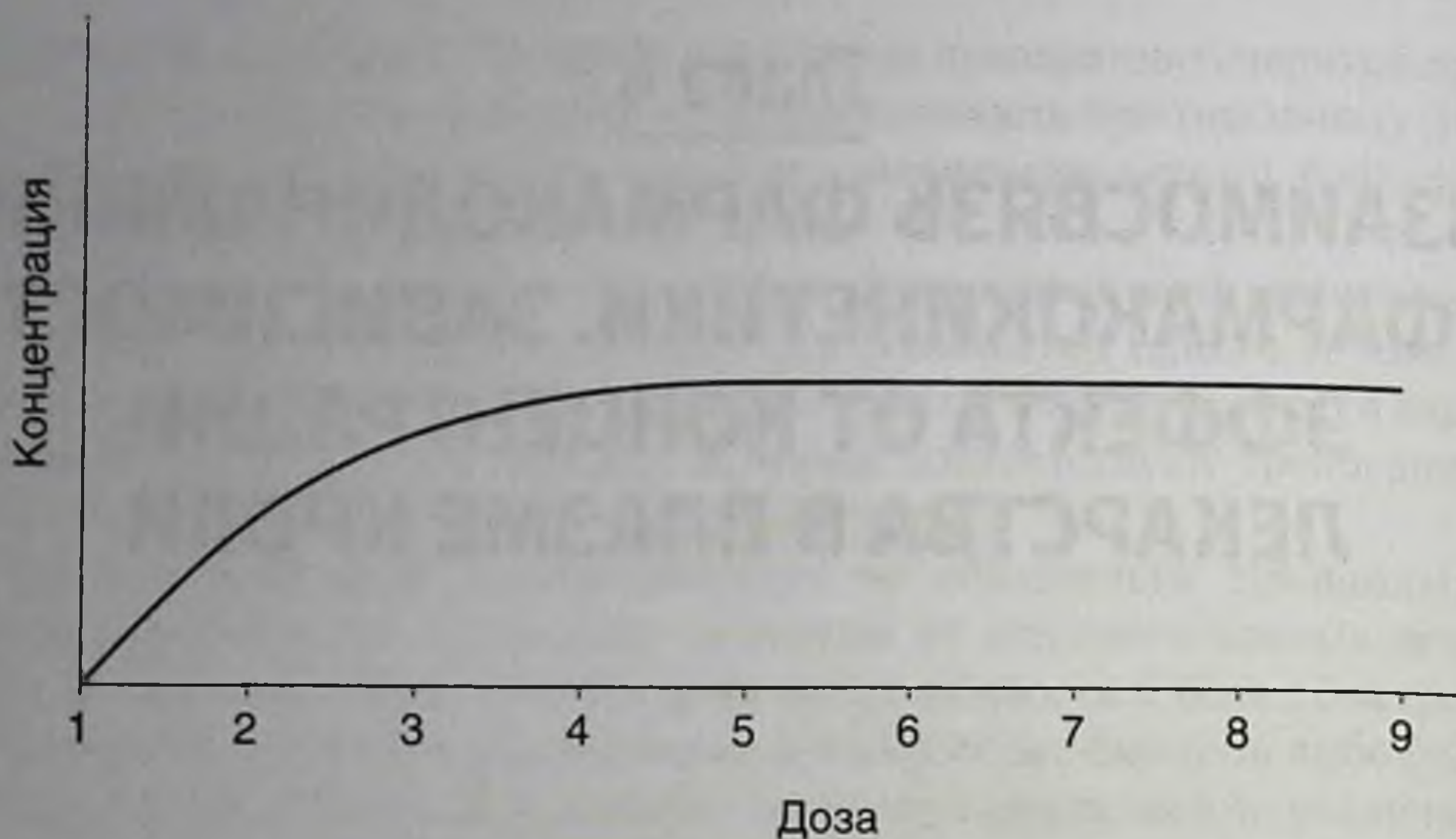


Рис. 4.1. Кривая зависимости «концентрация–доза»

нарастание эффекта вообще прекращается. Нежелательные действия чаще развиваются при применении ЛС, эффект которых резко усиливается по мере увеличения дозы. Соотношение безопасности и эффективности ЛС описывается показателем, определяемым в эксперименте на животных, — *терапевтическим индексом*. Этот показатель рассчитывается как соотношение 50% летальной и эффективной доз.

Обычно больной получает лекарство через определенные интервалы времени. Хотя связь между дозой препарата и его концентрацией в плазме носит линейный характер (рис. 4.1), зависимость эффекта от дозы может быть прослежена далеко не у всех препаратов. Это обусловлено особенностями фармакокинетики соответствующих средств («насыщаемость» процесса абсорбции, вариабельность эффекта первого прохождения через печень и степени связывания с белками крови, различия в аффинитете к мишени и др.). В связи с этим более объективной характеристикой эффективности ЛС является зависимость его действия от концентрации лекарства в плазме крови, что отображается кривой «концентрация–эффект» (рис. 4.2). Эта кривая строится по результатам обследования некоторого числа лиц, обычно — здоровых добровольцев, и является усредненной характеристикой препарата, а не индивидуальной характеристикой испытуемого. По этой кривой можно найти очень важный показатель действия лекарства — *минимальную терапевтическую концентрацию* или *минимальный терапевтический уровень*. За этот уровень принима-

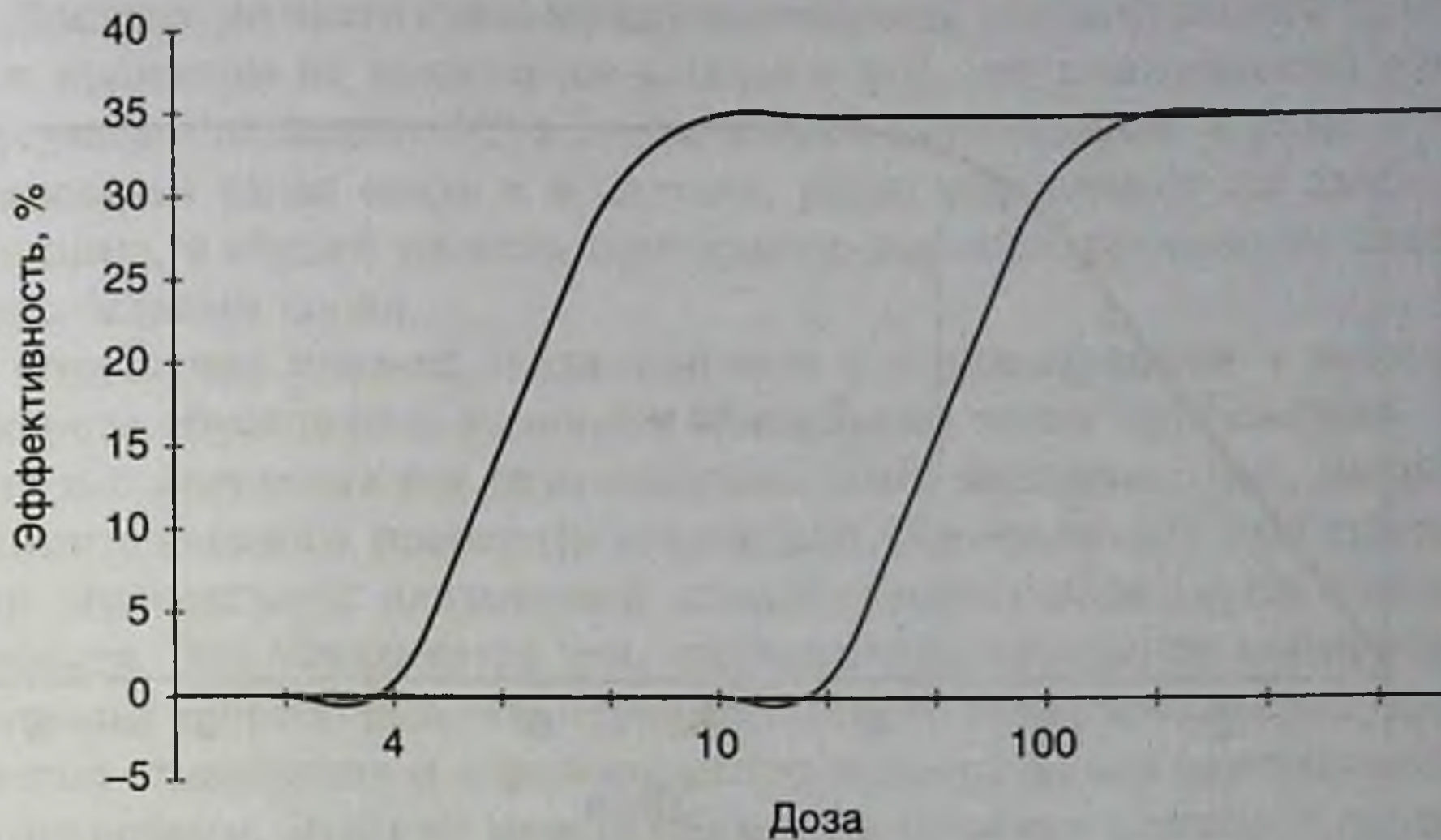


Рис. 4.2. Кривая зависимости «концентрация–эффект»

ется концентрация, при которой достигается 50% эффект (эффект, равный 50% максимального). Для большинства лекарств существует также кривая «концентрация–эффект» для нежелательного действия. Вместе обе кривые определяют допустимый минимум и максимум концентрации препарата в плазме. Интервал от минимального терапевтического уровня до концентрации, при которой появляются первые признаки токсического действия, называется *терапевтическим диапазоном* (*терапевтическим окном* или *коридором безопасности*). Отношение верхней границы терапевтического диапазона к нижней называется *терапевтической шириной* и служит количественной характеристикой безопасности препарата. Необходимо еще раз подчеркнуть, что кривая «концентрация–эффект» отражает усредненную закономерность группы пациентов и при лечении конкретного больного может служить лишь общим ориентиром.

Графическое отображение динамики плазменной концентрации лекарства можно обозначить как кривую «концентрация–время». Если на этот график нанести две горизонтальные линии, соответствующие минимальной и максимальной терапевтической концентрации, то получится наглядное изображение терапевтического диапазона (рис. 4.3). Адекватное дозирование ЛС преследует цель поддержания его концентрации в пределах этого интервала. Терапевтический диапазон может смещаться вверх при развитии у больного толерантности к данному ЛС или при его конкурентном антагонизме с другим препаратом. В этих

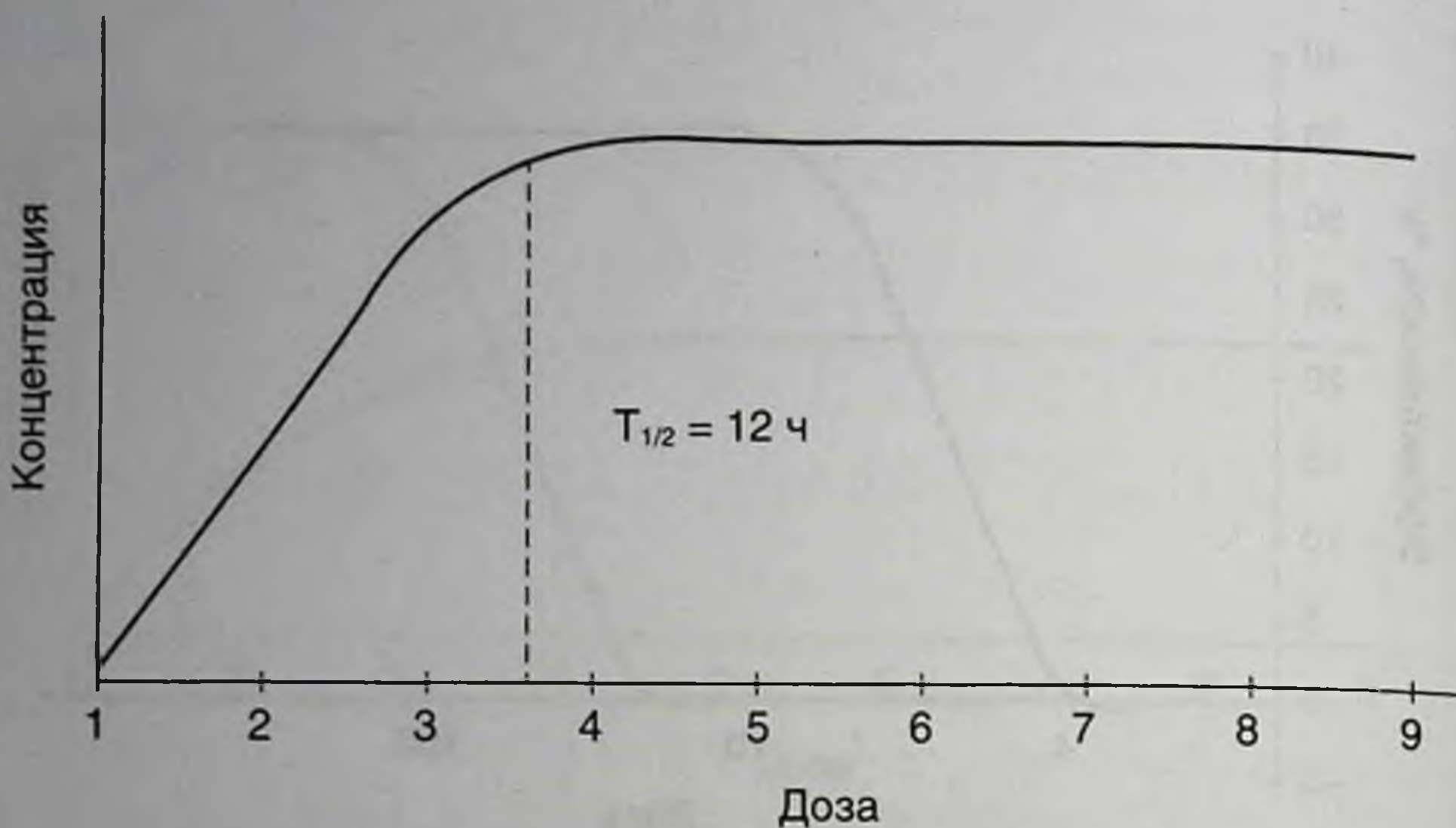


Рис. 4.3. Кривая зависимости «концентрация–время»

случаях для получения терапевтического эффекта требуется создание более высоких концентраций препарата в плазме (правда, без превышения предельно допустимых разовых и суточных доз). При повышенной чувствительности или синергизме с другими ЛС терапевтический диапазон смещается вниз, при этом для достижения терапевтического эффекта потребуется меньшая концентрация препарата в плазме, для чего снижаются дозы и уменьшается кратность введения.

Прямая зависимость фармакологического эффекта от концентрации препарата в плазме крови наблюдается не всегда. Нарушение этой зависимости происходит, если ЛС необратимо изменяет активность мишени (рецептора, фермента и др.) и восстановление ее функции происходит вне связи с динамикой плазменной концентрации, а определяется временем, необходимым для ресинтеза мишени. Например, однократный прием ацетилсалициловой кислоты (Аспирина[®]), необратимо ингибирующей циклооксигеназу, подавляет агрегацию тромбоцитов на срок, значительно превышающий время обнаружения препарата в крови. Поскольку безъядерные тромбоциты не способны синтезировать белок, включая и ферменты, восстановление агрегации тромбоцитов будет наблюдаться после значительного обновления пула последних. Если же учесть, что срок жизни тромбоцита составляет 10–14 сут, то ежедневно будет появляться менее 10% тромбоцитов, способных к агрегации. Этот феномен необходимо учитывать, планируя хирургические вмешательства.

Достаточно часто связь между плазменной концентрацией препарата и эффектом не выявляется в связи с тем, что клинический эффект обусловлен не самим ЛС, а его активным метаболитом. Кроме того, не выявляется такая связь и в случаях, когда определяют не свободную фракцию, а общий уровень препарата с высоким процентом связывания с белками крови.

Отсутствие прямой связи эффекта с концентрацией у некоторых лекарств обусловлено наличием нескольких точек приложения, через которые опосредуются разнонаправленные действия. Так, например, у гипотензивного препарата клонидина (Клофелина*) при превышении оптимальной плазменной концентрации наблюдается снижение эффекта. Это объясняется тем, что высокая плазменная концентрация приводит к преобладанию периферического гипертензивного эффекта (за счет стимуляции α -адренорецепторов сосудов) над центральным гипотензивным. Этим же можно объяснить наличие у данного препарата парадоксальной фазы действия [возрастание артериального давления (АД)] при его внутривенном введении.

В случаях когда существует зависимость «концентрация—эффект», для обеспечения безопасного применения трудно дозируемых ЛС возможно определение их концентрации в плазме повторно на протяжении курса лечения. Такой контроль называется *терапевтическим мониторингом*. Проведение его оправданно, если эффект препарата трудно определить количественно, например при предупреждении приступов эпилепсии, аритмий; при использовании ЛС с малой терапевтической широтой (аминогликозиды); для диагностики передозировки лекарств и ее коррекции. Не имеет смысла проводить терапевтический мониторинг, если можно легко выявить эффект препарата и на этом основании провести коррекцию его дозы, например, измеряя АД при гипотензивной терапии, уровень гликемии при лечении сахароснижающими препаратами и др.

Большинство ЛС выводятся из организма в соответствии с кинетикой первого порядка, то есть интенсивность элиминации находится в прямой зависимости от концентрации. Это значит, что за единицу времени из организма выводится постоянный процент препарата, который будет определять длительность периода полувыведения. Так, например, если элиминация какого-либо препарата составит 12% в час, то период полувыведения будет равен примерно 5,5 ч.

По прошествии $T_{1/2}$ плазменная концентрация снижается до 50% (по определению) от исходного уровня, после 2 $T_{1/2}$ — до 25%, после 3 $T_{1/2}$ — до 12,5%, а после 4 $T_{1/2}$ — до 6,25%. Если начальная концентра-

ция препарата в плазме была в пределах терапевтического диапазона, то уровень в 6,25%, как правило, значительно ниже минимальной терапевтической концентрации. Именно поэтому принято считать, что через $4 T_{1/2}$ после введения последней дозы лекарство уже не оказывает никакого фармакологического действия.

Некоторые лекарства выводятся из организма в соответствии с кинетикой нулевого порядка, то есть интенсивность элиминации этих средств не зависит от их плазменной концентрации или проще — за единицу времени выводится одно и то же количество препарата. Например, за сутки выводится 50 мг препарата независимо от того, сколько его в организме — 100 мг или 30 г. В ряде случаев этот феномен возникает, когда плазменная концентрация превышает какой-то определенный уровень и механизмы элиминации, например соответствующие ферменты, «насыщаются». Такие лекарства не имеют периода полувыведения. Это значит, что если введение превышает выведение, то их плазменная концентрация никогда не достигнет максимума и будет расти непрерывно. Дозирование таких препаратов должно производиться особенно тщательно ввиду опасности передозировки. Таких препаратов мало, среди них можно указать ацетилсалициловую кислоту в высоких дозах (граммы в сутки). Тем же закономерностям подчиняется выведение этилового спирта.

Характер кривой «концентрация—время» зависит от режима дозирования, который складывается из начальной дозы, кратности назначения лекарства и момента прекращения лекарственной терапии. Полный клинический эффект применяемой дозы препарата проявляется при установлении стабильной равновесной концентрации. При проведении лекарственной терапии важным условием получения необходимого эффекта является скорость достижения равновесной концентрации в пределах терапевтического диапазона. Как указывалось в главе 3, при адекватной кратности введения время достижения равновесной концентрации составляет $5-7 T_{1/2}$. Если препарат имеет большой период полувыведения, то требуется длительное время для достижения равновесной концентрации и развития терапевтического эффекта. В этом случае при необходимости быстрого получения терапевтического эффекта лечение начинают с ударных (насыщающих) доз.

Стабильная равновесная концентрация имеет две важные особенности:

- ▶ средняя концентрация препарата в плазме определяется суточной дозой, между ними существует линейная зависимость; например, при удвоении дозы средняя концентрация в плазме также удваивается;

- ▶ колебания концентрации лекарства в плазме определяются частотой введения препарата — при одной и той же суточной дозе более частое введение дает меньшие колебания концентрации; при непрерывном инфузионном введении колебания отсутствуют; пролонгированные лекарственные формы, формы с медленным высвобождением также дают меньшие колебания плазменной концентрации препарата. При изменении дозы ЛС (повышении или снижении) новая стабильная концентрация устанавливается примерно через 4 периода полувыведения.

При продолжении приема ЛП после достижения равновесной концентрации общее количество лекарства в организме остается постоянным. В случаях необходимости быстрого достижения этого уровня можно однократно ввести соответствующее количество ЛС. Чтобы приблизительно рассчитать это количество, нужно умножить ожидаемую среднюю концентрацию препарата в плазме крови на объем его распределения (это справочные величины). Правда, при этом следует учитывать, что на распределение влияют возраст, пол, общее количество жировой ткани и др. При использовании ударных доз возрастает риск развития нежелательных эффектов, особенно для ЛС с малой терапевтической широтой. Важную роль в этих случаях играют также индивидуальные различия фармакокинетики.

Что касается режимов дозирования с постепенным наращиванием дозы, то для достижения стабильной концентрации препарата в плазме крови требуется не менее $4 T_{1/2}$. До истечения этого срока, пока не будет уверенности в отсутствии нежелательного действия ЛС, недопустимо проводить очередное увеличение дозы.

Глава 5

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

5.1. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У БЕРЕМЕННЫХ, КОРМЯЩИХ

ЛП, принимаемые матерью во время беременности, могут оказывать нежелательное действие на плод и новорожденного. Ни одно лекарство, в том числе и для местного применения, не может считаться абсолютно безопасным. По данным статистики, не менее 5% всех врожденных аномалий связано с приемом лекарств. Проникновение препаратов через плаценту зависит от их физико-химических свойств, состояния плаценты и плацентарного кровотока. При необходимости использования лекарств следует учитывать, что большинство из них проникают через плацентарный барьер, а скорость их инактивации и выведения у эмбриона и плода недостаточно высока, что повышает опасность неблагоприятного влияния на плод.

Во внутриутробном развитии плода выделяют три критических периода, которые различаются чувствительностью к повреждающим экзо- и эндогенным факторам.

- ▶ *1-я неделя беременности — стадия предимплантационного развития.* В это время токсическое действие лекарственных факторов проявляется чаще всего гибелью зародыша.
- ▶ *Стадия органогенеза, которая продолжается около 8 нед.* Особенно высокий риск поражения плода в первые 3–6 нед после зачатия. Используемый в это время при лечении беременной лекарственный препарат может:
 - не оказать видимого воздействия на плод;
 - вызвать самопроизвольный выкидыш;

- вызвать грубую сублетальную аномалию развития того органа, который наиболее интенсивно развивался в момент приема матерью лекарства (истинный тератогенный эффект);
 - стать причиной не столь значительного, но необратимого обменного или функционального нарушения (скрытая эмбриопатия), которое может проявиться в дальнейшем в течение жизни.
- ▶ *18–22 нед беременности*, когда у плода быстро меняется биоэлектрическая активность головного мозга, активно формируется кровеносная, эндокринная системы.

Среди повреждающих воздействий ЛС на беременных выделяют следующие.

- ▶ **Эмбриотоксичность** — способность некоторых химических веществ и биологически активных агентов при проникновении в организм беременной вызывать гибель эмбрионов или аномалии их развития. Развивается в первые 12 нед беременности.
- ▶ **Тератогенность** — способность вещества вызывать нарушения развития эмбриона, приводящие к возникновению врожденных уродств, нарушению закладки. Развивается в период с 4-й по 8-ю неделю беременности. В это время происходит формирование скелета и закладка внутренних органов. На этой стадии беременности органы и ткани наиболее чувствительны к действию повреждающих факторов, поэтому применение повреждающего вещества может привести к аномалиям развития скелета и внутренних органов.
- ▶ **Фетотоксичность** — результат воздействия лекарств на зрелый плод, реагирующий на попавшее к нему от матери вещество. Влияет на жизнеспособность как плода, так и новорожденного.
- ▶ **Мутагенность** — это способность вещества вызывать изменение генетического аппарата в женских и мужских половых клетках на стадии их формирования и в клетках эмбриона.

В зависимости от возможного риска развития неблагоприятного действия ЛП подразделяют на группы высокой, значительной и умеренной степени риска (табл. 5.1).

Решения о назначении ЛП во время беременности и лактации очень индивидуальны и включают оценку риска и пользы для матери, плода или младенца.

В 2015 г. FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) ввела маркировку ЛП по системе The Pregnancy and Lactation Labeling Final Rule (PLLR) с целью улучшения информирования медиков, бере-

Глава 5

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

5.1. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У БЕРЕМЕННЫХ, КОРМЯЩИХ

ЛП, принимаемые матерью во время беременности, могут оказывать нежелательное действие на плод и новорожденного. Ни одно лекарство, в том числе и для местного применения, не может считаться абсолютно безопасным. По данным статистики, не менее 5% всех врожденных аномалий связано с приемом лекарств. Проникновение препаратов через плаценту зависит от их физико-химических свойств, состояния плаценты и плацентарного кровотока. При необходимости использования лекарств следует учитывать, что большинство из них проникают через плацентарный барьер, а скорость их инактивации и выведения у эмбриона и плода недостаточно высока, что повышает опасность неблагоприятного влияния на плод.

Во внутриутробном развитии плода выделяют три критических периода, которые различаются чувствительностью к повреждающим экзо- и эндогенным факторам.

- ▶ *1-я неделя беременности — стадия предимплантационного развития.* В это время токсическое действие лекарственных факторов проявляется чаще всего гибелью зародыша.
- ▶ *Стадия органогенеза, которая продолжается около 8 нед.* Особенно высокий риск поражения плода в первые 3–6 нед после зачатия. Используемый в это время при лечении беременной лекарственный препарат может:
 - не оказать видимого воздействия на плод;
 - вызвать самопроизвольный выкидыш;

- вызвать грубую сублетальную аномалию развития того органа, который наиболее интенсивно развивался в момент приема матерью лекарства (истинный тератогенный эффект);
 - стать причиной не столь значительного, но необратимого обменного или функционального нарушения (скрытая эмбриопатия), которое может проявиться в дальнейшем в течение жизни.
- ▶ *18–22 нед беременности*, когда у плода быстро меняется биоэлектрическая активность головного мозга, активно формируется кровеносная, эндокринная системы.

Среди повреждающих воздействий ЛС на беременных выделяют следующие.

- ▶ **Эмбриотоксичность** — способность некоторых химических веществ и биологически активных агентов при проникновении в организм беременной вызывать гибель эмбрионов или аномалии их развития. Развивается в первые 12 нед беременности.
- ▶ **Тератогенность** — способность вещества вызывать нарушения развития эмбриона, приводящие к возникновению врожденных уродств, нарушению закладки. Развивается в период с 4-й по 8-ю неделю беременности. В это время происходит формирование скелета и закладка внутренних органов. На этой стадии беременности органы и ткани наиболее чувствительны к действию повреждающих факторов, поэтому применение повреждающего вещества может привести к аномалиям развития скелета и внутренних органов.
- ▶ **Фетотоксичность** — результат воздействия лекарств на зрелый плод, реагирующий на попавшее к нему от матери вещество. Влияет на жизнеспособность как плода, так и новорожденного.
- ▶ **Мутагенность** — это способность вещества вызывать изменение генетического аппарата в женских и мужских половых клетках на стадии их формирования и в клетках эмбриона.

В зависимости от возможного риска развития неблагоприятного действия ЛП подразделяют на группы высокой, значительной и умеренной степени риска (табл. 5.1).

Решения о назначении ЛП во время беременности и лактации очень индивидуальны и включают оценку риска и пользы для матери, плода или младенца.

В 2015 г. FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) ввела маркировку ЛП по системе The Pregnancy and Lactation Labeling Final Rule (PLLR) с целью улучшения информирования медиков, бере-

Таблица 5.1. Деление лекарственных препаратов в зависимости от степени риска развития нежелательных действий на плод

Лекарственные препараты высокой степени риска	Лекарственные препараты средней степени риска	Лекарственные препараты умеренной степени риска
Цитостатики. Противогрибковые антибиотики. Противоопухолевые антибиотики. Иммунодепрессанты. Половые гормоны (андрогены, диэтилстильбэстрол)	Антибиотики. Противопротозойные препараты (производные аминохинолина). Противосудорожные препараты (фенитин, карбамазепин). Противопаркинсонические препараты. Соли лития. Глюкокортикоиды (системного действия). Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Гипогликемические пероральные средства. Нейролептики. Этиловый спирт. Антикоагулянты непрямого действия. Антитиреоидные препараты [тиамазол (Мерказолил ^а), йодиды]. Бупивакаин. Мепивакаин	Сульфаниламиды. Метронидазол. Транквилизаторы. Половые гормоны (эстрогены). Артикаин. Лидокаин. Пропранолол. Диуретики

менных о рисках и преимуществах приема лекарств во время беременности или кормления грудью.

В инструкцию ЛП внесены три новых подраздела — «Беременность», «Лактация» и «Репродуктивный потенциал женщин и мужчин».

Механизмы неблагоприятного влияния на плод ЛП, полученных от матери во время беременности, состоят в следующем:

- ▶ непосредственное воздействие на эмбрион, вызывающее летальный, токсический или тератогенный эффект;
- ▶ изменение функциональной активности плаценты (сужение сосудов) с нарушением газообмена и обмена питательными веществами между матерью и плодом;
- ▶ нарушение динамики биохимических процессов в материнском организме, косвенно влияющее на физиологическое состояние плода;
- ▶ нарушение гормонального, витаминного, углеводного и минерального балансов в организме беременной, негативно влияющее на плод.

При назначении ЛС при беременности следует учитывать следующие моменты:

- ▶ влияние ЛС на протекание беременности;
- ▶ влияние, оказываемое беременностью на действие препарата.

Большая часть лекарств способна проникать через плаценту. Количество поступившего в плод вещества пропорционально его концентрации в крови матери и зависит от состояния плаценты. Проницаемость плаценты возрастает к концу 32–35-й недели. Липофильные, с низкой молекулярной массой лекарства лучше проникают через плаценту, быстро распределяются в ткани плода. Тератогенный эффект может быть обусловлен не только непосредственным влиянием попавшего в организм эмбриона лекарства, но и теми нарушениями метаболизма и кровоснабжения матки, которые оно вызвало в организме матери.

Некоторые ЛП метаболизируются при прохождении через плаценту, при этом могут образовываться токсичные продукты распада. Попадая в пупочную вену, они поступают в печень плода, где также подвергаются метаболизму. Так как активность окислительных ферментов у плода снижена, метаболизм лекарств осуществляется медленно.

При токсикозе беременных вследствие задержки жидкости во внеклеточном пространстве меняется распределение ЛП. Падает клубочковая фильтрация, нарушается печеночный метаболизм, удлиняется период полувыведения ЛП, что ведет к повышению плазменной концентрации и возможному развитию токсических эффектов (табл. 5.2).

К факторам, предрасполагающим к риску развития нежелательных эффектов у матери, плода, новорожденного при стоматологическом лечении беременной или кормящей пациентки, относятся:

- ▶ I триместр беременности;
- ▶ повторная беременность, особенно у многорожавшей женщины;
- ▶ возраст беременной (старше 25 лет);
- ▶ отягощенный акушерско-гинекологический анамнез;
- ▶ анамнез, отягощенный соматической патологией, особенно заболеваниями органов элиминации (печень, почки, кишечник);
- ▶ беременность, протекающая с токсикозом;
- ▶ использование препаратов, проникающих через плаценту и в грудное молоко;
- ▶ значительная доза препарата;
- ▶ особенности нервно-психического статуса пациентки и негативное отношение пациентки к беременности и предстоящим родам.

Таблица 5.2. Изменение фармакокинетики лекарственных препаратов при беременности

Фармакокинетический параметр	Направленность изменения	Примечание
Абсорбция	Снижение на поздних сроках беременности ввиду замедления скорости эвакуации из желудка в кишечник	—
Связь с белками	Влияет на скорость и количество поступившего через плаценту ЛП (чем теснее связь с белками матери, тем меньшее количество поступает к плоду)	Для высоколипофильных ЛП не имеет существенного значения
Объем распределения	Увеличение видимого объема распределения ЛП вследствие увеличения объема циркулирующей крови и общей массы тела	Не имеет клинического значения, так как одновременно увеличивается клиренс и снижается связанная фракция лекарственного препарата
Метаболизм	Пониженная конъюгация и окисление. Увеличение сульфатизации. Не меняется клиренс ЛП с высоким коэффициентом печеночной экстракции	—
Выделение	Возрастает клубочковая фильтрация и элиминация ЛП, которые выделяются преимущественно почками. На поздних сроках беременности возможно замедление почечного кровотока и уменьшение выведения ЛП	В поздние сроки беременности на выведение ЛП влияет положение тела беременной

Лекарства и вскармливание грудным молоком

Многие ЛП проникают в грудное молоко и попадают в организм новорожденного во время кормления. В целом рекомендуется прекращать грудное вскармливание, если матери необходима медикаментозная терапия. Особенно опасно для младенца поступление с молоком матери препаратов лития, цитостатиков, радиоизотопов, наркотических анальгетиков.

При лактации следует избегать применения витамина А, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), за исключением парацетамола, атропина, барбитуратов, бензодиазепинов, высоких доз витамина D, глюкокортикоидов (ГК) системного действия, триметоприма (Ко-тримоксазола*), препаратов лития, эритропоэтинов, многих антибактериальных препаратов. Для избежания ошибок врач, прежде чем дать

кормящей матери рекомендации по медикаментозной терапии, должен посмотреть инструкцию по применению ЛП и справочную литературу.

Влияние на плод и новорожденного препаратов, используемых в стоматологической практике

1. Антибактериальные препараты.

Во время беременности может повышаться чувствительность к антибиотикам и удлиняться период их элиминации из организма, что особенно существенно для беременных с токсикозом или поражениями почек, имеющимися до наступления беременности. При грудном вскармливании применение антибиотиков широкого спектра действия может приводить к изменению кишечной микрофлоры, кандидозу, диарее, гиповитаминозу, алергизации ребенка.

β-Лактамные антибиотики.

- ▶ Пенициллины (особенно полусинтетические производные) способны проникать через плаценту, однако токсического действия при этом обычно не возникает. Степень проникновения их через плацентарный барьер находится в обратной зависимости от степени связывания с белками плазмы крови. Эти препараты лишены тератогенных и эмбриотоксических свойств и могут быть использованы при беременности, если у пациентки нет к ним аллергии.
- ▶ Цефалоспорины. Повреждающего действия препаратов на плод не выявлено. Могут быть использованы во время беременности (Hirsch H.A., 1971; Кукес В.Г., 1999). При их использовании следует учитывать возможность развития гипопротромбинемии и риск развития кровотечений из-за снижения обмена витамина К в печени. При грудном вскармливании их нежелательное действие может проявиться в виде сенсibilизации плода и положительной реакции Кумбса.

Линкозамиды. Линкомицин при беременности противопоказан, применение клиндамицина ограничено и пользу от него надо сопоставлять с возможным риском.

Тетрациклины. Эта группа препаратов в период беременности не применяется. В I триместре беременности они оказывают неблагоприятное воздействие на развитие мускулатуры плода и угнетают рост его скелета. Во II триместре могут вызвать катаракту, оказать гепатотоксическое действие. При парентеральном введении в III триместре у беременной могут вызывать острую желтую дистрофию печени и острый панкреатит.

Для стоматолога важно знать, что с введением тетрациклина связывают нарушение остеогенеза у плода и отложение тетрациклина

в твердых тканях с последующей гипоплазией эмали и развитием «желтых зубов».

Тетрациклины образуют хелатные комплексы с кальция ортофосфатом и включаются в состав костей и твердых тканей зубов в период кальцификации.

Хлорамфеникол (Левомецетин[▲]) способен оказывать тератогенный эффект. Вызывает угнетение тканевого дыхания, поражение сердечно-сосудистой системы, что может приводить к развитию сердечной недостаточности («серый синдром новорожденных»). Наиболее опасным является повреждение кроветворных органов с развитием гипопластической анемии. При грудном вскармливании достигаются высокие концентрации препарата в грудном молоке, что может приводить к угнетению костномозгового кроветворения, развитию желтухи или нарушению микрофлоры кишечника у младенца.

Макролиды. Сведений о тератогенном действии таких препаратов, как эритромицин, олеандомицин, кларитромицин, азитромицин, рокситромицин и др., нет, однако имеются сообщения о развитии гипербилирубинемии и угнетении эмбриогенеза, в связи с чем следует избегать назначений макролидов при беременности. Имеются данные о проникновении в грудное молоко кларитромицина и эритромицина.

Аминогликозиды. Среди нежелательных эффектов аминогликозидов (стрептомицин, амикацин, канамицин, гентамицин) отмечаются повреждение почек у матери, а также поражение VIII пары черепных нервов у матери и плода, различные нарушения в строении костей скелета у плода, поэтому в период беременности они могут назначаться только по жизненным показаниям. Вероятность осложнений наиболее высока при использовании стрептомицина. Гентамицин и канамицин применяют только по жизненным показаниям.

Фторхинолоны. Налидиксовая кислота, пипемидовая кислота, норфлоксацин, офлоксацин легко проникают через плаценту и накапливаются в околоплодных водах. В ходе исследований на животных было выявлено, что они вызывают развитие хондропатий у плода, и, хотя их тератогенное влияние на человеческий плод не подтверждено, рекомендуется избегать назначения фторхинолонов беременным. При грудном вскармливании длительное применение фторхинолонов может оказать токсическое действие на младенца.

Сульфаниламиды. Сульфаниламиды длительного действия (сульфадиметоксин, сульфален), а также комбинированные препараты сульфаниламида с триметопримом (Ко-тримоксазолом[▲]) не рекомендуется применять, так как они могут оказать тератогенное действие в конце геста-

ционного периода, что проявится у плода и/или новорожденного ядерной желтухой, метгемоглобинемией, гемолизом эритроцитов, билирубиновой энцефалопатией. Триметоприм (Ко-тримоксазол^а) может дополнительно нарушить обмен фолиевой кислоты у матери и плода за счет триметоприма. При грудном вскармливании сульфаниламиды, активно накапливаясь в молоке, могут вызвать гипербилирубинемию, гемолитическую анемию (особенно при недостатке глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), поражение почек, печени и аллергию у младенца. Эти препараты противопоказаны при кормлении детей до 6-месячного возраста.

Производные нитроимидазола. Метронидазол значительно увеличивает частоту хромосомных aberrаций в лимфоцитах человека, оказывающих на плод канцерогенное действие. В I триместре может проявиться эмбриотоксическое действие, в связи с чем производные нитроимидазола в этот период не применяются. Во II и III триместрах беременности их назначают только по жизненным показаниям. При грудном вскармливании возможно развитие анорексии, рвоты и дискразии крови у новорожденного.

Нитрофураны. Применение нитрофурантоина (Фурадонина^а), фуразидина (Фурагина^а), фуразолидона, нитрофурала (Фурацилина^а) нежелательно, так как их использование может стать причиной гемолиза крови и гипербилирубинемии в послеродовом периоде. Они обладают фетотоксическим действием. Аналогичные осложнения могут возникать при грудном вскармливании.

Противогрибковые препараты (леворин, амфотерицин В, гризеофульвин, нистатин, натамицин, клотримазол, флуконазол и др.). Тератогенный эффект обнаружен в эксперименте у леворина, амфотерицина В и гризеофульвина. Не отмечено тератогенного и фетотоксического действия у нистатина, натамицина, клотримазола, миконазола, бифоназола. Данные о применении препаратов триазолового ряда у людей не содержат сведений о риске их использования, однако при экспериментах на животных показана их токсичность в высоких дозах. При грудном вскармливании следует избегать применения таких препаратов, как леворин, гризеофульвин, амфотерицин В, флуконазол, итраконазол.

2. Нестероидные противовоспалительные препараты.

Их действие при беременности сопряжено с блокадой синтеза простагландинов, вследствие чего возможны осложнения в виде перенесенной беременности, преждевременного закрытия боталлова протока у плода и формирования легочной гипертензии, кровотечений у плода и беременной.

НПВП при беременности должны применяться только короткими курсами и по строгим показаниям, если невозможно этого избежать.

Препаратом выбора в качестве анальгетика можно считать парацетамол.

В экспериментах на животных была показана тератогенность салицилатов и индометацина. Назначение данных средств в ранние сроки беременности не рекомендовано, так как даже редкий прием ацетилсалициловой кислоты может оказать следующее воздействие на плод:

- ▶ эмбриотоксическое, вплоть до резорбции эмбриона;
- ▶ тератогенное, проявляющееся в постнатальном периоде сердечно-сосудистыми аномалиями (гипоплазия левого желудочка, дефекты межжелудочковой перегородки с развитием легочной гипертензии), диафрагмальными грыжами;
- ▶ замедление темпов роста плода, приводящее к врожденной гипотрофии.

В литературе имеются данные, свидетельствующие о воздействии на плод, подобно ацетилсалициловой кислоте (Аспирину[®]), и других НПВП (индометацина, ибупрофена, напроксена, диклофенака). У новорожденных применение ацетилсалициловой кислоты опасно развитием синдрома Рея, а ее регулярный прием в больших дозах способен вызывать антиагрегантный эффект.

Данных о нежелательных эффектах на новорожденного других ненаркотических анальгетиков и противовоспалительных препаратов при грудном вскармливании нет, но большинство изготовителей рекомендуют избегать их применения в этом случае.

3. Антигистаминные средства.

Потребность в их назначении у беременной может быть обусловлена такими проявлениями токсикоза, как тошнота и рвота в утренние часы. Так как гистамин играет важную роль в онтогенезе, регулирует обменные взаимоотношения матери с плодом, по возможности необходимо избегать использования антигистаминных препаратов. Их применение (особенно препаратов I поколения) в поздние сроки беременности может привести к синдрому абстиненции у новорожденного. Антигистамины слабо проникают в грудное молоко, поэтому они безопасны для новорожденного.

Особенности проведения стоматологических вмешательств у беременных

Особенности подготовки и проведения стоматологических вмешательств у беременных подробно изложены в специальных руководствах, однако необходимо знать несколько общих моментов:

- ▶ для плановой санации ротовой полости беременной целесообразно выбрать период времени между 13-й и 32-й неделями беременно-

сти. В этот период уже закончен органогенез плода, заканчивается формирование или уже сформировалась плацента, функционирует фетоплацентарное кровообращение, в определенной степени стабилизирована гемодинамика, улучшились показатели иммунологического статуса;

- ▶ экстренная стоматологическая помощь беременным должна оказываться в любые сроки, с учетом сопутствующей патологии пациентки;
- ▶ в любой период беременности стоматологические вмешательства должны проводиться абсолютно безболезненно. Контроль над болью обеспечивается использованием соответствующих местных анестетиков, психотерапевтической поддержки и, по показаниям, премедикации.

5.2. ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА, СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, КУРЕНИЯ, АЛКОГОЛЯ НА КЛИНИЧЕСКУЮ ФАРМАКОЛОГИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

1. Лекарственная терапия у детей.

У новорожденных, младенцев и детей младшего возраста повышено всасывание лекарств при местном применении, особенно если кожа и слизистые воспалены, поэтому возможны системные токсические реакции при применении мазей и кремов, содержащих ГК, противогрибковые препараты, борную кислоту. Описаны летальные исходы от применения при ожогах спреев, содержащих аминогликозиды и полимиксины.

ГК системного действия вызывают замедление роста и физического развития у детей. При использовании этих препаратов в виде ингаляций необходим тщательный мониторинг (табл. 5.3).

При применении лекарственных препаратов у детей необходимо учитывать следующие факторы.

Дозирование лекарств. Простого уменьшения «взрослой» дозы лекарства может быть недостаточно. Дозы для детей рассчитывают исходя из возраста, массы или площади поверхности тела. Наиболее безопасно применять препарат в педиатрической дозе, которая указана в инструкции по использованию ЛП. Большинство препаратов, разрешенных к применению у детей, имеют установленные и рекомендуемые производителем педиатрические дозы.

Выбор лекарственной формы. Дети часто отказываются от уколов и испытывают затруднения при приеме таблеток или капсул, по-

Таблица 5.3. Возрастные группы в фармакологии

Группа	Возраст
Недоношенные новорожденные	24–40 нед
Новорожденные	0–2 мес
Младенцы	2–12 мес
Дети	1–12 лет
Подростки	12–20 лет
Взрослые	20–60 лет
Пожилые	Старше 60 лет

этому предпочтение следует отдать жидким пероральным и местным лекарственным формам (ЛФ). При этом преимущество имеют те из них, которые не содержат глюкозы и снабжены калиброванными медицинскими ложками или специальными дозирующими устройствами.

Информирование родителей. Родителям следует точно объяснить, как принимать препарат и как важно в точности выполнять рекомендации врача, в том числе о недопустимости прекращения лечения после субъективного улучшения состояния ребенка. Родители должны быть тактично информированы о возможных нежелательных действиях ЛП и о мерах по их выявлению и профилактике.

2. Лекарственная терапия у пациентов пожилого возраста и стариков.

Несмотря на то что к пожилым относят пациентов старше 60 лет, старение происходит с разной скоростью, поэтому индивидуальные различия у этой категории пациентов весьма велики.

Важность выделения специальной гериатрической фармакологии обусловлена:

- ▶ увеличением доли пожилых и старых людей среди населения развитых стран. Так, количество людей в возрасте 75–80 лет на планете ежегодно возрастает на 2,4%, а в России они составляют около 30 млн человек. При этом в развитых странах 12% населения составляют пожилые и старики, а потребляют они около 25–30% лекарств;
- ▶ нежелательными действиями ЛП у этой возрастной категории, которые у них развиваются в 2–3 раза чаще, чем у пациентов молодого и среднего возраста;
- ▶ полипрагмазией, встречающейся у этой возрастной группы особенно часто. В среднем они принимают при амбулаторном лече-

нии 3–4 препарата, что увеличивает риск развития нежелательных лекарственных взаимодействий;

- ▶ измененной реакцией на препараты, обусловленной снижением функциональных возможностей органов и систем, увеличением частоты сочетанных заболеваний, нарушениями питания, несоблюдением режима приема ЛП;
- ▶ снижением памяти у пожилых людей, психическими расстройствами, ограничением финансовых возможностей, различными неблагоприятными социальными факторами.

У пациентов старших возрастных групп существенно меняются фармакокинетические параметры применяемых препаратов (табл. 5.4). Это

Таблица 5.4. Особенности фармакокинетики лекарственных препаратов у лиц старших возрастных групп

Фармакокинетические параметры	Характер изменения	Результат действия
Абсорбция	Уменьшенная кислотность желудочного сока, ферментативная активность секрета поджелудочной железы. Снижение моторной функции ЖКТ, всасывающей поверхности кишечника за счет атрофии ворсин, мезентериального кровотока. Хронические заболевания. Несбалансированная диета. Прием антацидов, слабительных, спазмолитиков	Изменение скорости, полноты всасывания ЛП, кальция, железа, тиамин, цианокобаламина
Распределение	Уменьшение мышечной массы, воды. Увеличение содержания жира. Нарушения циркуляции (снижение сердечного выброса, скорости кровотока, микроциркуляции). Гипоальбуминемия	Уменьшение объема распределения и увеличение содержания водорастворимых ЛП в плазме крови. Повышение объема распределения и опасность кумуляции жирорастворимых ЛП. Нарушение транспорта ЛП в ткани. Увеличение свободной активной фракции ЛП в плазме и вследствие этого — терапевтических и нежелательных эффектов

Окончание табл. 5.4

Фармакокинетические параметры	Характер изменения	Результат действия
Метаболизм	Атрофия паренхимы печени, застойная сердечная недостаточность, несбалансированное и недостаточное питание ведут к снижению активности микросомальных ферментов, печеночного кровотока	Увеличение пресистемного метаболизма ЛП с высоким печеночным клиренсом, удлинение $T_{1/2}$ и рост концентрации ЛП в крови
Выведение	Снижение почечного кровотока, клубочковой фильтрации, количества функционирующих нейронов, канальцевой секреции. Снижение респираторной функции	Удлинение $T_{1/2}$ и рост концентрации ЛП в плазме. Сниженная экскреция летучих препаратов, ограничено применение ингаляционных анестетиков

обусловлено не только возрастными изменениями, но и хроническими заболеваниями, нарушениями питания, возможным злоупотреблением лекарствами (слабительными, НПВП и т.п.).

Особенности фармакодинамики у лиц старших возрастных групп по сравнению с более молодыми пациентами обусловлены снижением количества специфических рецепторов, в то же время их чувствительность к ЛП может быть повышена и/или извращена. Трансформировать реакцию на лекарства могут снижение физической активности, нарушения водно-электролитного баланса, витаминная и минеральная недостаточность, преобладание процессов возбуждения в нервной системе над процессами торможения. В целом считается, что пожилые люди более чувствительны к ряду ЛП, назначение которых у них должно быть ограничено или требует особой осторожности (табл. 5.5).

Основные правила назначения ЛС пожилым людям содержат следующие требования:

- ▶ необходимо рассматривать надобность и возможность уменьшения дозы;
- ▶ для коррекции дозы препаратов, выводимых через почки в неизменном виде, использовать клиренс креатинина;
- ▶ в случае применения метаболизируемых препаратов начинать с малых доз;
- ▶ сокращать количество приемов лекарств до 1–2 раз в сутки;

Таблица 5.5. Лекарственные препараты, применение которых у пациентов пожилого и старческого возраста требует особой осторожности

Лекарственные препараты	Нежелательные действия у пациентов пожилого и старческого возраста
Лидокаин	Повышение риска нарушения сознания, парестезий, нарушения дыхания, гипотензии, судорог
Гипотензивные средства	Риск ортостатической гипотензии
Блокаторы β -адренорецепторов	Изменение чувствительности (усиление или ослабление), спутанность сознания при применении липофильных препаратов, нарушение расстройств периферического кровообращения, гипотермия
Нитраты	Снижение АД, ухудшение мозгового кровообращения
Стимуляторы β_2 -адренорецепторов	Снижение чувствительности, эффективности
Наркотические анальгетики	Повышение чувствительности, риск респираторного коллапса
НПВП	Риск кровотечений, гиперкалиемии, почечной недостаточности
Глюкокортикоиды	Риск остеопороза
Антигистаминные препараты	Более выраженное седативное действие, задержка мочи, повышение внутриглазного давления у больных с сужением передней камеры глаза
Фенотиазины	Ортостатическая гипотензия
Бензодиазепины	Повышение чувствительности к диазепаму, нитразепаму, флуразепаму
Диуретики	Дегидратация, нарушения электролитного обмена (гипокалиемия), гипергликемия, гиперурикемия, аритмии
Аминогликозиды	Высокий риск нефро- и ототоксичности

- ▶ осуществлять частый контроль за лечением, особенно при применении препаратов с низким терапевтическим индексом;
- ▶ составлять карточки с описанием принимаемых препаратов, режима приема и дозы;
- ▶ использовать устройство для дозирования препаратов.

Назначая средства для полоскания полости рта, мази, кремы, средства для ухода за протезами, необходимо предупредить больного и его родственников о недопустимости приема их внутрь.

3. Влияние курения и алкоголя на клиническую фармакологию лекарственных препаратов.

Никотин, бензопирен и их производные способны изменять активность микросомальных ферментов печени и ускорять метаболизм ряда ЛП [теофиллина, кофеина, пропранолола, диазепам, хлорпромазина (Аминазина*)]. По этой причине курение следует учитывать как фактор, влияющий на эффективность медикаментозной терапии.

Алкоголь при хроническом применении повышает активность печеночных ферментов, что увеличивает метаболизм ЛП и может вести к снижению их плазменной концентрации и терапевтической эффективности. В то же время алкогольное поражение печени нарушает биотрансформацию лекарств, что ведет к удлинению периода полувыведения, повышению их концентрации в плазме и усилению как терапевтического, так и токсического эффектов. Это доказано для барбитуратов, бензодиазепинов, изониазида, фуросемида, пропранолола, ампициллина.

В то же время однократное применение алкоголя ингибирует микросомальные ферменты печени и, снижая метаболизм лекарственных препаратов, усиливает их эффекты. Именно поэтому при одновременном приеме алкоголя и лекарств, угнетающих ЦНС (бензодиазепины, барбитураты, снотворные, клонидин), их центральное действие усиливается, возможно развитие комы. Алкоголь усиливает эффекты пероральных противодиабетических препаратов и непрямых антикоагулянтов. Некоторые ЛП (метронидазол, фуразолидон, хлорамфеникол, гризеофульвин) при сочетанном применении с алкоголем нарушают его метаболизм, при этом возможно развитие «антабусоподобного действия» — головной боли, сердцебиения, тошноты, рвоты, гипотензии.

4. Особенности клинической фармакологии лекарственных препаратов при хронических заболеваниях печени.

У больных с хроническими гепатитами и циррозами печени снижается печеночный кровоток, развиваются портокавальные анастомозы, по которым ЛП попадает в системную циркуляцию, минуя печень. Вследствие печеночноклеточной недостаточности нарушаются процессы микросомального окисления. Все эти изменения сопровождаются снижением метаболизма, увеличением периода полувыведения и повышением концентрации ЛП в плазме крови. Дополнительными факторами, повышающими риск развития токсических эффектов, являются гипоальбуминемия, холестаза, печеночная энцефалопатия. У больных с хроническими заболеваниями печени дозы ЛП снижают. Применять

лекарства следует с большой осторожностью, контролируя развитие нежелательных лекарственных действий.

5. Особенности клинической фармакологии лекарственных препаратов при хронических заболеваниях почек.

Нарушение функции почек с развитием хронической почечной недостаточности резко повышает риск передозировки ЛП и развития токсических реакций. Почечный клиренс снижается пропорционально нарушению почечной функции. Особенно высок риск передозировать ЛП, которые выводятся преимущественно почками в неизменном виде или в виде активных метаболитов. Дополнительными факторами, повышающими риск лекарственной терапии при заболеваниях почек, являются гипоальбуминемия, анемия, снижение почечного метаболизма некоторых лекарств.

5.3. ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Фармакогенетика — это раздел клинической фармакологии, изучающий влияние наследственности на фармакокинетику ЛП и фармакологический ответ. Данное направление фармакологических исследований сформировалось к концу 50-х годов XX в. Термин «фармакогенетика» был предложен Фогелем в 1959 г.

Среди задач, которые стоят перед клинической фармакогенетикой, можно выделить разработку методов диагностики, профилактики и коррекции необычного ответа организма на действие лекарственных средств. Широкое использование фармакокинетических исследований и регистрация наследственных вариантов метаболизма лекарств позволяют внедрять в медицинскую практику результаты исследований в области фармакогенетики. Определены генетические маркеры, позволяющие отнести индивидуум к тому или иному фенотипу биотрансформации. Так как биотрансформация ЛП в организме человека происходит под влиянием определенных высокоспецифичных ферментов или их групп, представляющих специфические белки, мутации генов, ответственных за выработку этих ферментов, могут приводить к образованию атипичных ферментов и развитию ферментопатий. При этом возможно снижение содержания фермента или изменение его активности.

Наиболее часто генетические нарушения касаются процессов окисления, метилирования и ацетилирования, что ведет к нарушению метаболизма некоторых лекарств, замедляет их выведение из организма и способствует развитию токсических эффектов.

Оценить вероятность генных мутаций в популяции можно, используя методы статистического анализа. В последние годы предложены и активно разрабатываются методы ДНК-диагностики ферментативных нарушений.

К числу распространенных наследственных дефектов относится недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД), которая играет важную роль в обмене углеводов, в том числе в эритроцитах, где она катализирует окисление глюкозо-6-фосфата в 6-фосфоглюконат. В этой реакции образуется восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ * H₂), который в дальнейшем используется для восстановления глутатиона (при участии глутатионредуктазы), а также частично метгемоглобина в гемоглобин. Восстановленный глутатион защищает гемоглобин и тиоловые ферменты, поддерживающие нормальную проницаемость мембран эритроцитов, от окислительного действия различных веществ, в том числе и ЛП. При приеме ряда ЛП [сульфаниламидов, нитрофурантоина, хлорамфеникола (Левомецетин^а)] у этих лиц развивается острый гемолитический криз вследствие падения содержания в них восстановленного глутатиона и дестабилизации мембран. Гемолитические кризы у таких людей вызывают не только ЛП, но и конские бобы (лат. *Vicia faba*), поэтому заболевание еще называют фавизмом. Токсичными веществами конских бобов являются продукты гидролиза В-гликозидов (вицин и конвицин), которые обладают сильным окислительным действием, в 10–20 раз превосходящим таковое аскорбиновой кислоты. Как правило, болезнь начинается внезапно: появляются озноб и резкая слабость, снижается число эритроцитов, а затем развивается коллапс. Иногда фавизмом страдают даже грудные дети, матери которых употребляли в пищу конские бобы. Распространенность этого дефекта наиболее велика у представителей негроидной расы (10–20%) и евреев сефардов азиатского происхождения (около 50%). Количество людей, у которых соответствующие препараты вызывают гемолиз, варьирует в популяции от 0 до 15%, а в некоторых местностях достигает 30%. Недостаточность Г-6-ФД и фавизм распространены в Азербайджане. В 60-х годах XX в. в республике было запрещено выращивание конских бобов, что привело к значительному снижению частоты заболевания. Людям с недостаточностью Г-6-ФД следует предупреждать об опасности применения соответствующих препаратов, а также необходимости исключения из пищевого рациона конских бобов, крыжовника, красной смородины. Больные с дефицитом Г-6-ФД

должны помнить о том, что их дети также могут страдать аналогичным заболеванием.

Другая значимая генетическая аномалия связана с ферментом псевдохоллинэстеразой, содержащейся в сыворотке крови и различных тканях и обеспечивающей гидролиз эфиров холина и различных алифатических и ароматических кислот. При введении лицам со сниженной активностью псевдохоллинэстеразы деполяризирующего миорелаксанта суксаметония иодида (Дитилин[®]) вместо ожидаемого кратковременного (2–3 мин) расслабления скелетных мышц, сопровождающегося остановкой дыхания, наблюдается длительный (2–3 ч) паралич мускулатуры, связанный с замедленным разрушением препарата. Генетический дефект образования псевдохоллинэстеразы наследуется по рецессивному типу, его частота в большинстве популяций не превышает 2–4%, однако в некоторых популяциях частота гетерозиготного носительства мутантного аллеля значительно выше. Таковы, например, популяции чехов и словаков (7%), евреев Ирана и Ирака (10%). Частота гомозиготного носительства в них достигает 1:400. В Южной Индии число людей с полным или почти полным отсутствием активности псевдохоллинэстеразы составляет 2,5%. При возникновении длительного апноэ при применении сукцинилхолина[®] необходимо внутривенно ввести свежую донорскую кровь с нормальной активностью псевдохоллинэстеразы. При этом сукцинилхолин[®] быстро гидролизуеться и его действие прекращается. К такому же результату приводит внутривенное введение раствора псевдохоллинэстеразы, выделенной из донорской крови.

Некоторые генетические аномалии, сопряженные с измененным действием лекарств, приведены в табл. 5.6.

Таблица 5.6. Генетические аномалии, приводящие к измененному действию лекарственных средств

Фермент, его аномалия	Лекарственные препараты и пищевые продукты	Клинические проявления
Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы	Сульфаниламиды, нитрофурантоин, хлорамфеникол (Левомецетин [®]). Конские бобы	Гемолитические кризы
Недостаточность метгемоглобинредуктазы	Нитроглицерин, сульфаниламиды, хлорамфеникол, парааминосалициловая кислота, антипирин	Метгемоглобинемия

Окончание табл. 5.6

Фермент, его аномалия	Лекарственные препараты и пищевые продукты	Клинические проявления
Атипичная псевдохолинэстераза	Сукцинилхолин ¹⁹	Длительный паралич поперечнополосатой мускулатуры с остановкой дыхания
Повышение активности синтетазы δ-аминолевулиновой кислоты	Барбитураты, сульфаниламиды, эстрогены, амидопирин ²⁰ , диклофенак, гризеофульвин, некоторые транквилизаторы и противосудорожные, алкоголь	Порфирия (приступы кишечной колики, полиневриты, судороги, мышечные параличи, психические расстройства и т.д.)
Недостаточность ацетилтрансферазы	Изониазид, сульфадимезин, гидралазин, празозин	Головная боль, головокружение, тошнота, рвота, боли за грудиной, раздражительность, бессонница, тахикардия, полиневрит и другие нежелательные эффекты вследствие замедленного метаболизма препаратов
Недостаточность каталазы (см. главу 27)	Перекись водорода	Рецидивирующие воспалительные процессы в полости рта с изъязвлениями десен, их атрофией, выпадением зубов, в более тяжелых случаях — альвеолярная гангрена с распространением на мягкие ткани и кости челюстей

Контрольные вопросы

1. Беременным не рекомендуется принимать:

- А. Парацетамол.
- Б. Аликсабан.
- В. Метамизол натрия.
- Г. Ибупрофен.
- Д. Метилдопу.
- Е. Правильный ответ: Б, В, Г.

2. Наибольший риск развития нежелательных действий лекарств на плод:

- А. В первые 8 нед беременности.
- Б. На 18–22-й неделе беременности.
- В. На 26–28-й неделе беременности.
- Г. Правильно А и Б.
- Д. Все правильно.

3. У беременных при нетяжелом стоматологическом вмешательстве наиболее безопасно применять в качестве анестетика:

- А. Бупивакаин.
- Б. Мепивакаин.
- В. Дроперидол.
- Г. Артикаин.
- Д. Возможно применение всех вышеуказанных препаратов.

4. На проникновение лекарственного препарата через плаценту влияет:

- А. Молекулярная масса лекарственного препарата.
- Б. Липофильность лекарственного препарата.
- В. Срок беременности.
- Г. Способность плаценты метаболизировать лекарственный препарат.
- Д. Все вышеуказанное.

5. Дозы лекарств снижают:

- А. У детей.
- Б. Женщин.
- В. Кормящих матерей.
- Г. Правильно А и Б.
- Д. Все вышеуказанное правильно.

6. У стариков риск относительной передозировки лекарственных препаратов обусловлен:

- А. Нарушением абсорбции лекарственных препаратов.
- Б. Снижением активности микросомальных ферментов печени.
- В. Увеличением печеночного кровотока.
- Г. Снижением реабсорбции в почечных канальцах.
- Д. Всем вышеуказанным.

7. У пациентов пожилого возраста на абсорбцию лекарственных препаратов влияют все факторы, кроме:

- А. Снижения кислотности желудочного сока.
- Б. Приема слабительных средств.
- В. Увеличения содержания жира в организме.

- Г. Снижения ферментативной активности секрета поджелудочной железы.
- Д. Атрофии ворсин слизистой оболочки ЖКТ.
8. При хронической алкогольной интоксикации с поражением печени увеличивается период полувыведения:
- А. Барбитуратов.
 - Б. Бензодиазепинов.
 - В. Пропранолола.
 - Г. Правильно А и Б.
 - Д. Правильно А, Б и В.
9. Фактором, способствующим повышению плазменной концентрации свободной фракции лекарственных препаратов при хронической почечной недостаточности, является:
- А. Нарушение выделительной функции почек.
 - Б. Гипоальбуминемия.
 - В. Снижение пресистемной печеночной элиминации.
 - Г. Правильно А и Б.
 - Д. Правильно Б и В.
10. Фармакогенетика изучает:
- А. Врожденные уродства, обусловленные действием лекарственных препаратов.
 - Б. Генетически обусловленные изменения фармакокинетики лекарственных препаратов.
 - В. Изменения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, обусловленные мутациями генов.
 - Г. Биоэквивалентность лекарственных препаратов.
 - Д. Все вышеуказанное.

Глава 6

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ

6.1. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ДЕЙСТВИЯ (ЭФФЕКТЫ) ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Заболеваемость и смертность, связанные с использованием лекарств, являются большой проблемой современной медицины: ежегодно в развитых странах 10–16% больных, поступающих в стационары, госпитализируются в связи с развитием осложнений лекарственной терапии, а у нескольких тысяч пациентов они служат непосредственной причиной смерти.

Согласно определению экспертов ВОЗ, термином «*нежелательное (неблагоприятное) действие лекарственного средства*» (НД ЛС) обозначается любая вредная и нежелательная для организма человека реакция, развившаяся при использовании препарата в обычных дозах, применяемых для лечения, профилактики или диагностики заболеваний. В развитии этой нежелательной реакции важную роль играют индивидуальные особенности пациента, и ее появление не является следствием передозировки лекарства. Достоверно о связи НД с приемом ЛС можно судить в том случае, если он исчез при отмене препарата, а затем снова возник при повторном его приеме.

Классификация

Ни одна из существующих классификаций НД ЛС не является совершенной. С практической точки зрения целесообразно деление этих реакций на несколько типов, в зависимости от характера течения, локализации, степени тяжести и частоты.

Классификация по характеру течения

Реакции типа А — частые, предсказуемые НД, являющиеся следствием известного фармакологического механизма. Это дозозависимые (так называемые усиливающиеся) реакции, которые могут наблюдаться у любого пациента. В зависимости от причин выделяют реакции:

- а) фармацевтически обусловленные;
- б) фармакокинетически обусловленные;
- в) фармакодинамически обусловленные.

Реакции типа В — не связанные с дозой, непредсказуемые НД, которые могут встречаться у отдельных чувствительных пациентов. Эти эффекты ЛП обычно обнаруживаются и регистрируются спустя несколько лет после начала широкого применения лекарства в практике. В зависимости от их причин выделяют:

- ▶ иммунологические реакции;
- ▶ псевдоаллергические реакции;
- ▶ генетически обусловленные реакции.

Реакции типа С — эффекты, развивающиеся при длительном применении лекарств: лекарственная зависимость, феномен «отмены», устойчивость и связанное с ней снижение эффективности терапии. Иногда в эту же группу включают тот вариант токсических эффектов, которые связаны с кумуляцией препарата в тканях при его длительном (возможно в течение нескольких лет) приеме, а также различные парамедикаментозные реакции.

Реакции типа D — отсроченные НД: канцерогенный, мутагенный и тератогенный эффекты.

Особо выделяют токсические реакции, связанные со случайной или преднамеренной абсолютной передозировкой ЛП. Примером таких реакций могут служить развитие коматозных состояний у лиц, принявших большие дозы снотворных препаратов, острая печеночная недостаточность при приеме парацетамола в дозах, в несколько раз превышающих максимально допустимые. Изучение клинической картины, разработка методов диагностики и лечебных мероприятий этих состояний являются предметом медицинской токсикологии.

Реакции типа А.

Эти НД во многом обусловлены наличием сопутствующих хронических заболеваний, исходным состоянием внутренних органов, индивидуальными фармакогенетическими характеристиками пациента. Они реже встречаются при применении препаратов

с широким терапевтическим индексом и более вероятны при использовании ЛП с узким терапевтическим диапазоном (антикоагулянты, аминогликозиды, местные анестетики, антиаритмические препараты и др.).

1. *Фармацевтически обусловленные* НД зависят от качества ЛП.

Например, при использовании загрязненных бактериями или пирогенами форм для внутривенного введения развиваются пирогенные реакции и бактериемии. Употребление препаратов с истекшим сроком годности также может сопровождаться появлением нежелательных реакций на продукты распада, в частности развитием синдрома Фанкони, обусловленного действием продуктов распада тетрациклина. Возможно изменение системной доступности активного вещества вследствие замены наполнителей. Так, повышение доступности фенитоина при замене сульфата кальция на лактозу привело в 1960 г. к «эпидемии» осложнений от его применения в Австралии.

2. *Фармакокинетически обусловленные* НД из-за изменения концентрации препарата в крови сопровождаются как усилением его эффекта и развитием токсических реакций, так и снижением терапевтического действия. Могут иметь в своей основе:

- а) фармакогенетические причины (см. главу 6) — врожденное, генетически обусловленное замедление и снижение метаболизма препаратов;
- б) изменение абсорбции ЛС, на которую влияют состав ЛП, время приема лекарства и его связь с приемом пищи, моторная и секреторная функции ЖКТ, сопутствующие заболевания, лекарственные и пищевые взаимодействия и др;
- в) распределение — влияют регионарный кровоток, содержание белков в плазме крови, тканевое связывание, лекарственные взаимодействия;
- г) метаболизм препаратов в печени, изменяющийся при нарушении ее функции, или их замедленное выведение через почки при почечной недостаточности. В таких случаях требуется уменьшение поддерживающей дозы.
- д) лекарственные взаимодействия, например при совместном применении с препаратами, влияющими на систему ферментов цитохрома Р450 (см. главу 8).

3. *Фармакодинамически обусловленные* НД происходят из-за уменьшения или увеличения числа рецепторов, изменения их чувстви-

тельности, в том числе обусловленных болезнью, генетическими (расовыми) особенностями, нарушением водно-электролитного баланса. Наблюдаются при использовании нескольких ЛС, обладающих однотипным действием.

Реакции типа В.

Для иммунологических реакций характерны отсутствие связи с фармакологическим действием препарата, дозозависимость, интервал между первым воздействием препарат и появлением последующих нежелательных реакций. Именно поэтому все так называемые аллергические пробы потенциально опасны.

Факторы риска развития иммунологических реакций:

- ▶ особенности структуры ЛП. Наибольшей «иммуногенностью» обладают макромолекулы: белки (плазма, альбумин, гамма-глобулины, вакцины), полипептиды (инсулин);
- ▶ использование фармацевтических добавок: стабилизаторов, консервантов (гипосульфит натрия, парабены и т.п.);
- ▶ генетические факторы, определяющие склонность к аллергии: атопия в анамнезе (экзема, сенная лихорадка, астма, аллергические риниты); дети, родившиеся от матерей с атопией.

Реакции гиперчувствительности делятся на четыре типа (табл. 6.1).

I тип (*анафилаксия*) — крапивница, ринит, бронхиальная астма, ангионевротический отек, анафилактический шок. Обусловлены образованием цитотропных антител, в первую очередь класса иммуноглобулинов E (реагинов), которые фиксируются на тучных клетках, базофилах, связываются с аллергенами, циркулирую-

Таблица 6.1. Типы аллергических реакций (Gell et Coombs, 1975)

Реакция	Эффекторы	Проявления
I. Анафилактическая	IgE, мастоциты	Крапивница, отек Квинке [ацетилсалициловая кислота (Аспирин [®])], системная анафилаксия (белковые препараты, прокаин)
II. Цитотоксическая	Нейтрофилы, макрофаги, IgG, IgM, NK	Гемолитическая анемия (пенициллин, метилдопа)
III. Иммунокомплексная	АГ + АТ	Сывороточный синдром (пенициллин, гидрохлоротиазид)
IV. Клеточно-опосредованная	T-лимфоциты	Контактный дерматит [нитрофурал (Фурацилин [®]); неомицин]

щими в крови. Это ведет к высвобождению биологически активных веществ (гистамина, серотонина, ацетилхолина, медленно реагирующей субстанции). Они провоцируют спазм гладкой мускулатуры, понижение проницаемости капилляров и т.п. В этих реакциях участвуют также эозинофилы, гепарин, фосфолипаза, тромбоцитактивирующие факторы, простагландины. Анафилактические реакции делятся на *ранние* и *поздние*, развивающиеся через 3 ч и длящиеся 12–24 ч. У больных бронхиальной астмой могут индуцироваться одновременно двойные реакции: и ранние, и поздние.

II тип (*цитотоксическая гиперчувствительность*) — тромбоцитопения, нейтропения, гемолитическая анемия. Реакции этого типа часто вызывают рифампицин, метамизол натрия (Анальгин*), фенилбутазон, пенициллин, цефалоспорины, хинин, хинидин, метронидазол. Циркулирующие антитела IgG, IgM взаимодействуют с гаптенем, который связан с поверхностью клетки или антигеном. Это сопровождается активацией комплемента и лизисом клетки.

III тип (*повреждение иммунными комплексами, феномен Артюса*). Примером реакций этого типа могут служить сывороточная болезнь, острый интерстициальный нефрит, экзогенный аллергический альвеолит, дерматиты при приеме пенициллинов, НПВП. В крови больных циркулируют комплексы антиген–антитело (IgG), которые фиксируют и активизируют С3 компонент комплемента. Комплекс откладывается в тканях, при этом активизируется комплемент и повреждается капиллярный эндотелий. Реакция индуцируется через 2–4 ч после встречи с антигеном, достигает максимума через 6–8 ч и может продолжаться несколько суток. Повреждение встречается там, где чаще задерживаются патологические иммунные комплексы — в почках, легких, коже.

IV тип (*замедленная гиперчувствительность или клеточно-опосредованные иммунные реакции*). К ним относятся контактные дерматиты, вызванные местноанестезирующими, противовоспалительными, антиаллергическими кремами и мазями, антибактериальными и противогрибковыми препаратами для местного применения. При этом происходит сенсибилизация Т-лимфоцитов под действием антигена, а при повторном контакте — развитие воспалительной реакции.

Псевдоаллергические реакции — клинически имитирующие аллергические реакции, но не имеющие иммунологического механизма. Они

обусловлены высвобождением биологически активных веществ (гистамина, серотонина) из тучных клеток под влиянием лекарств. К реакциям этого типа относятся анафилактоидные реакции при приеме ацетилсалициловой кислоты (Аспирина^а), введении ванкомицина, анестетиков, рентгеноконтрастных средств; гемолиз под действием сульфаниламидов; кожная сыпь при лечении ампициллином, которая исчезает без отмены препарата. В клинической практике часто бывает трудно отличить псевдоаллергические от истинных аллергических реакций.

Фармакогенетически обусловленная реакция (идиосинкразия) — генетически обусловленная патологическая реакция на лекарственный препарат. В ее основе лежат реакции, вызванные наследственными дефектами ферментных систем. К ним относятся гемолиз у пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, острые приступы порфирии и др. (см. главу 5).

Реакции типа С.

Среди них различают следующие реакции.

- ▶ *Адаптивные реакции* организма, проявляющиеся в виде формирования физической, психической зависимости. При формировании физической зависимости развивается толерантность к ЛП и увеличение потребности в нем. При этом отмена лекарства ведет к развитию абстинентного синдрома. Вариантами лекарственной зависимости являются наркомания, токсикомания, алкоголизм.
- ▶ *Синдром отмены*, который может развиваться при внезапном прекращении приема препарата, например β -адреноблокатора, и быть связан с повышением концентрации катехоламинов, провокацией ишемии и повреждением миокарда. В качестве другого примера можно привести синдром острой надпочечниковой недостаточности при отмене ГК, степень выраженности которого зависит от ежедневной дозы и длительности приема. Если пациенту, недавно прекратившему прием препарата, предстоит оперативное лечение, например экстракция зуба, то в зависимости от объема стоматологического вмешательства требуется кратковременное повторное его назначение (см. главу 2).
- ▶ *Снижение чувствительности, ускользание эффекта* при длительном приеме ЛП (см. главу 2). Примером может служить снижение антиангинального эффекта нитратов при длительном приеме, для восстановления чувствительности к которым требуется прервать прием препарата на несколько дней.

- ▶ «*Парамедикаментозными*» НД обозначают реакции, обусловленные психогенными факторами, например после ознакомления с аннотацией на ЛП. В ряде случаев сюда же можно отнести снижение терапевтической эффективности после замены привычного для больного препарата на аналогичный, но производимый другой фирмой.

Реакции типа D.

Развиваются в отсроченном периоде, поэтому не всегда могут быть связаны с действием каких-либо препаратов.

Канцерогенность. Отличить опухоль, вызванную ЛП, от опухолей «естественного происхождения» достаточно трудно. Данные о канцерогенности ЛП базируются на результатах экспериментальных исследований и данных статистических исследований, которые далеко не точны и не однозначны и подразумевают длительный период воздействия канцерогена. В настоящее время считается установленным, что у женщин, получающих заместительную терапию эстрогенами, повышен риск развития рака эндометрия; пациенты, принимающие циклофосфамид (Циклофосфан[®]), чаще страдают раком мочевого пузыря; злоупотребление фенацетином[®] ведет к повышению частоты карциномы почки.

Нарушение репродукции.

- ▶ Снижение фертильности — цитотоксичные препараты приводят к бесплодию как у мужчин, так и у женщин.
- ▶ Тератогенное действие — нарушения развития плода чаще проявляются при использовании ЛП в I триместре беременности. Ряд препаратов противопоказан в более поздние сроки. Более подробно этот вопрос разбирается в главе 6.

В зависимости от выраженности и серьезности клинической симптоматики НД могут быть легкой степени, средней тяжести и тяжелые. Выраженность их клинических симптомов определяет тактику оказания помощи и исход:

- ▶ НД *легкой степени* не требуют отмены препарата, изменения его дозы, дополнительного лечения, а при нахождении в стационаре — увеличения сроков госпитализации;
- ▶ при НД *средней тяжести* необходимо снизить дозу препарата, для коррекции симптомов может потребоваться дополнительное лечение, при этом увеличиваются сроки госпитализации;
- ▶ *тяжелые* НД требуют обязательной отмены препарата, обязательной медикаментозной терапии, сроки госпитализации значительно увеличиваются.

Наиболее тяжелыми исходами развития НД являются смерть, инвалидизация, канцерогенность, тератогенность, необходимость госпитализации и длительного лечения.

Причинами летальных исходов могут быть кровотечения из язв ЖКТ при длительном применении ГК, НПВП, антикоагулянтов; кровотечения другой локализации при терапии антикоагулянтами и цитостатиками. Летальный исход может быть обусловлен апластической анемией, вызванной фенилбутазоном, цитостатиками, хлорамфениколом. К нему также может привести токсическое поражение печени при терапии изониазидом, рифампицином, хлорпромазином, парацетамолом. Почечная недостаточность, вызванная аминогликозидными антибиотиками, генерализованные инфекции, возникшие при использовании глюкокортикоидов и цитостатиков, анафилаксия на белковые препараты также могут закончиться смертью.

В амбулаторной практике наиболее частыми причинами госпитализации являются НД, сопровождающие назначения сердечных гликозидов, НПВП, ГК, диуретиков, антикоагулянтов и антигипертензивных ЛП. В условиях стационара чаще наблюдаются НД, связанные с применением соли калия, опиоидных анальгетиков, антибиотиков, инсулина, сердечных гликозидов, транквилизаторов, инфузионных средств.

При делении нежелательных эффектов по локализации выделяют местные и системные нежелательные действия.

Следует учитывать, что при местном применении ЛП возможно развитие системных НД, связанных с резорбцией препарата из места аппликации. Например, могут возникать анафилактические реакции при аппликации раствора лидокаина или другого местного анестетика на слизистую полости рта. Напротив, при системном применении ЛП возможно развитие местных НД, обусловленных как общими фармакодинамическими эффектами препарата (ксеростомия при приеме атропина), так и его местным действием (см. главу 8).

Клинические проявления НД ЛС многообразны, в зависимости от локализации представлены в табл. 6.2.

Выявление нежелательных действий лекарственных препаратов.

До того, как новое лекарство будет разрешено к клиническому применению и поступит на рынок, его безопасность исследуется в тестах на животных и в предрегистрационных клинических исследованиях (III фаза) (см. главу 10). Однако результаты тестов на животных не могут быть полностью перенесены на человека, а клинические

исследования проводятся на специально отобранных группах пациентов, ограничены как в количественном (около 5000 пациентов) отношении, так и по длительности. Так, например, надо пролечить

Таблица 6.2. Клинические проявления нежелательных действий

Орган, система органов	Симптомы и синдромы	Препараты
Кожа и ее производные	Эксфолиативный дерматит, синдромы Стивенса-Джонсона и Лайелла	Пенициллины, барбитураты, сульфаниламиды, салицилаты, антидепрессанты, фенитоин и др.
	Крапивница, ангионевротический отек (отек Квинке), пятнисто-папулезные высыпания	Антибиотики, НПВП, ингибиторы АПФ, противодиабетические препараты, барбитураты
	Контактный дерматит	Местное применение антибиотиков, НПВП, антисептиков
	Фотосенсибилизация	Доксициклин, фторхинолоны, фенотиазины, сульфаниламиды
	Изменение цвета кожи из-за гиперпигментации или отложения красящих веществ	Системное и местное применение ГК; бромидов, амиодарона; эрготамина, препаратов ртути, серебра (аргироз), золота
	Гирсутизм	Препараты лития, витамин B ₆ , циклоспорин, антагонисты кальция
	Гиперкератоз	Витамин А, препараты мышьяка
Алопеция	Цитостатики, гепарин, β-адреноблокаторы	
Центральная и периферическая нервная система	Головная боль	Нитраты, эпинефрин (Адреналин ^а), антагонисты кальция
	Головокружение	Индометацин
	Возбуждение, тремор и судороги	Дифенгидрамин, аминофиллин, эфедрин, лидокаин, фенотиазины, рентгеноконтрастные вещества
	Депрессии, психозы	Клонидин, глюкокортикоиды
	Нейромышечные блокады	Аминогликозиды, β-адреноблокаторы, прокаин, хинидин, D-пеницилламин
	Периферические невропатии	Антиретровирусные препараты

Продолжение табл. 6.2

Орган, система органов	Симптомы и синдромы	Препараты
Сердечно-сосудистая система	Различные нарушения ритма и проводимости	Антиаритмики (проаритмогенный эффект), β -адреноблокаторы, сердечные гликозиды (брадикардия, атриовентрикулярные блокады), нифедипин, атропин, β -адреномиметики (тахикардия)
	Удлинение интервала Q-T	Цизаприд, эритромицин
	Гипертензия	Глюкокортикоиды, НПВП, препараты со- лодки
	Гипотензия, в том числе ортостатическая и злокачественная	Диуретики, клонидин, празозин
Органы дыхания	Кашель	Ингибиторы АПФ, кромогликат натрия
	Бронхоспазм	β -Адреноблокаторы, ацетилсалициловая кислота (Аспирин [▲]), ацетилцистеин, соли золота
	Интерстициальный пневмонит	Амиодарон (Кордарон [▲]), нитрофураны, метотрексат
	Легочные эозинофильные инфильтраты	Нитрофураны, метотрексат, сульфаниламиды, карбамазепин
Желудочно-кишечный тракт	Нестероидная и стероидная гастроэнтеропатия, кровотечения из ЖКТ	НПВП, глюкокортикоиды
	Диспепсия (тошнота, рвота, диарея) различной степени выраженности	Пероральные антибиотики (макролиды, тетрациклины, фторхинолоны), цитостатики.
	Эзофагиты	Цитостатики, теофиллин
	Псевдомембранозный колит	Антибиотики (чаще β -лактамы и линкозамиды)
	Нарушение функции печени от преходящего повышения активности трансаминаз до гепатита	Амфотерицин В, кетоконазол, парацетамол, изониазид, рифампицин, статины, противовирусные препараты
	Холестаз	Эстрогены, анаболики
	Панкреатиты	Аскорбиновая кислота, этанол

Продолжение табл. 6.2

Орган, система органов	Симптомы и синдромы	Препараты
Кровотворение и гемостаз	Тромбоцитопения, агранулоцитоз, лейкопения, анемия	Цитостатики, дилтиазем, прокаинамид, хлорамфеникол, метамизол натрия, амидопирин ¹²
	Гипокоагуляция и кровотечения различных локализаций	Антикоагулянты, ацетилсалициловая кислота (Аспирин [®])
Мочевыделительная система	Нарушение выделительной функции почек вследствие нарушения почечного кровотока	НПВП, каптоприл
	Интерстициальный нефрит	Тетрациклины, аллопуринол, НПВП
	Острый тубулярный некроз	Аминогликозиды, рентгеноконтрастные вещества, диуретики
Костно-мышечная система	Остеопороз с переломами ребер, позвоночника	Гепарин, глюкокортикоиды
	Потеря мышечной массы, миастении и миалгии	Глюкокортикоиды
	Рабдомиолиз	Гиполипидемические препараты (статины, производные фиброевой кислоты, никотиновая кислота)
Эндокринная система	Нарушение менструального цикла	НПВП, глюкокортикоиды, оральные контрацептивы
	Гинекомастия и галакторея	Метоклопрамид, празозин, антиандрогены
	Эректильная дисфункция	Кетоконазол, β -адреноблокаторы (кроме биспролола), гидрохлоротиазид, бензидиазепины
	Вирилизация	Андрогены, анаболики
	Надпочечниковая недостаточность	Гидроксиметилхиноксалиндиоксид (Диоксидин [®]), отмена глюкокортикоидов
	Гипергликемия	Диуретики, неселективные β -адреноблокаторы

Окончание табл. 6.2

Орган, система органов	Симптомы и синдромы	Препараты
Органы зрения	Глаукома, задняя субкапсулярная катаракта	Длительное системное применение глюкокортикоидов
	Нарушения аккомодации	Атропин, амитриптилин
Органы слуха	Снижение или потеря слуха	Аминогликозиды, диуретики (фуросемид)
	Вестибулярные нарушения	Ванкомицин
	Шум в ушах	Ацетилсалициловая кислота (Аспирин*), индометацин

30 000 пациентов, чтобы выявить по крайней мере одного больного с редкой нежелательной реакцией на используемый препарат. При поступлении препарата на рынок также нет достаточной информации о безопасности использования его у специальных групп пациентов (старики, дети, беременные, пациенты с заболеваниями почек, печени и т.п.). Именно поэтому так важно проведение пострегистрационных клинических исследований для выявления менее частых, но иногда серьезных нежелательных действий, а также сообщения практикующих врачей в региональные центры о выявленных ими нежелательных эффектах ЛП.

Часто диагностика НД весьма затруднительна, так как эта реакция может быть похожа на симптомы болезни, маскироваться ими, появляться с длительной отсрочкой по времени, быть необычной и не связываться в представлении пациента и врача с приемом лекарства. В выявлении нежелательных действий ЛП врачу помогает ряд правил:

- ▶ быть уверенным, что пациент получает назначенный лекарственный препарат и в дозе, которая была рекомендована;
- ▶ быть уверенным, что развитие предполагаемого действия лекарства было *после* начала приема препарата;
- ▶ оценить динамику подозреваемого нежелательного эффекта после отмены препарата или снижения дозы. В случае нетяжелых нежелательных эффектов возможно повторное назначение препарата для мониторинга возврата нежелательного эффекта. При реакциях *типа В* повторное назначение препарата может вести к развитию тяжелой жизненно угрожающей реакции. Все

диагностические уточняющие и провокационные тесты должны проводиться в специализированных медицинских центрах;

- ▶ оценить другие возможные причины развития нежелательного эффекта;
- ▶ консультация с производителем препарата;
- ▶ проведение лабораторно-диагностических тестов для выявления поражения внутренних органов (активность печеночных ферментов, клиренс креатинина крови, клинический анализ крови и т.п.).

При обоснованном подозрении на нежелательный эффект ЛП в соответствии с требованиями Федерального закона «О лекарственных средствах» медицинские работники должны информировать о нем ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ, заполнив официальные формы-извещения.

6.2. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ

Лекарственная зависимость — синдром, возникающий в результате употребления некоторых ЛП с развитием симптомов дискомфорта при прекращении их приема и для того, чтобы избежать возникновения этого состояния — патологической потребности в дальнейшем приеме лекарства. В более широком смысле термин «зависимость» употребляется с нелекарственными веществами: алкоголем, наркотическими веществами, кофеином. В отличие от лекарственной зависимости, употребление этих веществ связано прежде всего с развитием эйфории — приятного состояния, для возобновления которого и происходит их повторный прием, причем для поддержания этого может потребоваться всевозрастающая доза.

Для синдрома зависимости характерно развитие так называемой *абстиненции* — особого состояния, проявляющегося эмоциональным дискомфортом, дисфорией, тревожностью, различными вегетативными нарушениями, нарушением сна и т.д. Именно наличие абстиненции позволяет предположить развитие лекарственной зависимости.

Способностью вызывать лекарственную зависимость обладают в первую очередь наркотические анальгетики, снотворные, транквилизаторы и другие психотропные препараты.

Различают психическую и физическую лекарственную зависимость. При психической зависимости прекращение приема вызвавшего ее препарата сопровождается в основном эмоциональным или психологическим дискомфортом, при физической — наряду с психическими возникают значительные вегетативные расстройства.

Кроме лекарственной зависимости, выделяют также злоупотребление ЛП, такими как, например, ненаркотические анальгетики, слабительные, антациды, ферментные препараты и т.д.

Лекарственная зависимость и злоупотребление ЛП превратились в развитых странах в значительную медицинскую, социальную и экономическую проблему. По словам одного из исследователей, «... утром принимают таблетку, чтобы проснуться, вечером — чтобы заснуть, в обед — для пищеварения, в ужин — от ожирения, таблетку при малейшем недомогании: от головной боли, простуды, общеукрепляющие, витамины и так далее... употребляя десятки наименований лекарств и сотни таблеток в неделю». Именно поэтому важной задачей любого врача является не только рациональное назначение лекарств, но и контроль за их приемом, чтобы избежать злоупотребления и зависимости.

Контрольные вопросы

1. К нежелательным реакциям типа В относятся все, кроме:
 - А. Анафилактического шока на введение прокаина (Новокаина^А).
 - Б. Агранулоцитоза при приеме метамизола натрия (Анальгина^А).
 - В. Гемолитического криза при приеме сульфаниламидов.
 - Г. Острой язвы желудка при приеме пироксикама.
 - Д. Лихорадки при приеме ибупрофена.
2. Развитие нежелательных действий лекарств наиболее вероятно у пациентов:
 - А. При хронических заболеваниях печени.
 - Б. Страдающих бронхиальной астмой.
 - В. Пожилого возраста.
 - Г. При нарушении функции почек.
 - Д. При всех вышеуказанных состояниях.
3. Для нежелательных реакций типа А характерно все, кроме:
 - А. Дозозависимого эффекта.
 - Б. Заболеваний почек, увеличивающих риск их развития.
 - В. Идиосинкразии к применяемому препарату.
 - Г. Изменения чувствительности рецепторов к лекарственному препарату.
 - Д. Связи с механизмом действия лекарственного препарата.
4. Критериями тяжести нежелательной лекарственной реакции не является:
 - А. Опасность для жизни больного.
 - Б. Эмбриотоксическое действие.
 - В. Продление сроков пребывания в больнице.

Г. Стойкая потеря трудоспособности.

Д. Частота развития.

5. У больного в анамнезе анафилактический шок на пенициллин. Какой антибактериальный препарата ему противопоказан?

А. Цефуроксим.

Б. Тетрациклин.

В. Ципрофлоксацин.

Г. Кларитромицин.

Д. Триметоприм (Ко-тримоксазол^а).

6. К нежелательным реакциям типа С относится:

А. Лекарственная зависимость.

Б. Эмбриотоксичность.

В. Ксеростомия.

Г. Крапивница.

Д. Медикаментозная нейтропения.

7. Укажите правильное утверждение:

А. Больным с аллергической реакцией в анамнезе показано проведение аллергических кожных проб перед началом терапии антибиотиками.

Б. Пациенту с аллергией на прокаин (Новокаин^а) противопоказано введение лидокаина.

В. Препараты с узким терапевтическим диапазоном чаще вызывают нежелательные реакции типа А.

Г. Тяжесть аллергической реакции зависит от дозы препарата.

Д. Плод наиболее чувствителен к действию лекарственных препаратов в III триместре беременности.

8. Фактором риска развития НД является:

А. Наличие хронического синусита.

Б. Запивание ЛП кофе.

В. Злоупотребление алкоголем.

Г. Возраст 20–45 лет.

Д. Короткий курс приема ЛС.

Е. Правильно Б и В.

9. Синдром Стивенсона–Джонсона наиболее часто может наблюдаться у пациентов, принимающих:

А. Сульфаниламиды.

Б. Дигоксин.

В. Инсулин.

Г. Преднизолон.

Д. Дифенгидрамин.

10. Фотосенсибилизация возможна при приеме:

- А. Фторхинолонов.
- Б. Аминогликозидов.
- В. Фуросемида.
- Г. Амоксицилина.
- Д. Метамизола натрия.

Глава 7

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В СТОМАТОЛОГИИ

Хотя в стоматологии нежелательные эффекты ЛП наблюдаются достаточно редко, они могут создавать серьезные проблемы в их интерпретации, дифференциальной диагностике и лечении. Во-первых, стоматолог может первым столкнуться с НД лекарств, назначенных врачом другой специальности, например с кровоточивостью из десен при приеме непрямых антикоагулянтов или с локальным проявлением системной реакции, таким как язвенный стоматит при агранулоцитозе, вызванном метамизолом натрия (Анальгином[•]). Во-вторых, препараты, используемые стоматологом, могут вызвать как системные [гипертонический криз при введении эпинефрина (Адреналина[•]) с местными анестетиками у пациента с гипертензией], так и местные (жжение перiorальной области от использования зубного эликсира) эффекты.

7.1. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПОЛОСТИ РТА ПРИ СИСТЕМНОМ ПРИМЕНЕНИИ

Среди системных нежелательных действий наиболее часто встречается сухость слизистой оболочки полости рта (СОПР; *ксеростомия*), которую могут вызвать антихолинергические (атропин), некоторые гипотензивные (клонидин, метилдопа), антигистаминные (дифенгидрамин) препараты, транквилизаторы и другие психотропные средства (амитриптилин), симпатомиметики (фенотерол), диуретики. Развитие ксеростомии может быть также связано с накоплением цитотоксичных препаратов в ткани слюнных желез. Она встречается в 21% случаев всех поражений полости рта вследствие химиотерапии. Имеет обратимый характер после отмены лекарств или применения средств, нормализующих ток слюны.

Ксеростомия сопровождается затруднением жевания и глотания, может осложниться восходящей инфекцией слюнных желез, травматизацией слизистой полости рта. При ксеростомии быстрее прогрессирует кариес зубов, развиваются стоматиты.

При медикаментозной ксеростомии для стимуляции слюноотделения рекомендуется пользоваться жевательной резинкой без сахара (сахар усиливает кариес и поддерживает инфекцию). Уменьшают сухость во рту искусственные препараты слюны, полоскания растворами лимонной, аскорбиновой кислот, глицерина. Для полоскания полости рта также можно использовать 1% раствор пилокарпина. Усиливает саливацию бетанехол (холинергический препарат), который применяется сублингвально в виде таблеток, содержащих 5 или 10 мг препарата. Однако следует учитывать, что сам препарат может вызвать нежелательные реакции при систематическом применении (ринорея, слезотечение, кишечные колики).

Повышенная секреция слюнных желез (*птиализм*) возникает под действием холинергических препаратов, солей ртути, йодидов, бромидов, кетамина, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ); в результате действия на парасимпатические рецепторы (пилокарпин) или угнетение холинэстеразы (неостигмина метилсульфат).

Боли в слюнных железах (*сиалгия*) могут вызывать октадин[®], гуанетидин, метилдопа, клонидин за счет центрального действия или блокады адренергической активности, приводящей к гиперемии желез.

Фенилбутазон, йодиды, включая и рентгеноконтрастные вещества, инсулин, изопреналин (Изадрин[®]), метилдопу, варфарин, фенотиазин, тиоурацил, калия хлорид, сульфаниламиды могут вызвать *сиалоз*, заключающийся в увеличении слюнных желез с признаками их воспаления и ксеростомией.

Нарушение вкуса — снижение (*гипогевзия*), исчезновение (*агевзия*), извращение (*дисгевзия*), например сладкое кажется кислым, могут вызвать соли лития, D-пеницилламин, гризеофульвин, метронидазол, линкомицин, ацетазоламид, дилтиазем, антидиабетические пероральные средства, левамизол. Ощущение вкуса плесени во рту описано при применении некоторых антибиотиков (пенициллина). Изменение вкуса часто сочетается с нарушениями обоняния.

Неприятный запах изо рта сопровождает прием дисульфирама, изосорбита динитрата (при приеме под язык).

Локальное проявление *дисбиоза* вследствие использования ГК, антибиотиков, иммунодепрессантов может выражаться вторичными

бактериальными, грибковыми и вирусными инфекциями в полости рта.

Изменение цвета СОПР и языка наблюдается на фоне приема метилдопы и оральных контрацептивов (светло-коричневая пигментация). Голубовато-зеленый оттенок СОПР приобретает при приеме фенотиазинов.

Почернение языка вследствие роста хромогенных бактерий в его сопочках может отмечаться при приеме тетрациклина и из-за отложения солей при применении препаратов меди, серебра, цинка, золота, свинца, висмута.

Многие ЛП способны вызвать *изменение цвета зубов*. Классическим примером является пожелтение эмали при применении антибиотиков тетрациклиновой группы. Подобный эффект могут вызвать препараты железа.

Ротовая полость является одной из самых ранних систем, реагирующих на появившиеся нарушения свертывания при использовании ЛП. Это может проявляться *геморрагическими высыпаниями, кровоточивостью десен*, их разрыхлением. В первую очередь это может свидетельствовать о передозировке антикоагулянтов, ацетилсалициловой кислоты (Аспирин[®]) и других антиагрегантов. Повышенная кровоточивость десен может появиться при вторичном дефиците витамина К, вызванном приемом минеральных масел, колестирамина, варфарина, цефоперазона. Сочетание симптомов гипокоагуляции, язвенно-некротического стоматита может быть проявлением медикаментозного агранулоцитоза, панцитопении.

Гипертрофия десен развивается вследствие приема циклоспорина, фенитоина, нифедипина и некоторых других периферических вазодилататоров.

Нарушения обмена витаминов, проявляющиеся некоторыми специфическими для дефицита витаминов поражениями полости рта, вызывают следующие ЛП:

- ▶ гидралазин, D-пеницилламин, леводопа, метотрексат, противосудорожные препараты (фенитоин, фенобарбитал), триамтерен, сульфасалазин, бигуаниды, парааминосалициловая кислота, колестирамин (воздействуют на витамины *группы В и фолиевую кислоту*);
- ▶ вазелиновое масло, орлистат, колестирамин (воздействуют на *жирорастворимые витамины*, в первую очередь на *витамин А*);
- ▶ противосудорожные, анорексигенные, тетрациклины, ацетилсалициловая кислота (Аспирин[®]) (воздействуют на *витамин С*).

Лекарственное поражение СОПР может быть сходным с проявлением некоторых заболеваний. Так, *лихеноидный стоматит* (уплотнение, утолщение СОПР, гиперпигментация), наблюдаемый на фоне применения тяжелых металлов (висмут, соли золота, мышьяк), аллопуринола, хлорохина, тетрациклина, хинидина, хлорпромазина, парааминосалициловой кислоты, каптоприла, метилдопы, некоторых НПВП, диуретиков (фуросемид, спиронолактон), может симулировать проявления *красного плоского лишая*.

Десквамозные гингивиты, близкие к симптомам пузырчатки, имеют место при приеме D-пенициллина; волчаночноподобный синдром отмечается при приеме апрессина[®], прокаинамида (Новокаинамида[®]), фенитоина (Дифенина[®]), изониазида, метилдопы, амидопирина[®], тиоурацила.

Одним из тяжелых осложнений цитостатической терапии является *мукозит* — воспаление слизистой оболочки с образованием язв и эрозий, на фоне которых часто присоединяется кандидозная инфекция.

В практике стоматолога часто встречаются аллергические реакции в полости рта как проявление *системной аллергии*: множественная эритема при лечении антибиотиками (тетрациклин, пенициллин, клиндамицин), сульфаниламидами, салицилатами, барбитуратами, фенитоином, карбамазепином, фенилбутазоном, изониазидом, мепробаматом, амидопирином[®]; крапивница и отек Квинке в орофациальной области могут наблюдаться как элементы аллергической системной реакции на пенициллин, лидокаин, ацетилсалициловую кислоту (Аспирин[®]).

Некоторые специфические эффекты ЛП приведены в табл. 7.1.

Таблица 7.1. Системные неблагоприятные эффекты некоторых лекарственных препаратов в полости рта

Препарат	Проявление НД в полости рта
Нифедипин, фенитоин (Дифенин [®])	Гиперплазия десен
Цитостатики	Геморрагические высыпания, ксеростомия, мукозиты, вторичные инфекции, невропатии
Эстрогены	Пигментация слизистой полости рта
Антикоагулянты [варфарин, фениндион (Фенилин [®]), гепарин]	Геморрагические высыпания, кровоточивость
Трициклические антидепрессанты, клонидин	Ксеростомия

7.2. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ПРИ МЕСТНОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В СТОМАТОЛОГИИ

Лекарственные средства могут поражать мягкие и твердые ткани челюстно-лицевой области и изменять цвет зубов в результате прямого воздействия веществ. Так, сильноокислые или щелочные растворы, вяжущие и адсорбирующие средства, зубные пасты и средства для полоскания рта могут быть причиной поверхностной десквамации слизистой оболочки и даже ее изъязвлений. Такие вещества, как фенол, нитраты серебра, крезол, трихлоруксусная кислота, этанол и ацетилсалициловая кислота, при использовании без должной осторожности вызывают сильное жжение при попадании на кожу лица, периоральную зону и на СОПР. Валидол^а, содержащий ментол, может вызвать ощущение жжения, боль и гиперемию языка — «валидоловый» язык.

Применяемая все еще иногда для лечения кандидоза полости рта горечавка фиолетовая может обусловить поверхностные некрозы. Изопреналин, применяемый под язык, может приводить к изъязвлениям слизистой оболочки щек и языка, исчезающим, как правило, после отмены препарата. Иногда лекарства, имеющие кислую среду (соляная кислота, кислые растворы солей изопреналина), могут быть причиной деструкции и декальцификации зубов.

Местные аллергические реакции как результат контакта сенсibilизированной слизистой с аллергеном — хейлиты, глосситы, стоматит — возникают при действии ментола, тимола, содержащихся в зубных пастах, растворов для полоскания, местных форм анальгетиков, анестетиков, йодидов.

Контактная аллергия по типу реакций замедленного типа на СОПР может вызываться протезными и пломбировочными материалами, метакрилатом, красителями, кобальтохромовыми сплавами и др.

Фторированные пасты иногда придают зубам серо-зеленый оттенок. Хлоргексидин обуславливает серо-коричневый цвет зубов. Тетрациклины, проникая в кристаллическую структуру дентина, вызывают дисколорацию не только поверхностных, но и глубоких слоев зубной ткани. Вначале зубы приобретают желтый цвет, а затем серый под влиянием солнечного воздействия.

Во всех случаях поверхностного окрашивания зубов прибегают к жесткой механической чистке. Важной мерой устранения окрашивания зубов является регулярная профилактика. Косметическая про-

блема в случае глубокого окрашивания зубов окончательно не решена. Некоторые авторы рекомендуют использовать для отбеливания 35% раствор перекиси водорода в теплом виде, прикладывая его к поверхности зуба.

При использовании ингаляционных ГК для лечения обструктивных заболеваний легких в виде аэрозолей, порошков часть лекарственного вещества оседает в ротовой полости и является причиной развития кандидозного поражения слизистой. Именно поэтому пациентам с подобными заболеваниями рекомендуется тщательное полоскание полости рта после ингаляций раствором пищевой соды, использование фунгицидных средств.

Некоторые локально используемые в стоматологии ЛС могут вызывать нежелательные эффекты, связанные с их резорбтивным действием. Так, могут отмечаться системные эффекты местных анестетиков [прокаина (Новокаина[♦]), ксикаина[□]] в виде гипотензии, тошноты, судорог, нарушений ритма, брадикардии. Совместное введение с анестетиками эпинефрина (Адреналина[♦]) у некоторых лиц может вызвать повышение АД, вплоть до гипертонического криза.

Контрольные вопросы

- 1. Кандидоз полости рта может наблюдаться на фоне применения:**
 - А. Пилокарпина.
 - Б. Беклометазона.
 - В. Фенилбутазона.
 - Г. Оральных контрацептивов.
 - Д. Солей лития.
- 2. Гингивит развивается при длительном применении:**
 - А. Фенитоина.
 - Б. Дифенгидрамина.
 - В. Варфарина.
 - Г. Парацетамола.
 - Д. Дилтиазема.
- 3. Цвет слизистой полости рта изменяется под действием:**
 - А. Ацетилсалициловой кислоты (Аспирин[♦]).
 - Б. Метилдопы.
 - В. Клонидина.
 - Г. Атропина.
 - Д. Метотрексата.
- 4. Сиалгия наблюдается при приеме:**
 - А. Тетрациклина.

- Б. Метронидазола.
 - В. Клонидина.
 - Г. Антидиабетических ЛС.
 - Д. Варфарина.
- 5. Дисколорация зубов возможна при использовании:**
- А. Дифенгидрамина.
 - Б. Хлорохина.
 - В. Метотрексата.
 - Г. Витамина С.
 - Д. Хлоргексидина.
- 6. Нарушения вкуса сопровождают прием:**
- А. Ацетилсалициловой кислоты (Аспирин®).
 - Б. Тетрациклина.
 - В. Метронидазола.
 - Г. Витамина С.
 - Д. Атенолола.

Глава 8

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ. ЛЕКАРСТВА И ПИЩА

8.1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Под *взаимодействием лекарств* понимают изменения действия одного или нескольких ЛС (за счет изменения фармакокинетики или фармакодинамики) при одновременном либо последовательном их применении. Изменения могут касаться как терапевтических, так и нежелательных эффектов. В зависимости от конечного результата различают синергическое и антагонистическое лекарственное взаимодействие.

Синергизм — однонаправленное действие ЛС, приводящее к развитию более выраженного эффекта, чем при использовании каждого из этих средств в отдельности.

Выделяют следующие проявления синергизма:

- ▶ *синситизацию*, заключающуюся в усилении эффекта одного из входящих в комбинацию препаратов другим;
- ▶ *суммацию*, о которой говорят, когда комбинация лекарств дает эффект, равный сумме эффектов каждого из входящих в эту комбинацию средств ($AB = A + B$);
- ▶ *потенцирование*, под которым понимают превышение общим эффектом комбинации лекарств суммы эффектов ЛС, входящих в эту комбинацию ($AB > A + B$);
- ▶ *аддитивное действие*, наблюдающееся в случаях, когда эффект комбинации ЛС больше эффекта каждого из этих лекарств в отдельности, но меньше суммарного их действия ($AB > A$ и $AB > B$, но $AB < A + B$).

Антагонизм — ослабление или полное исчезновение части либо всех эффектов одного или нескольких лекарств, используемых в комбинации.

Клинически значимые взаимодействия наблюдаются у препаратов с высокой зависимостью эффекта от концентрации, малой терапевтической широтой, активно связывающихся с белками крови, изменяющих (усиливающих или замедляющих) метаболизм и выведение других лекарств. Вероятность лекарственных взаимодействий повышается при увеличении количества одновременно назначенных средств.

Лекарственные взаимодействия чаще развиваются у пациентов пожилого и старческого возраста, с нарушением функции печени и почек, у больных сахарным диабетом, бронхиальной астмой, эпилепсией, пациентов отделений интенсивной терапии.

Вероятность развития взаимодействия увеличивается по мере увеличения количества назначенных препаратов. Так, например, у пациентов, одновременно получающих шесть препаратов и более, осложнения терапии, связанные с взаимодействием лекарств, развиваются в 7 раз чаще, чем при меньшем количестве ЛС.

Виды взаимодействия лекарственных средств

Выделяют фармацевтическое, фармакокинетическое и фармакодинамическое лекарственные взаимодействия, причем в последнем случае в качестве одного из вариантов говорят о физиологическом или фармакологическом взаимодействии.

Фармацевтическое взаимодействие возникает либо вне человеческого организма (в шприце, инфузионном растворе, микстуре и др.), либо в просвете ЖКТ до начала всасывания и заключается в химических или физико-химических реакциях между лекарствами при их непосредственном контакте друг с другом. В результате может выпадать осадок, появляться новый цвет, другой запах и т.д. Однако, как правило, внешний вид смеси не меняется, а теряются фармакологические свойства лекарств, то есть взаимодействие носит антагонистический характер. Примером может служить взаимодействие кислых и щелочных растворов (реакция нейтрализации или изменение оптимального рН, что приводит к изменению химических или физико-химических свойств одного из средств), окислителей [(например, концентрированной декстрозы (Глюкозы^{*})] и восстановителей (например, аскорбиновой кислоты). В одном растворе сердечные гликозиды не совместимы с аминофиллином (Эуфиллином^{*}), концентрированной декстрозой (Глюкозой^{*}), дифенгидраминам (Димедролом^{*}), тримеперидином (Промедолом^{*}). Гепарин быстро теряет активность в растворе дек-

строзы (Глюкозы[▲]) и в присутствии гидрокортизона, а норэпинефрин (Норадреналин[▲]) быстро окисляется в изотоническом растворе натрия хлорида.

Некоторые вещества способны за счет физико-химического взаимодействия связывать лекарственные вещества, препятствуя созданию их терапевтических концентраций в крови. В первую очередь к ним относятся коллоидные растворы: декстрана (Реополиглюкин[▲], Полиглюкин[▲]), гидроксипроксиэтилкрахмала (Инфукол ГЭК[▲], Рефортан ГЭК[▲]), повидона (Гемодез[▲]); препараты крови, растворы аминокислот, жировые эмульсии. Все эти препараты недопустимо использовать как среду для приготовления инфузионных растворов.

Способность активированного угля адсорбировать различные химические вещества, препятствуя всасыванию лекарств в ЖКТ, используется при лечении отравлений. Многие ЛП (тетрациклины, фторхинолоны и др.) вступают во взаимодействие с ионами железа, магния, алюминия, висмута, образуя нерастворимые комплексы, что ведет к снижению их эффективности при совместном назначении с антацидами, содержащими ионы алюминия и магния, препаратами висмута. На практике интервал между приемом антацида и другого ЛС должен составлять 2–3 ч.

Фармакокинетическое взаимодействие может развиваться в любой фазе фармакокинетического цикла и касаться абсорбции, распределения, связи с белками, метаболизма и выведения. Оно заключается в том, что одно из ЛС изменяет концентрацию другого в крови, органах-мишенях, в области проявления механизма действия и, следовательно, меняет фармакодинамический эффект.

Фаза абсорбции. На полноту и скорость абсорбции влияют:

- ▶ кислотность желудочного сока, при снижении которой повышается степень ионизации лекарств, являющихся слабыми кислотами, что может затруднять их прохождение через биологические мембраны и снижает их биодоступность. Уменьшение кислотности желудочного сока под влиянием антацидов, антисекреторных препаратов уменьшает эффективность таких средств, как НПВП, дигоксин, сульфаниламиды;
- ▶ моторная функция ЖКТ влияет на быстроту развития лекарственного эффекта и его выраженность, поскольку абсорбция, происходящая у большей части ЛП в проксимальном отделе тон-

кого кишечника, зависит от скорости эвакуации желудочного содержимого. Ослабление перистальтики ЖКТ под действием м-холиноблокаторов [атропина (Атропина сульфата*), амитриптилина и др.], других препаратов с антихолинергической активностью (антигистаминных препаратов, фенотиазинов), опиатов замедляет всасывание многих лекарств и увеличивает время достижения максимальной плазменной концентрации. В то же время прокинетики [метоклопрамид (Церукал*)] ускоряют эвакуацию желудочного содержимого, достижение максимальной концентрации в плазме и развитие эффекта различных ЛС. Вместе с тем усиление перистальтики кишечника ведет и к снижению абсорбции ряда лекарств, например дигоксина, при приеме слабительных средств;

- ▶ состояние кровоснабжения и микроциркуляции практически универсально влияет на абсорбцию всех ЛС, что используется для пролонгации местной анестезии с помощью вазоконстрикторов, приостановки всасывания введенного внутримышечно или подкожно лекарства, послужившего причиной развития тяжелой аллергической реакции (анафилактического шока или тяжелого отека Квинке).

Некоторые ЛС избирательно влияют на абсорбцию других лекарств, хотя механизм их взаимодействия не всегда известен. Так, например, ПАСК тормозит всасываемость рифампицина и метотрексата, а ацетилсалициловая кислота угнетает абсорбцию диклофенака и индометацина.

Фаза распределения. Распределение ЛС зависит прежде всего от его способности связываться с белками плазмы крови. ЛС или их метаболиты, обладающие большим сродством с белками, вытесняют из связи с ними другие препараты, что ведет к повышению концентрации последних в плазме и может сопровождаться увеличением как терапевтических, так и нежелательных лекарственных эффектов. Этот вид взаимодействия имеет значение для ЛС, связывающихся с белками более чем на 85% и с небольшим объемом распределения. Примером является вытеснение из связи с белками и повышение концентрации свободного варфарина в плазме при сочетанном применении с фенилбутазоном.

Некоторые ЛС могут вытеснять другие лекарства из их связи с тканевыми белками. Описано повышение содержания дигоксина в крови под влиянием хинидина, замещающего его в миокардиальной ткани.

Системный и тканевый кровоток влияет на скорость и степень распределения в организме ЛС. Препараты, влияющие на сердечный выброс (вазопрессоры, сердечные гликозиды), микроциркуляцию (антиагреганты, антикоагулянты), сосудистый тонус и объем циркулирующей жидкости (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, α -адреноблокаторы, диуретики) могут влиять на распределение, а следовательно, на степень выраженности фармакологических эффектов других ЛС.

Для клинической практики важное значение имеет улучшение поступления ЛС в нижние отделы бронхов в результате бронхорасширяющего действия предшествующего или сочетанного применения β -адреностимуляторов.

Некоторые ЛС повышают проницаемость ГЭБ для других лекарств. Так, аминофиллин (Эуфиллин[®]), кофеин увеличивают содержание пенициллина в спинномозговой жидкости при менингококковом менингите.

Метаболизм

Большая часть ЛС подвергается биотрансформации в печени с участием различных ферментных систем. Ряд ЛС может повышать или понижать активность микросомальных ферментов печени, тем самым снижая или увеличивая метаболизм других ЛС. Например, индометацин, макролиды угнетают, а фенобарбитал, рифампицин ускоряют метаболизм многих лекарств (табл. 8.1). При совместном применении с индукторами печеночных ферментов метаболизм ЛС увеличивается, а его концентрация в плазме крови снижается, что сопровождается снижением терапевтической активности. При сочетании с ингибиторами печеночных ферментов метаболизм ЛС замедляется, возникает риск относительной передозировки, развития токсических эффектов. Именно поэтому при сочетанном применении с индукторами печеночных ферментов доза ЛС должна быть увеличена, а при сочетании с ингибиторами — снижена. Индукция и ингибирование микросомальных ферментов носят обратимый характер. После отмены препарата индуктора/ингибитора концентрация ЛС возвращается к исходной.

Воздействие препаратов на ферментные системы может вести к развитию нежелательных лекарственных взаимодействий, и это надо учитывать при выборе лекарственной терапии. Алкоголь при регулярном приеме индуцирует ферментные системы и может снижать активность многих ЛС.

Таблица 8.1. Лекарственные препараты, влияющие на активность микросомальных ферментов печени

Индукторы	Ингибиторы
Хлорпромазин (Аминазин ^а).	Аллопуринол.
Барбитураты.	Амиодарон.
Гризеофульвин.	Вальпроат натрия.
Диазепам.	Верапамил.
Карбамазепин.	Дилтиазем.
Мепробамат.	Дисульфирам.
Рифампицин.	Изониазид.
Трифлуоперазин (Трифтазин ^а).	Итраконазол.
Фенитоин (Дифенин ^а).	Кетоназол.
Хлоралгидрат.	Метронидазол.
Хлордиазепоксид.	Омепразол.
Этанол (при хроническом применении)	Пероральные контрацептивы.
	Пропоксифен.
	Фенилбутазон.
	Хлорамфеникол.
	Циметидин.
	Ципрофлоксацин.
	Эноксацин.
	Эритромицин.
	Этанол (острая интоксикация)

Ингибирование микросомальных ферментов находится в прямой зависимости от дозы ЛС ингибитора. При достижении равновесной концентрации в плазме крови препарата-индуктора и установлении на новом уровне равновесной концентрации препарата-объекта результат лекарственного взаимодействия достигает максимума. Это значит, что изменение фармакологического эффекта развивается быстро для препаратов с коротким периодом полувыведения и требует большего времени для лекарств с длительным периодом полувыведения. Этот тип взаимодействия наиболее значим для препаратов с узким терапевтическим диапазоном. Например, назначение эритромицина пациенту, получающему постоянно теофиллин, может привести к повышению плазменной концентрации теофиллина в два раза и развитию интоксикации. Описаны летальные исходы при назначении аллопуринола больным, получающим азатиоприн или меркаптопурин.

Один и тот же препарат может выступать в роли как индуктора, так и ингибитора. Например, фенилбутазон усиливает метаболизм ГК, но, ингибируя печеночные оксидазы, замедляет метаболизм хлорпропамида, фенитоина, бутамида⁹, варфарина.

Способность одного препарата угнетать метаболизм других веществ может использоваться с лечебной целью. Так, дисульфирам блокирует метаболизм этилового спирта на стадии ацетальдегида, вызывающего неприятные ощущения у человека (приливы, головокружение, одышка, тахикардия, рвота, кишечные колики). Это его свойство используется при лечении алкоголизма.

Для препаратов с выраженным эффектом первичной элиминации при прохождении через печень (пропранолол, верапамил) метаболизм зависит прежде всего от величины печеночного кровотока и в меньшей степени от активности микросомальных ферментов. Именно поэтому препараты, снижающие регионарный печеночный кровоток, уменьшают биотрансформацию этих лекарств и повышают их плазменную концентрацию.

Выведение

Основные взаимодействия на этапе выведения ЛС происходят в почках. При этом лекарства конкурируют друг с другом за механизмы активного канальцевого выведения. Так, хинидин, амиодарон, дилтиазем, верапамил ингибируют канальцевую секрецию дигоксина, что сопровождается повышением его плазменной концентрации и развитием токсических эффектов. Сочетанное применение фуросемида и индометацина ведет к угнетению канальцевой секреции первого и снижает выведение второго препарата. При этом снижается диуретический эффект фуросемида и усиливается токсичность индометацина. Фуросемид снижает клиренс гентамицина, хлорамфеникола (Левомецетина^{*}), пенициллинов и усиливает токсические эффекты этих антибиотиков. Пробенецид снижает выведение пенициллинов и повышает их плазменную концентрацию.

Ощелачивание мочи вызывают бикарбонат натрия (при ощелачивании крови), большие объемы изотонического раствора хлорида натрия и ацетазоламид (в обоих случаях — при закислении крови), тиазидные мочегонные — гидрохлортиазид (при возможности развития гипохлоремического алкалоза).

Ацидотические сдвиги в моче вызывают хлорид аммония, салицилаты, аскорбиновая кислота.

Большинство ЛС являются растворами слабых кислот или оснований. На степень ионизации лекарства влияет кислотность раствора. Изменение рН мочи может существенно менять выведение ЛС. При «подщелачивании» мочи, например при применении бикарбоната натрия, увеличивается общий клиренс «кислых» препаратов (НПВП, барбитуратов, сульфаниламидов, салицилатов). Выведение кодеина, морфина, прокаина (Новокаина⁺) возрастает при снижении рН мочи, например, под действием аскорбиновой кислоты.

Препараты, меняющие почечный кровоток, могут изменять скорость клубочковой фильтрации и выведение других лекарств. Например, дигоксин, уменьшая клинические проявления хронической сердечной недостаточности, повышает почечный кровоток, увеличивает выведение фуросемида и его натрийуретический эффект.

Взаимодействия на уровне выведения приобретают особое клиническое значение при исходных нарушениях функции почек.

Фармакодинамическое взаимодействие

Фармакодинамическое взаимодействие — это изменение действия ЛС на уровне места действия под влиянием другого ЛС. Данные взаимодействия могут быть прямыми или косвенными.

Прямые фармакодинамические взаимодействия.

Возникают между препаратами, действующими в одном и том же месте. Для них характерно следующее:

- ▶ *конкуренция за рецепторы* между ЛС однонаправленного и противоположного действия. Примером антагонистического взаимодействия этого типа является устранение действия морфия под влиянием налоксона или отсутствие эффекта от применения стимуляторов β -адренорецепторов у пациента, принимающего β -адреноблокаторы, вследствие того что последние более прочно связаны с рецептором;
- ▶ *снижение чувствительности рецепторов (десенситизация)* к специфическому медиатору под влиянием агонистов или при опосредованном влиянии других ЛС. Так, например, трициклические антидепрессанты снижают чувствительность β -адренорецепторов к β -адреностимуляторам;
- ▶ *увеличение чувствительности и количества рецепторов* к одному препарату под действием другого. Классическим примером является увеличение количества β -адренорецепторов и их

чувствительности к симпатомиметикам под действием ГК. Галотан (Фторотан[•]) повышает чувствительность миокарда к адреналину;

- ▶ *изменение кинетики (транспорта, трансформации, связывания) ЛС* в месте действия под влиянием другого ЛС. В качестве примера можно привести увеличение эффекта местных анестетиков при сочетанном применении с эпинефрином (Адреналином[•]).

Непрямые фармакодинамические взаимодействия.

При этом виде взаимодействия фармакодинамический эффект одного ЛС изменяет фармакодинамический эффект другого ЛС, однако эти два эффекта независимы друг от друга и происходят на различных уровнях регуляции физиологической системы. Этот вид взаимодействия используют в клинической практике при проведении комплексной фармакотерапии с целью получить такой же или больший терапевтический эффект, чем при монотерапии, и снизить риск развития нежелательных действий.

Для непрямых фармакодинамических взаимодействий характерно следующее:

- ▶ *суммирование или синергизм сходных эффектов ЛС с разными местами приложения действия.* Гипотензивное действие блокаторов β -адренорецепторов усиливается при сочетанном применении с диуретиками. Угнетающее действие на ЦНС могут оказывать препараты с разным механизмом действия, при их сочетанном применении этот эффект усилится, независимо от механизмов его вызывающих. Комбинированное применение антибактериальных препаратов разных групп повышает их антибактериальный эффект, например при лечении туберкулеза, сепсиса. Могут наблюдаться и антагонистические взаимодействия, например снижение гипотензивного действия ингибиторов АПФ при сочетанном применении с НПВП или повышение риска желудочно-кишечного кровотечения при совместном применении антикоагулянтов и НПВП;
- ▶ *усиление или ослабление эффектов ЛС вследствие влияния на электролитный баланс.* Так, гипокалиемия, возникающая в результате применения тиазидных диуретиков, увеличивает риск развития дигиталисной интоксикации, проаритмогенного действия амиодарона, прокаинамида.

В заключение следует указать, что описано множество лекарственных взаимодействий, из которых далеко не все имеют клиническое

значение. Назначая комбинированную лекарственную терапию, врач должен использовать специальную справочную литературу для уточнения возможных эффектов взаимодействия ЛС.

8.2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ И ПИЩИ

Состав и время приема пищи оказывают существенное влияние на биодоступность ЛС при пероральном приеме.

Состав пищи влияет на перистальтику и секреторную функцию ЖКТ, от которых, в свою очередь, зависят величина и скорость всасывания ЛС. Жиры снижают желудочную секрецию, замедляют перистальтику желудка, что приводит к замедлению транспортировки пищевой массы, нарушению пищеварения в тонкой кишке и снижению терапевтической эффективности ряда лекарств [антигельминтных препаратов, нитрофурантоина (Фурадонина^Δ), сульфаниламидов]. Вместе с тем жирная пища увеличивает всасываемость жирорастворимых ЛС — антикоагулянтов, метронидазола, diazepam, витаминов А, D, E, K.

Скорость опорожнения желудка повышается при малокалорийной диете, диете с низким содержанием белка.

Пассажи пищи через желудок зависит от температуры пищи. С повышением температуры пищевых масс скорость их эвакуации из желудка возрастает.

Лекарство, принимаемое с пищей, довольно долго не попадает в основное место всасывания — в тонкую кишку. Следовательно, когда надо получить быстрый эффект, препарат применяют натощак: за 1 ч до еды или спустя 2 ч после. Но для достижения более длительного действия быстро всасывающихся препаратов с коротким периодом полувыведения их следует принимать после еды.

Как уже было отмечено, кислотность желудочного сока влияет на всасываемость лекарств.

Под действием соляной кислоты частично разрушаются антибиотики-макролиды, особенно основание эритромицина и стеарат, кроме лекарственных форм с кишечнорастворимым покрытием, которые можно принимать независимо от приема пищи. Менее подвержены разрушающему действию соляной кислоты другие антибактериальные препараты из группы макролидов. В кислой среде инактивируются линкомицин (Линкомицина гидрохлорид^Δ), ацетилсалициловая кислота распадается на аммиак и формальдегид.

Хлорамфеникол сохраняет активность и всасывается при широком интервале рН от 2 до 9, вследствие чего пища не влияет на его биодоступность.

При запивании лекарств ягодными соками, тонизирующими напитками и молоком также меняется рН желудка и кишечника. Кислые соки нейтрализуют действие ряда антибиотиков (эритромицина, ампициллина), усиливают эффект салицилатов, замедляют всасывание ибупрофена, фуросемида. Нельзя запивать молоком лекарства с кислотоустойчивым покрытием, так как растворяется предохранительная оболочка и препарат разрушается, не достигнув места всасывания. Напитки содержат различные дубильные, вяжущие вещества, которые вступают во взаимодействия с лекарствами и могут вызывать потенцирование действия и образовывать нерастворимые, не всасывающиеся комплексы. ЛС следует запивать водой, лучше кипяченой, в количестве 100 мл.

Во многих случаях при приеме ЛС следует назначить соответствующую диету, чтобы компоненты пищи не изменяли их биодоступность и не вызывали нежелательных эффектов. Так, при лечении болезни Паркинсона не назначают в пищу фасоль, орехи и другие продукты, содержащие пиридоксин, который снижает концентрацию леводопы в крови. При содержании фолиевой или бензойной кислоты в диете снижается эффект сульфаниламидов.

Регулярный прием диуретиков требует диеты, обогащенной солями калия. Под влиянием грейпфрутового сока возрастает плазменная концентрация ряда блокаторов кальциевых каналов (дигидропиридиновых производных — нифедипина, никардипина, фелодипина, исрадипина и верапамила).

Диета с повышенным содержанием белка ведет к увеличению уровня белка в плазме крови. При применении лекарств с высокой степенью связывания с белками плазмы уменьшается концентрация свободного препарата и наблюдается снижение его терапевтической эффективности. Такие взаимоотношения показаны для тетрациклина, хинидина, теофиллина, кофеина.

Пища влияет на метаболизм ЛС. Неполющенное питание, дефицит белка, особенно в детском возрасте, сопровождаются снижением активности тканевых оксидаз, замедлением метаболизма, скорости выведения и удлинением периода действия ряда ЛС [тетрациклина, хлорамфеникола (Левомецетина*), рифампицина, фенобарбитала, морфина (Морфина гидрохлорида*)].

Диета с большим содержанием тирамина и фенилэтиламина (сыры, брынза, сливки, кофе, дрожжи, вина Рислинг и Херес), серотонина (ананасы, арахис, бананы), диоксифенилэтиламина (фасоль, бобы, бананы) при приеме антидепрессантов ингибиторов моноаминоксидазы может привести к гипертоническим кризам. Именно поэтому при лечении этими препаратами следует предупредить пациента об ограничениях в питании.

Пища, богатая витамином С, стимулирует функцию оксидаз, ускоряя метаболизм ЛС; пища, богатая фолиевой кислотой, ускоряет метаболизм дифенилгидантоина, а витамином В₆ — снижает эффект леводопы. Уменьшение в рационе растительной пищи может повысить эффективность антикоагулянтов.

В свою очередь, прием ЛС может привести к нарушению всасывания питательных веществ. Это может быть вызвано повреждением эпителия слизистой оболочки тонкого кишечника, нарушением микроциркуляции, моторной и секреторной функции ЖКТ, нормального состава кишечной микрофлоры в результате повреждающего действия ЛС.

Слабительные средства уменьшают всасываемость всех питательных веществ за счет усиления моторной и секреторной функции кишечника, неполного переваривания пищи и ускорения дефекации, нарушают водно-солевой обмен. Холиномиметики также ограничивают всасывание питательных веществ из пищи, тогда как атропин удлиняет время контакта углеводов со слизистой ЖКТ вследствие замедления тонуса и моторной функции желудка и кишечника, что увеличивает всасывание моносахаров.

При длительном применении диуретиков развиваются алкалоз, гипокалиемия, белковая недостаточность, нарушения водно-электролитного баланса.

Антибиотики повреждают слизистую ЖКТ, вызывают развитие дисбактериоза, а это сопровождается нарушением функции ЖКТ, процесса переваривания пищи, развитием диареи. Хлорамфеникол (Левомецетин[®]) угнетает синтез клетками слизистой оболочки кишечника белков, необходимых для транспорта пищевых веществ.

Противосудорожные, противоопухолевые препараты, барбитураты, некоторые нейролептики нарушают всасывание фолиевой кислоты, витамина В₁₂, обмен витамина D. Под влиянием хлорпромазина (Аминазина[®]) нарушается транспорт аминокислот.

Таким образом, пища значительно влияет на эффективность и безопасность фармакотерапии, а ЛС, в свою очередь, могут менять всасываемость и усвоение питательных веществ.

Контрольные вопросы

1. **Результатом взаимодействия ЛС может быть:**
 - А. Снижение терапевтической эффективности.
 - Б. Развитие токсического нежелательного действия.
 - В. Повышение терапевтической эффективности.
 - Г. Инактивация одного из взаимодействующих ЛС.
 - Д. Все вышеуказанное.
2. **Лекарственные взаимодействия наиболее часто встречаются у ЛС, которые:**
 - А. Обладают высокой связывающей способностью с белками плазмы.
 - Б. Часто вызывают аллергические реакции.
 - В. Обладают гематотоксическим действием.
 - Г. Широко распределяются в организме.
 - Д. Правильно все вышеуказанное.
3. **При фармакокинетическом взаимодействии происходит следующее:**
 - А. ЛС вступают в химическое взаимодействие друг с другом.
 - Б. Одно ЛС меняет чувствительность специфических рецепторов к другому ЛС.
 - В. Два ЛС конкурируют за специфический рецептор.
 - Г. Одно ЛС изменяет метаболизм другого ЛС.
 - Д. Действие одного ЛС меняет выраженность эффекта другого ЛС.
4. **Каков механизм лекарственного взаимодействия местного анестетика с эпинефрином (Адреналином[♦]), при их сочетанном использовании при проведении местной анестезии?**
 - А. Физико-химическое взаимодействие.
 - Б. Повышение чувствительности специфических рецепторов к местному анестетику под влиянием эпинефрина (Адреналина[♦]).
 - В. Снижение абсорбции и повышение концентрации местного анестетика в месте введения под влиянием эпинефрина (Адреналина[♦]).
 - Г. Повышение абсорбции и увеличение системной доступности местного анестетика под влиянием эпинефрина (Адреналина[♦]).

Д. Уменьшение почечного кровотока и снижение элиминации местного анестетика под влиянием эпинефрина (Адреналина^{*}).

5. Мужчина (61 год) получает ежедневно 6 мг варфарина после операции аортокоронарного шунтирования. При очередном обследовании международное нормализованное отношение (показатель уровня протромбина в крови) равно 8, при целевых значениях этого коэффициента 2–3. Он также получает эналаприл (10 мг в сутки) и атенолол (100 мг в сутки), а за 1 нед до обследования врач-стоматолог назначил пациенту по поводу кандидоза слизистой оболочки полости рта 4 раза в день аппликации на пораженные места 2% крема с миконазолом. В чем причина такого снижения уровня протромбина в крови?

- А. Миконазол ингибирует микросомальные ферменты печени, что нарушает метаболизм варфарина и увеличивает его антикоагулянтное действие.
- Б. Миконазол ингибирует микросомальные ферменты печени, что нарушает метаболизм атенолола и увеличивает его антикоагулянтное действие.
- В. Эналаприл ингибирует микросомальные ферменты печени, что нарушает метаболизм варфарина и увеличивает его антикоагулянтное действие.
- Г. Миконазол увеличивает всасываемость варфарина, что повышает его антикоагулянтное действие.
- Д. Прямое угнетающее действие миконазола на синтез протромбина.

6. Принимая ЛС, их следует запивать:

- А. Молоком.
- Б. Фруктовыми соками.
- В. Кипяченой водой.
- Г. Минеральной водой.
- Д. Всем вышеуказанным.

7. Всасывание питательных веществ из пищи уменьшается под действием:

- А. Атропина.
 - Б. Слабительных средств.
 - В. Витамина С.
 - Г. Метамизола натрия (Анальгина^{*}).
 - Д. Нифедипина.
8. Диета, содержащая повышенное количество жиров:
- А. Уменьшает желудочную секрецию.

- Б. Ускоряет перистальтику желудка.
- В. Уменьшает биодоступность метронидазола.
- Г. Снижает абсорбцию витамина Е.
- Д. Повышает всасываемость сульфаниламидов.

Глава 9

ДОКЛИНИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Разработка и внедрение в клиническую практику новых ЛС — это сложный многостадийный процесс получения и анализа огромного количества научных данных. Разработка новых ЛС включает в себя выявление активной молекулы, доклинические испытания (изучение фармакодинамики, фармакокинетики, потенциальной токсичности и безопасности нового соединения в эксперименте) и клинические исследования, главной целью которых является обоснование терапевтической эффективности нового препарата и его безопасности при применении у человека.

С момента обнаружения или синтеза потенциально активной молекулы до получения препарата обычно проходит от 8 до 12 и даже 20 лет, а стоимость разработки в среднем составляет около 1 млрд долларов США. При этом из 5000—10 000 химических соединений с предполагаемой терапевтической активностью в среднем только 20 в дальнейшем подвергаются доклиническим исследованиям, 10 включаются в клинические исследования I фазы, 5 — II фазы, 2 — III фазы. В конечном итоге только одно из них регистрируется и получает разрешение на применение в клинической практике (рис. 9.1).

9.1. ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

В соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, сформулировавшей основные принципы биомедицинской этики, «Медицинские исследования с участием человека должны соответствовать общепринятым научным принципам и основываться на глубоком знании научной литературы, других источников информации, на результатах лабораторных исследований и, при необходимости, исследований на животных, выполненных надлежащим образом». Целью доклинических исследований лекарств является

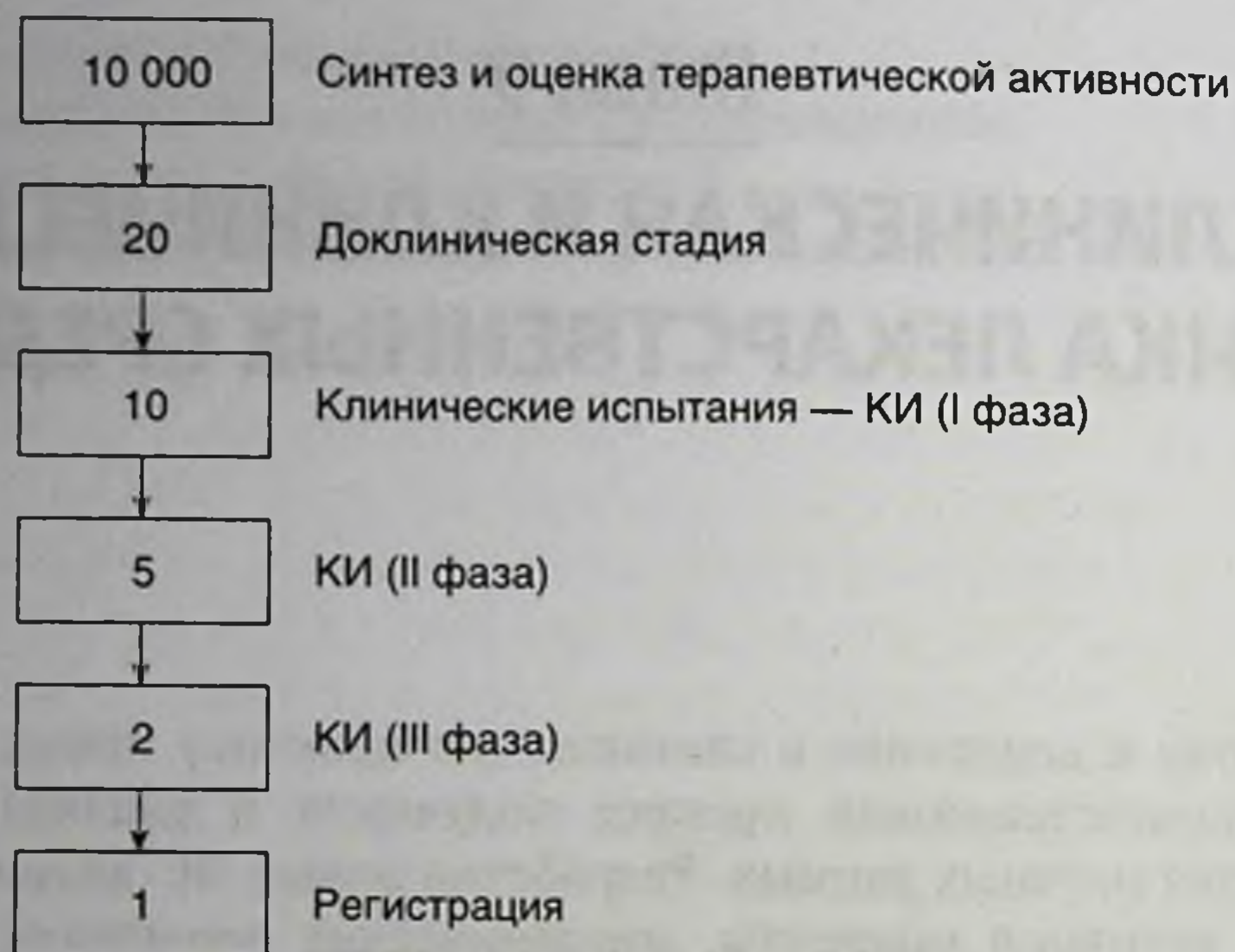


Рис. 9.1. Отбор активных химических соединений в процессе разработки лекарственных средств

получение научными методами оценок и доказательств их эффективности и безопасности.

Процесс доклинических исследований нового лекарственного средства занимает обычно от 2 до 4 лет и включает исследования *in vitro*, *in vivo* и разработку ЛФ препарата для дальнейшего клинического исследования у человека.

Лабораторные исследования *in vitro* включают в себя синтез, идентификацию, очистку нового активного вещества, изучение его физико-химических свойств и биологической активности.

Доклинические исследования лекарственных средств на животных (*in vivo*) проводятся в соответствии с международными правилами и этическими нормами использования животных в научных исследованиях (Animals Scientific Procedures Act, 1986). Обязательными при проведении доклинических исследований на животных являются определение острой, подострой и хронической токсичности, изучение фармакодинамики и фармакокинетики, выявление возможной мутагенности, канцерогенности и тератогенности нового препарата. Исследования проводятся минимум на двух видах животных (млекопитающих) с использованием двух способов однократного или повторного введения препарата. Кроме того, проводится изучение эффективности нового препарата на экспериментальных моделях заболеваний у животных.

Параллельно с проведением работы *in vitro* и на животных выполняются фармацевтические исследования, направленные на получение оптимальной ЛФ. При этом учитываются физико-химические свойства вещества, его совместимость с другими компонентами ЛФ.

Однако данные, полученные в ходе эксперимента, могут быть использованы лишь как предварительные ориентиры, их нельзя прямо переносить на людей. Именно поэтому после завершения доклинических исследований по безопасности и эффективности, фармакодинамике и фармакокинетике нового препарата, после создания надлежащей лекарственной формы возникает необходимость в проведении дальнейших клинических испытаний препарата на человеке.

9.2. КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ. ТРЕБОВАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Клиническим исследованием называется «...любое исследование с участием людей в качестве испытуемых, имеющее своей целью выявление или проверку клинических, фармакологических и/или фармакодинамических свойств одного или нескольких исследуемых медицинских продуктов, и/или нежелательных реакций на один или нескольких медицинских продуктов и/или изучение всасывания, распределения, метаболизма и выведения одного или более медицинских продуктов с целью подтверждения его (их) безопасности и/или эффективности» (Директива ЕС).

Требования к планированию и проведению клинических испытаний (КИ) сформулированы в Стандартах надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice — GCP). Следование правилам GCP обеспечивает достоверность получаемых данных и соблюдение прав пациентов. Эти правила касаются проведения всех КИ, независимо от того, проводится оно фармацевтической компанией или врачами-исследователями в рамках их диссертационных разработок, исследуются новые лекарственные средства, новые методы лечения, новая медицинская техника или изделия медицинского назначения, в том числе стоматологические материалы.

Клинические испытания проводятся в 4 фазы (рис. 9.2). В каждую последующую фазу препарат переходит только в том случае, если он показал хорошие результаты на предыдущей.

Фаза I клинических испытаний представляет собой первый опыт применения нового активного вещества у человека. Она проводит-

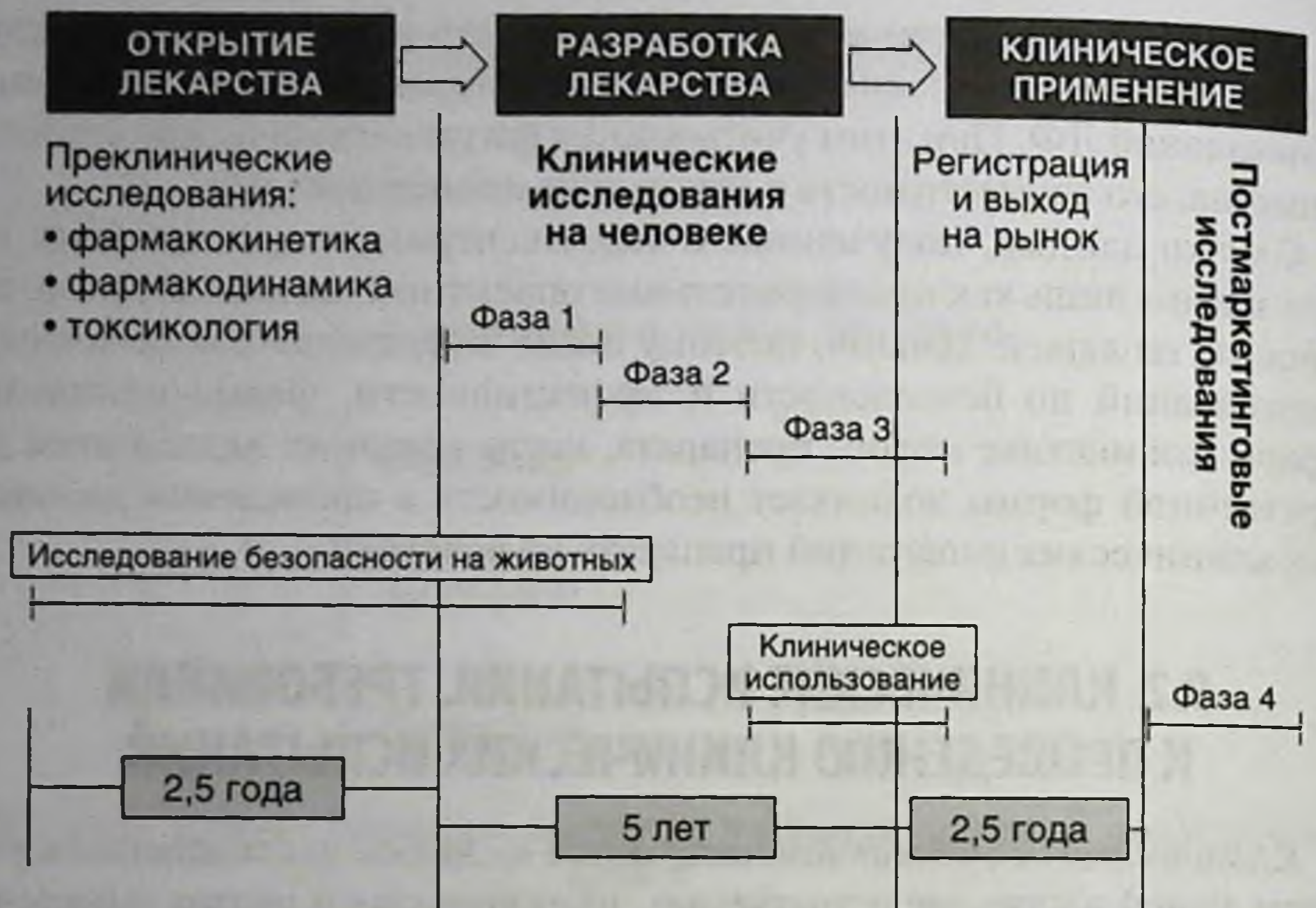


Рис. 9.2. Схема создания нового лекарственного средства и фазы клинических исследований (указанные временные интервалы условны)

ся с участием небольшого числа людей (20–80 человек, обычно здоровых добровольцев или реже — пациентов). Основные цели этой фазы — определение наибольшей переносимой дозы, выявление нежелательных явлений, изучение фармакодинамики и фармакокинетики и решение вопроса о смысле продолжения дальнейшей работы над новым препаратом.

Во время *фазы II клинических испытаний* проводятся первые контролируемые (см. ниже) исследования ЛС у небольшого количества (100–300) пациентов с заболеванием, для лечения которого планируется их применение. Основными целями фазы II являются подтверждение терапевтического эффекта, выбор эффективной дозы и режима дозирования, а также дальнейшая оценка переносимости нового препарата.

Фаза III клинических испытаний представляет собой многоцентровые контролируемые исследования с участием больших (по возможности разнообразных) групп пациентов. Обычно на этом этапе принимают участие 1000–3000 пациентов. Основные цели фазы III КИ — получение дополнительных доказательств эффективности и безопасности различных форм нового лекарства, терапевтических и фармакоэкономических преимуществ перед препаратами сходного действия, выявление

наиболее частых нежелательных эффектов и возможного взаимодействия с другими ЛС.

После успешного завершения фазы III компания-производитель нового средства подает в соответствующий орган документы на регистрацию препарата и получение разрешения к промышленному выпуску и применению в клинической практике. В нашей стране регистрация препаратов находится в компетенции Министерства здравоохранения РФ.

Фаза IV клинических испытаний (пострегистрационная) проводится после начала продажи препарата. Их цель заключается в получении более подробной информации о применении нового лекарства у различных групп пациентов при наличии разнообразных факторов риска. В ходе фазы IV нередко выявляются новые, ранее неизвестные нежелательные эффекты, уточняется тактика применения нового средства в клинической практике.

Любое ЛС может назначаться только по зарегистрированным показаниям. В случае когда в процессе применения лекарства или при проведении научных исследований возникают предложения по новому показанию его использования, необходимо проведение дополнительных испытаний, начиная со фазы II, для регистрации этого показания.

Этические и юридические основы клинических испытаний лекарственных средств

При проведении любого КИ перед исследователями встают две основные проблемы: получение достоверных научных данных, что имеет несомненную ценность для развития здравоохранения; и соблюдение прав пациента, участвующего в исследовании. Проведение клинических исследований возможно только в том случае, если предполагаемая польза превышает ожидаемый риск. При этом на первое место ставятся не интересы науки и общества, а интересы отдельной личности (субъекта исследования).

К настоящему времени разработана система общественного и государственного контроля, обеспечивающая соблюдение этических норм при проведении КИ. Эта система, основанная на принципах Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, предусматривает проведение независимой этической экспертизы протокола исследования и допускает включение в исследование субъекта после обязательного получения его добровольного информированного (см. ниже) согласия на участие в клиническом испытании.

Основными нормативными документами, регулирующими проведение КИ в России, являются:

- ▶ Конституция Российской Федерации (статья 21);
- ▶ Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ (с дальнейшими принятыми изменениями);
- ▶ Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ (с дальнейшими принятыми изменениями);
- ▶ приказ Минздрава России «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» от 01.04.2016 № 200н;
- ▶ ГОСТ Р ИСО 14155-2014 «Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика»;
- ▶ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (утв. приказом Ростехрегулирования от 27.09.2005 № 232-ст).

Основным звеном общественного контроля, обеспечивающего соблюдение этических норм при проведении клинических испытаний, соблюдение прав, интересов субъектов исследования, являются независимые этические комитеты. Разрешение на проведение клинических исследований в России может быть получено только после одобрения Совета по этике при Минздраве России. Помимо этого Совета, имеются также многочисленные локальные этические комитеты при учреждениях здравоохранения.

Этический комитет представляет собой независимый орган (на уровне данного учреждения, региональном, национальном или наднациональном уровне), состоящий из лиц, имеющих научное/медицинское образование и не имеющих его, в чьи обязанности входит обеспечение защиты прав, безопасности и благополучия субъектов исследования и гарантирование общественности этой защиты.

Спецификой этической экспертизы является «игнорирование» цели исследования как его приоритета. Этические комитеты работают для того, чтобы пациентам были гарантированы все возможные меры предосторожности и нормы безопасности. Особое внимание должно быть уделено тем исследованиям, в которые могут включаться незащищенные испытуемые.

Важнейшим моментом, который обеспечивает соблюдение прав пациентов, принимающих участие в КИ, является обязательное получение письменного информированного согласия на участие в исследовании. Под информированным согласием понимается документ, содержащий подробную информацию обо всех аспектах предстоящего КИ и характеристиках изучаемого препарата, в особенности о его нежелательных

эффектах, добровольно подписанный пациентом в подтверждение своего согласия на участие в данном исследовании в качестве испытуемого. Никто, ни сам исследователь, ни медицинский персонал не имеют права принуждать пациентов к участию в КИ и не должны чрезмерно влиять на принятие ими решения.

Согласно российскому законодательству, все пациенты-субъекты исследования должны быть застрахованы на случай развития непредвиденных осложнений в ходе КИ.

Методические основы клинических испытаний лекарственных средств. Основные требования к дизайну и протоколу клинических исследований

«Золотым стандартом» клинических испытаний являются *проспективные рандомизированные контролируемые* исследования, проводимые *двойным слепым методом*.

При выполнении *проспективного* исследования по заранее принятому плану (протоколу) специально подобранным пациентам назначается исследуемый препарат. В установленные сроки оцениваются определенные показатели (частота и сроки выздоровления, частота отсутствия эффекта, нежелательные действия и т.п.). В противоположность проспективным исследованиям в ретроспективных анализируются уже произошедшие события. Очевидно, что «задним числом» невозможно в основной и контрольной группах обеспечить единый уровень клинического и лабораторного наблюдения, исключить сопутствующие факторы, которые могут исказить оценку действия ЛС. Вследствие этого ретроспективные работы рассматриваются как менее ценные, и их проводят только тогда, когда невозможно выполнить проспективные.

Для получения достоверных данных важнейшее значение имеет сравнительный характер исследований. При этом результаты, полученные в группе пациентов, которым назначался исследуемый препарат, сравнивают с показателями контрольной группы, где применялся стандартный препарат сравнения — *контролируемое исследование* или плацебо — *плацебо-контролируемое исследование*. Плацебо представляет собой лекарственную форму, идентичную по всем органолептическим свойствам исследуемому препарату, но не содержащую активного вещества.

Для того чтобы обеспечить равномерное распределение по группам пациентов, включаемых в КИ, и, следовательно, добиться максимальной эквивалентности исследуемой и контрольной групп по полу,

возрасту, тяжести заболевания и пр. используют рандомизацию (англ. *random* — случайный). *Рандомизация* — это метод случайного распределения пациентов в одну из групп наблюдения. Для этого, например, могут быть использованы компьютерные коды на основе генерирования случайных чисел, определяющих последовательность распределения больных по группам. Рандомизация является современной нормой и стандартом качества проведения клинических исследований ЛС.

Для исключения влияния субъективных факторов на оценку эффекта лечения при проведении КИ нередко используют процедуру *ослепления*, то есть от пациента и врача скрывают принадлежность пациента к исследуемой или контрольной группе. В случае *простых слепых исследований* только пациент не знает, какое лечение ему назначено. При *двойных слепых исследованиях* ни врач, ни пациент не знают о виде назначенной терапии, а при *тройных слепых исследованиях* этого не знают ни пациент, ни врач, ни специалисты, обрабатывающие полученные данные.

Ослепление при проведении клинических исследований имеет чрезвычайно большое значение, поскольку оно снижает, точнее — исключает возможность преднамеренных искажений. Непреднамеренные искажения распределяются между группами примерно в равной пропорции и нивелируют друг друга. *Слепые* исследования являются более достоверными. В ряде областей медицины, где невозможно получать объективную информацию о состоянии пациентов с помощью приборов и высока доля субъективной оценки, они являются единственно возможным способом объективизации оценки препарата.

Проведение клинических испытаний в соответствии с принципами доказательной медицины и GCP используется во всех отраслях здравоохранения. Количество подобных исследований в области стоматологии пока относительно невелико, но неуклонно растет. В ряде стран созданы специальные организации, занимающиеся вопросами подготовки специалистов по планированию и выполнению КИ в стоматологии. Помимо изучения новых препаратов, материалов и методов при лечении зубной боли, кариеса, заболеваний периодонта, нарушений саливации, поражений слизистой оболочки ротовой полости, онкологических заболеваний челюстно-лицевой области и т.д., КИ посвящены и анализу новых способов выполнения хирургических вмешательств.

Глава 10

ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ, ОСНОВАННОЙ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ

Термин «фармакотерапия, основанная на доказательствах», является частным случаем более общего понятия «медицина, основанная на доказательствах» или «доказательная медицина» (англ. evidence based medicine). В настоящее время под доказательной медициной понимают *«добросовестное, точное и осмысленное использование лучших результатов клинических исследований для выбора лечения конкретного пациента»*. Для пациента доказательная медицина — это гарантия наиболее эффективного и экономичного лечения, основанного на лучших доступных доказательствах.

Доказательная медицина должна составлять основу мировоззрения современного врача, включая в первую очередь новый подход к сбору, анализу, обобщению и интерпретации научной информации. Основная задача доказательной медицины — предоставить врачу методологию поиска объективных ответов на клинические вопросы с максимальным использованием знаний, накопленных в данной области всем мировым научным сообществом.

Типичный алгоритм принятия решения (ответа на клинический вопрос) при соблюдении принципов доказательной медицины выглядит следующим образом.

1. Формулировка вопроса.
2. Выбор источников информации.
3. Поиск результатов клинических испытаний.
4. Анализ исследований:
 - отсев исследований, не отвечающих на интересующий клинический вопрос;
 - отсев исследований с низким уровнем доказательности.
5. Формулировка клинического ответа (рекомендации, решения).

Формулировка вопроса

Клинический вопрос, как это легко понять, возникает в процессе врачебной практики. Чаще всего он касается выбора в конкретной ситуации наиболее эффективной и безопасной терапии (не только фармакологической) или диагностического метода. Если врач готов признать, что он в чем-то не уверен или чего-то не знает, в его повседневной клинической практике постоянно будут возникать вопросы. Наиболее важные из них зачастую прямо или косвенно задают пациенты: «Как изменится мое состояние, если я буду принимать этот препарат?», «Какой из этих препаратов эффективнее?», «Поможет ли мне такое-то вмешательство?»

Правильная формулировка клинического вопроса — это первый и очень важный этап принятия решения. С одной стороны, он должен исчерпывающе описывать конкретную клиническую ситуацию, а с другой стороны, его следует формулировать так, чтобы было просто создать стратегию для поиска исследований в библиографических базах данных.

Разницу в подходах при использовании источников информации в «традиционной» медицине и с позиции доказательной медицины может проиллюстрировать простой пример.

Пример 10.1.

*Пациенту Н. планируется экстренная экстракция зуба под местной анестезией. Из анамнеза известно, что у пациента ранее имела место аллергическая реакция на местный анестетик. Врач-стоматолог, хорошо зная особенности патогенеза аллергических реакций (основной медиатор — гистамин), предположил, что назначение антигистаминного препарата дифенгидрамина (Димедрола *) за 30 мин перед проведением анестезии позволит предупредить развитие анафилактической реакции. Более того, врач обратился за советом к своему старшему коллеге, который также посоветовал использовать антигистаминный препарат.*

Вопрос, который сформулировал и задал врач-стоматолог из приведенного примера, звучал бы приблизительно так: «Эффективно ли введение дифенгидрамина для предупреждения анафилактических реакций?». Такая формулировка вопроса далека от оптимальной, что отражает обычную, не соответствующую принципам доказательной медицины, тактику принятия решения в сложной клинической ситуации.

Правильно сформулированные клинические вопросы обычно содержат четыре элемента:

- а) клиническая ситуация;
- б) вмешательство;
- в) сравниваемое вмешательство;
- г) исходы.

В приведенном примере вопрос следовало бы сформулировать следующим образом: «Какова частота развития анафилактических реакций (*исход*) при проведении местной анестезии у пациентов с аллергией на местные анестетики (*клиническая ситуация*) после премедикации антигистаминными препаратами (*вмешательство*) по сравнению с аналогичными пациентами, не получившими такой премедикации (*сравниваемое вмешательство*)?» Иногда вопрос может содержать и меньшее количество элементов.

Выбор источников информации

С точки зрения традиционного подхода к принятию решения ничего предосудительного врач из приведенного выше примера не сделал, однако с позиции доказательной медицины алгоритм действий врача был неверен. Во-первых, и это достаточно распространенная ошибка, выбор медицинского вмешательства был выполнен на основании данных о патогенезе заболевания и механизме действия препарата. К сожалению, такой подход неприемлем в медицине в силу того, что наши знания о патогенезе заболеваний и механизме действия лекарств зачастую далеки от исчерпывающих и не учитывают всех возможных взаимодействий лекарства и организма. Из сказанного следует, что сделать вывод о наличии клинической эффективности и безопасности препарата можно только на основании результатов проведенных КИ.

Можно привести множество примеров, когда решение о применении того или иного препарата только на основании представлений о механизме его действия и об особенностях патогенеза заболевания оказывалось ошибочным. Так, на первый взгляд применение антигистаминных препаратов для лечения бронхиальной астмы оправдано в силу того, что гистамин является одним из основных медиаторов бронхоспазма. Однако в КИ была показана не только низкая эффективность, но и опасность назначения антигистаминных препаратов (расширенные представления о патогенезе бронхиальной астмы и учет всех механизмов действия антигистаминных препаратов хорошо объясняют полученные в клинических исследованиях факты).

Во-вторых, в свете принципов доказательной медицины ничуть не лучше выглядит выбор медицинского вмешательства, основанный на мнении коллеги. Даже если предположить, что коллега является экспертом в данной области знаний, его мнение в шкале степени доказательности занимает последнее место. Объясняется это тем, что на мнение одного человека всегда влияет ряд субъективных факторов. Известно, что врач всегда лучше помнит своих первых пациентов. Случаи, когда терапия оказывалась эффективной, также оставляют более яркий след в памяти. Кроме того, опыт одного врача в терапии того или иного заболевания либо в применении определенного препарата всегда достаточно ограничен и его нельзя переносить на всю популяцию пациентов.

Персональный клинический опыт важен для формирования гипотез, но из-за фактора пристрастности и высокой подверженности к искажению результатов он не очень полезен для количественных оценок, хотя до введения *контролируемых* клинических испытаний основой фармакотерапии были именно персональные рекомендации. Концепция доказательной медицины отнюдь не отвергает интуицию врача, мнения экспертов, рекомендации популярных руководств и справочников, но дополняет их *объективной* информацией о наиболее эффективных и безопасных подходах к лечению.

Если бы врач из нашего примера 10.1 обратился за информацией к учебнику, что вполне вписывается в концепцию «традиционной медицины», это не считалось бы оптимальным подходом с позиции доказательной медицины. Учебник служит хорошим источником информации для получения базовых знаний (во время обучения в вузе, на различных курсах), но из-за так называемого «эффекта запаздывания» информация в учебниках, руководствах и справочниках устаревает еще до публикации.

Какой же источник информации может быть предпочтительным для врача, практикующего в рамках доказательной медицины? В первую очередь это оригинальные журнальные статьи о выполненных исследованиях, так как именно они несут первичную информацию о результатах исследования. Кроме того, путь от получения результатов исследования до их опубликования в журнальной статье самый короткий. Таким образом, на современном этапе научно обоснованные данные, почерпнутые из биомедицинской литературы, должны быть обязательным компонентом процесса принятия клинического решения.

Поиск результатов исследований (публикаций)

Следующим этапом является поиск результатов клинических исследований, которые могут ответить на клинический вопрос. До момента широкого распространения информационных технологий, персональных компьютеров и сети Интернет едва ли не единственной возможностью найти такие исследования был просмотр печатных изданий (журналов, книг, сборников статей и т.д.) и библиографических указателей в библиотеке. В настоящее время ручной поиск информации вообще и результатов исследований в частности нельзя считать оптимальным. Во-первых, в библиографическом каталоге не всегда есть раздел с интересующей темой. Во-вторых, за разумный промежуток времени (несколько часов, день) невозможно просмотреть большое количество источников. В-третьих, и сегодня это играет решающую роль, в мире выходит около 20 000 медицинских журналов и ежегодно появляется более 2 млн медицинских статей. Немногие биомедицинские библиотеки обладают подпиской на все журналы, поэтому в любом случае ручной поиск будет крайне непроизводительным.

Чаще всего врачи и ученые медицинских специальностей обращаются к электронным базам данных, таким как MEDLINE (система библиографического поиска медико-биологической информации, разработанная Национальной медицинской библиотекой США). Бесплатный доступ к базе данных MEDLINE предоставляется многими серверами сети Интернет, например PubMed.

К основным достоинствам электронных баз данных относятся:

- ▶ возможность быстрого получения библиографических данных о статьях на заданную тему, что практически нельзя сделать вручную;
- ▶ охват около 70–80% всех журнальных публикаций по интересующей теме;
- ▶ возможность быстро сориентироваться в интересующей проблеме по рефератам статей (abstract);
- ▶ быстрота поиска и сохранения данных; возможность связаться с авторами оригинальной статьи.

В случае описанного случая (см. пример 10.1) библиографический поиск может быть проведен по следующим ключевым словам: «Histamine H1 Antagonists» AND «Hypersensitivity, Immediate» AND «Anesthetics, Local» AND «Clinical Trials». В результате такого поиска в базе данных MEDLINE ни одной публикации найдено не было. Следова-

тельно, не существует доказательств, позволяющих считать, что предварительное введение дифенгидрамина может предупредить развитие анафилактических реакций.

Анализ результатов исследований (публикаций)

В результате поиска в библиографических базах данных часто удастся найти достаточно много публикаций; выводы их нередко противоречат друг другу, а качество работ может существенно различаться. Именно поэтому крайне важно уметь отбирать публикации, оценивать их качество и объективность. Для оценки качества исследований используют шкалу доказательств (рис. 10.1).

Сегодня наивысшая степень доказательности приписывается *метаанализу* и *рандомизированным* клиническим исследованиям. Мнения экспертов и клинический опыт занимают в представленной иерархической лестнице низшую ступень.

Поскольку в разбираемом примере 10.1 не было найдено ни одной работы, посвященной интересующей теме, следовательно, анализировать нечего, поэтому для иллюстрации анализа результатов исследований (публикаций) можно рассмотреть еще один пример.

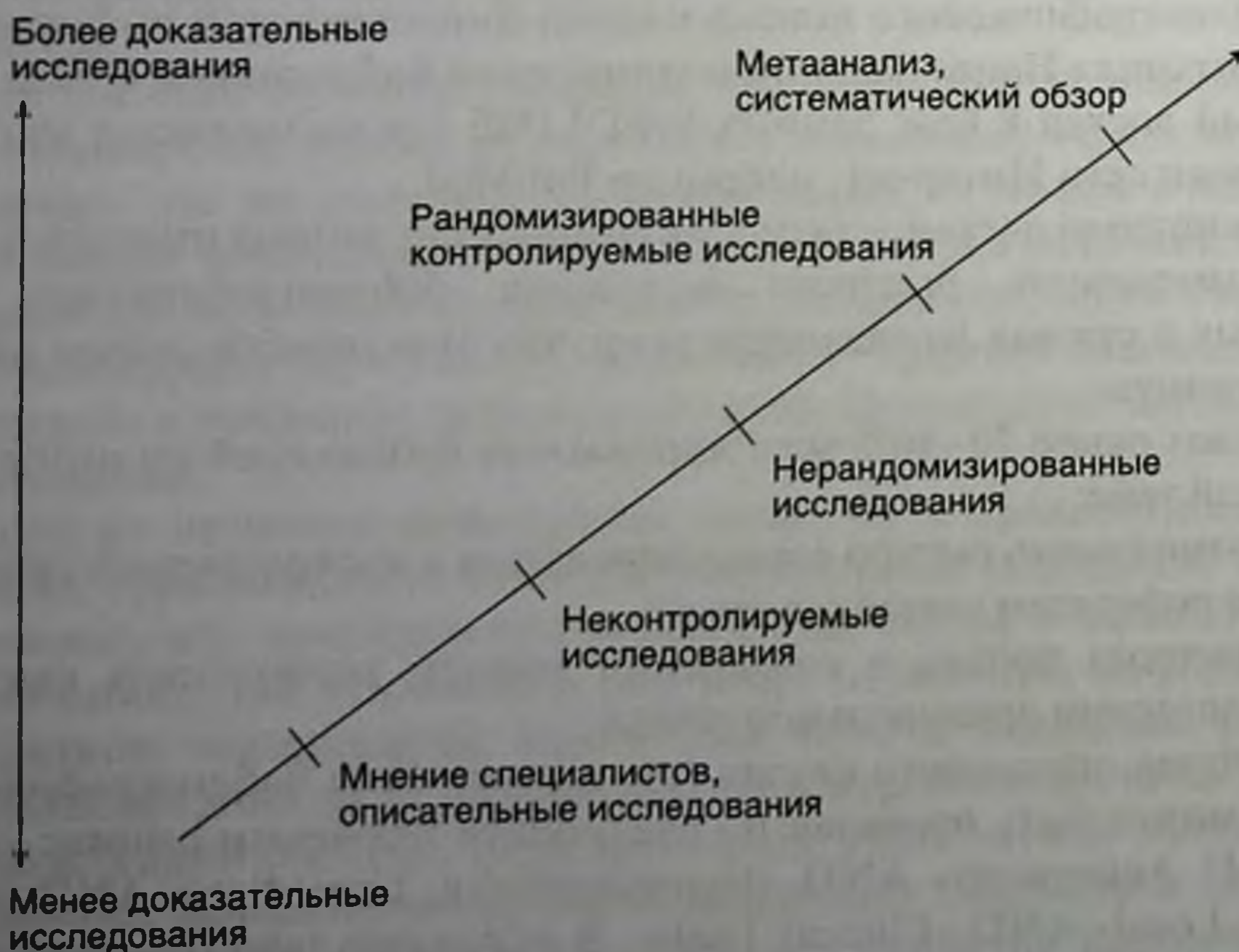


Рис. 10.1. Иерархия доказательности в биомедицинских исследованиях

Пример 10.2.

Врач-стоматолог диагностировал у взрослого пациента острый одонтогенный синусит (гайморит). Возникла необходимость назначения антибактериального препарата. В одном из последних руководств имелась рекомендация по назначению при данной патологии цефалоспорины II поколения цефуроксима (Цефуроксима аксетил^{}). Однако врач решил убедиться, существуют ли более эффективные и безопасные антибиотики, которые можно применить в данной клинической ситуации.*

Как уже указывалось, поиск ответа на клинический вопрос следует начинать с формулировки этого вопроса. В данном случае она может выглядеть следующим образом: «Какова частота клинического, бактериологического излечения и нежелательных эффектов (*исход*) у взрослых пациентов с острым одонтогенным синуситом (*клиническая ситуация*), получающих цефуроксим (Цефуроксима аксетил^{*}) (*вмешательство*), по сравнению с результатами применения других антибиотиков (*сравниваемое вмешательство*)». Поиск в базе данных MEDLINE позволил выявить 9 публикаций. Следующим шагом является **отсев исследований, не отвечающих на интересующий клинический вопрос**. После исключения исследований, в которых изучался либо не цефуроксим (Цефуроксима аксетил^{*}), либо не острый максиллярный синусит, осталось 6 исследований (табл. 10.1).

Следующим обязательным шагом является **отсев исследований с низким уровнем доказательности (низким методологическим качеством)**. Для того чтобы оценить исследование, нужно сравнить его с неким «золотым стандартом». Главные требования к исследованию, которое можно отнести к такому «золотому стандарту» и смело использовать его выводы в клинической практике, перечислены ниже:

- ▶ наличие группы сравнения — группы пациентов, полностью идентичной основной группе, но получающей в качестве терапии либо препарат сравнения, либо плацебо;
- ▶ проспективность исследования, то есть группы больных формируют специально до начала исследования и целенаправленно отслеживают;
- ▶ случайное распределение пациентов между основной группой и группой сравнения, то есть исследование должно быть рандомизированным, что позволяет снизить риск наличия различий между сравниваемыми группами;
- ▶ «ослепление», то есть исследование, при котором пациент (простое слепое) или пациент и врач (двойное слепое) не знают, какой препарат получает пациент;

Таблица 10.1. Обобщенные результаты поиска по запросу в базе данных MEDLINE о сравнении эффективности и безопасности цефуроксима (Цефуроксима аксетила*) и других антибиотиков при остром одонтогенном синусите

Публикация	Антибиотик сравнения	Результат сравнения	Тип исследования
Burke T., 1999	Моксифлок-сацин	Эффективность: достоверных различий нет. Частота нежелательных эффектов: выше у моксифлоксацина	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое
Henry D., 1999	Амоксициллин + клавулановая кислота	Эффективность: достоверных различий нет. Частота нежелательных эффектов: выше у амоксициллина + клавулановой кислоты	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое
Johnson P., 1999	Ципрофлоксацин	Эффективность: достоверных различий нет. Частота нежелательных эффектов: не сравнивалась	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое
Stefansson P., 1998	Кларитромицин	Эффективность: достоверных различий нет. Частота нежелательных эффектов: достоверных различий нет	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое
Camacho A., 1992	Амоксициллин + клавулановая кислота	Эффективность: достоверно выше у цефуроксима. Частота нежелательных эффектов: выше у амоксициллина + клавулановой кислоты	Многоцентровое рандомизированное открытое
Sydnor A., 1989	Цефаклор	Эффективность: достоверных различий нет. Частота нежелательных эффектов: достоверных различий нет	Открытое сравнительное нерандомизированное

- ▶ сопоставимость групп по сопутствующей терапии, то есть пациенты в группе исследования и контроля должны получать одинаковое сопутствующее лечение, за исключением изучаемого препарата.

Применяя эти критерии к результатам проведенного поиска, следует из последующего анализа исключить работу A. Sydnor (1989), в которой не проводилась рандомизация. На основании оставшихся после отсеивания исследований можно сделать следующие выводы:

- ▶ не выявлено достоверных различий в клинической эффективности между цефуроксимом (Цефуроксима аксетилом^а) и моксифлоксацином, ципрофлоксацином и кларитромицином;
- ▶ среди антибиотиков, эквивалентных по эффективности цефуроксиму (Цефуроксима аксетилу^а), частота нежелательных эффектов при приеме моксифлоксацина достоверно выше, чем при применении цефуроксима (Цефуроксима аксетила^а).

Формулировка этих выводов не должна была вызвать никаких затруднений; они напрямую вытекают из результатов исследований, представленных в табл. 10.1. Несколько более сложной оказалась попытка сравнить эффективность и безопасность цефуроксима (Цефуроксима аксетила^а) и амоксициллина + клавулановой кислоты, так как в двух найденных исследованиях (Henry D., 1999 и Samacho A., 1992) выводы расходятся. Как правильно сделать вывод в данной ситуации?

Отношение к этим исследованиям и окончательное суждение будут полностью зависеть от их методологического качества (рис. 10.2).

Для того чтобы оценить качество исследований, сведения о них можно свести в таблицу (табл. 10.2).

Из табл. 10.2 видно, что оба исследования характеризуются достаточно высоким методологическим качеством, причем тот факт, что исследование А. Самачо (1992) не является двойным слепым, не должен являться поводом для его игнорирования. Учитывая, что исследования посвящены одному и тому же заболеванию, имеют сходные дизайн

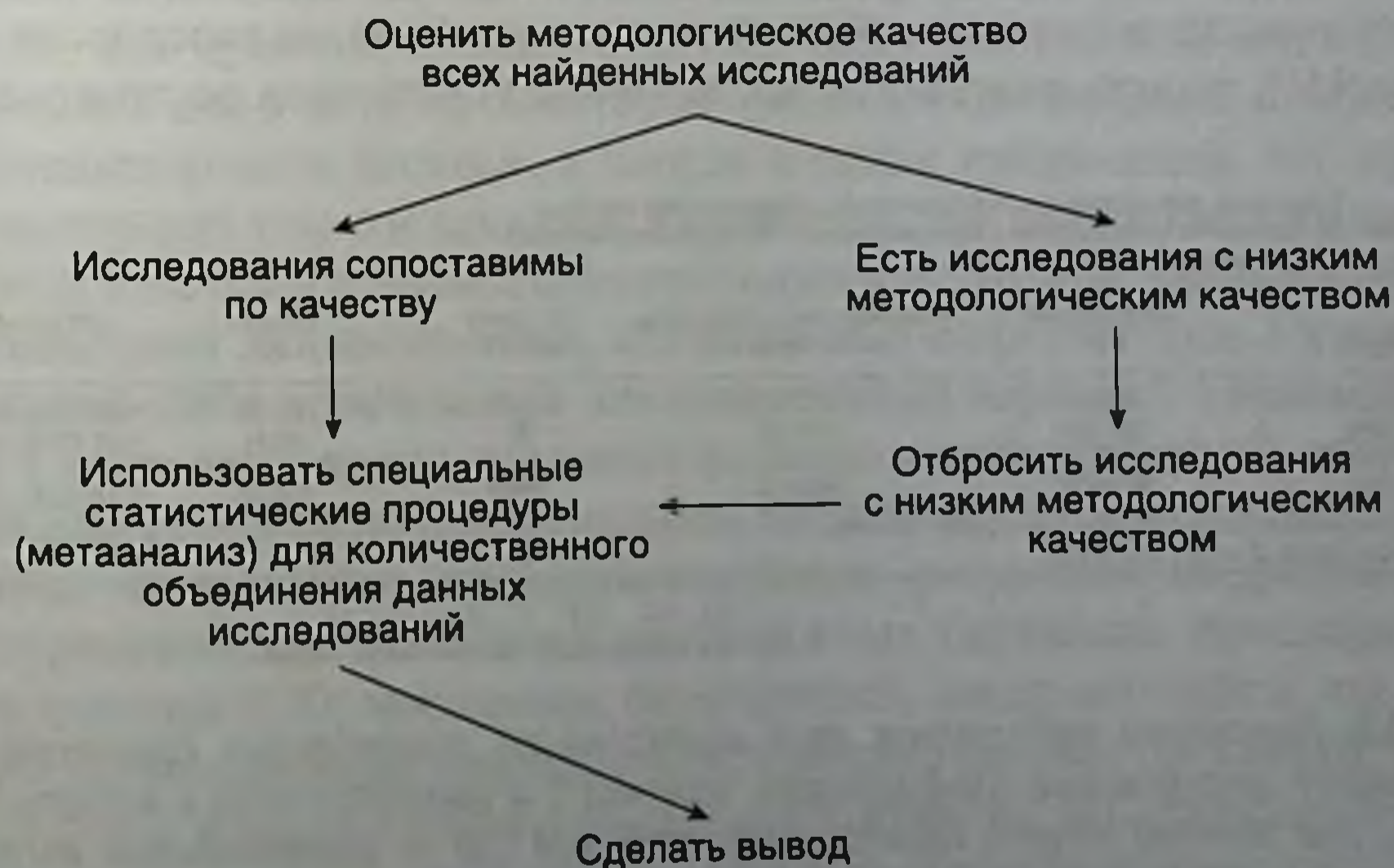


Рис. 10.2. Алгоритм анализа нескольких исследований с различающимися результатами

Таблица 10.2. Оценка качества двух исследований, сравнивающих цефуроксим (Цефуроксима аксетил^а) и амоксициллин + клавулановую кислоту

Характеристика	Исследование	
	Henry D., 1999	Camacho A., 1992
Сравнительное	Да	Да
Рандомизация	Да	Да
Многоцентровое	Да	Да
«Ослепление»	Двойное слепое	Открытое

и критерии оценки исходов, можно использовать процедуры мета-анализа для объединения количественных данных, полученных в этих исследованиях. Так как данные обоих исследований в части изучения безопасности совпадают [цефуроксим (Цефуроксима аксетил^а) достоверно реже вызывает нежелательные эффекты, чем амоксициллин + клавулановая кислота], метаанализ имеет смысл проводить только для результатов эффективности. Результат этого метаанализа, выполненного в программе ReviewManager 4.2, представлен на рис. 10.3.

Во втором и третьем столбцах приведены частота (n/N) соответствующих эффектов применения цефуроксима и амоксициллина + клавулановой кислоты. Вертикальная линия схематически означает одинаковый эффект исследуемых средств. Как известно, для медико-биологических исследований достаточным уровнем достоверности считается 95%, то есть результаты исследования считаются достоверными,

Review: Сравнение цефуроксима и амоксициллина + клавулановой кислоты
 Comparison: 01 Сравнение цефуроксима и амоксициллина + клавулановой кислоты
 Outcome: 01 Клиническая эффективность

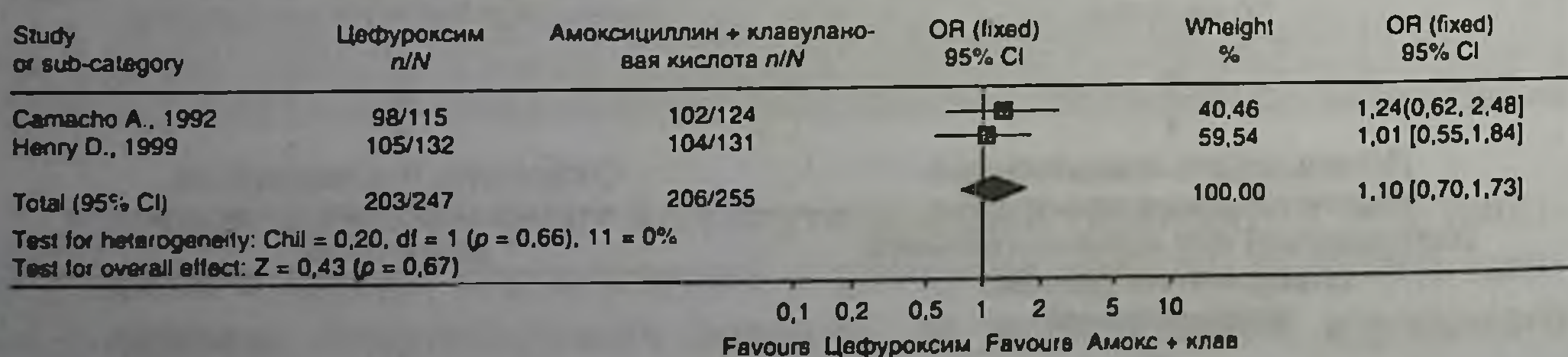


Рис. 10.3. Результаты метаанализа двух исследований, посвященных сравнению эффективности цефуроксима (Цефуроксима аксетила^а) и амоксициллина + клавулановой кислоты при лечении острого одонтогенного синусита (ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, n — количество пациентов в группе с наличием ожидаемого исхода, N — общее число пациентов в группе)

если вероятность того, что выявленная в наблюдавшейся выборке закономерность будет наблюдаться в генеральной совокупности, составляет 95%. Для такого вывода по анализируемым исследованиям нужно, чтобы схематическое изображение их результатов располагалось в стороне от вертикальной линии. Эти результаты изображены квадратами с горизонтальными линиями, причем последние характеризуют разброс данных в каждом исследовании — чем линии короче, тем результаты достовернее. Если горизонтальная линия пересекается с вертикалью, значит, в данном исследовании не было выявлено превосходства одного средства над другим. Суммарный результат анализа обоих испытаний изображен в виде ромба. Его расположение слева от вертикальной линии означало бы преимущество экспериментального средства. Если бы последний уступал контрольному методу, большинство горизонтальных линий и ромб лежали бы справа.

Так как ромб, отражающий результат метаанализа, пересекает вертикальную линию, можно утверждать, что при лечении острого одонтогенного синусита достоверные различия в клинической эффективности цефуроксима (Цефуроксима аксетила^{*}) и амоксициллина + клавулановой кислоты отсутствуют.

Вторичные источники доказательной информации

Алгоритм самостоятельного поиска и оценки результатов исследований, описанный в предыдущих разделах главы, является одной из лучших возможностей найти доказательства по интересующей проблеме, но, как правило, неосуществимым для практических врачей. Дело в том, что для ответа на некоторые клинические вопросы необходимо проанализировать десятки, а иногда и сотни публикаций, что требует значительной затраты времени. Кроме того, для эффективного поиска, оценки и анализа публикаций необходимы серьезные знания в области клинической эпидемиологии, статистики и информатики. Существует ли какой-либо приемлемый альтернативный вариант? Таким вариантом в настоящее время считается использование вторичных информационных ресурсов по доказательной медицине.

Под вторичными информационными ресурсами подразумеваются периодические источники на бумажных (журналы, брошюры) или электронных (CD) носителях, базы данных, интернет-сайты, где опытными специалистами уже проанализировано множество статей, проведены отбор и анализ оригинальных исследований, и на основании этого созданы систематические обзоры. Эта выполненная специалистами работа позволяет, с одной стороны, снизить до минимума предвзятость

и исключить ошибки, а с другой стороны, предоставить врачам доказательную информацию в доступной, сжатой форме.

Одним из наиболее известных вторичных источников доказательной информации является Кохрейновская электронная библиотека, которая распространяется на компакт-дисках и через Интернет. Наполнением базы данных занимается Всемирное Кохрейновское сотрудничество врачей (названо так в честь английского эпидемиолога А. Кохрейна, впервые сформулировавшего концепцию метаанализа). К настоящему времени подготовлено более 3000 обзоров по всем областям медицины. Кохрейновское сотрудничество формирует также базу данных, которая включает рефераты публикаций о контролируемых и рандомизированных клинических испытаниях, отвечающих современным стандартам качества их проведения. Таким образом, подготавливается еще один вторичный информационный продукт, освобождающий врача от необходимости критической оценки большого количества публикаций и представляющий уже «отфильтрованные» исследования.

Источников на русском языке пока не так много. К ним можно отнести «Международный журнал медицинской практики». Журнал публикует структурированные рефераты ключевых клинических и эпидемиологических исследований с комментариями, клинические рекомендации, статьи по методологии проведения клинических и аналитических исследований, биомедицинской статистике.

Еще одним важным источником доказательной информации на русском языке является ежегодный справочник «Доказательная медицина». Это новый переводной ежегодный справочник, издаваемый в оригинале (Clinical Evidence) в Великобритании уже четвертый год. Он переведен на все основные языки мира и в дополнение к *лекарственному формуляру* составляет основу принятия клинических решений уже не только британских, но и многих других врачей в англоязычном мире.

Глава 11

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Фармакоэпидемиология (ФЭ) — дисциплина, изучающая применение лекарственных средств (ЛС) и их эффекты на уровне популяции или больших групп людей с целью обеспечения рационального применения наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств. ФЭ возникла в 60-х годах XX в. на стыке клинической фармакологии и эпидемиологии, позаимствовав у первой цели, у второй — методы исследования.

Рост интереса к ФЭ связан с определенными ограничениями рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности и безопасности ЛС. В последних, как правило, не участвуют дети, беременные, пожилые, часто не учитывается влияние сопутствующих заболеваний, прием других препаратов. Кроме того, рамки рандомизированных клинических исследований не позволяют выявлять редкие, отсроченные эффекты ЛС.

Параллельно с необходимостью оценки эффективности и безопасности ЛС развитию ФЭ способствовала потребность в оценке качества и улучшении практики фармакотерапии. В 60-х годах XX в. появились первые исследования, изучавшие «модели» применения ЛС с точки зрения медицинских, социальных и экономических последствий.

Методы исследований

Спектр ФЭ-исследований является чрезвычайно разнообразным — от описания отдельного клинического случая до исследований, охватывающих большие группы людей и предполагающих наблюдение за ними в течение длительного времени. ФЭ-исследования могут быть описательными или аналитическими, а по соотношению времени изучения явления к моменту его развития — проспективными, ретроспективными и одномоментными.

Описательные исследования

Описание случая — сообщение об отдельном клиническом наблюдении, в ходе которого отмечено, например, появление у пациента тех или

нных симптомов (чаще нежелательных) после приема некоторого препарата. Из всех эпидемиологических методов считается наименее достоверным, так как не позволяет установить причинно-следственную связь симптомов с приемом ЛС; данный метод также не дает возможности определить частоту встречаемости явления в популяции. В то же время описание случая нередко становится источником новой, ранее неизвестной информации о ЛС, что является основой для формирования научных гипотез и предпосылкой для проведения дальнейших ФЭ-исследований

Исследование серии случаев — сообщение о группе сходных клинических наблюдений (исходов) у пациентов, принимавших определенный препарат. Подобные сообщения могут поступать из одного источника, либо возможно формирование серии случаев, поступающих из разных источников, на основании одинаковых исходов с последующим анализом характера проводимого лечения. Наличие серии одинаковых случаев повышает вероятность связи явления с приемом соответствующего ЛС. В то же время отсутствие контрольной группы не позволяет подтвердить достоверность этой связи.

Изучение долговременных тенденций — этот метод в ФЭ также называют экологическими исследованиями. Он предусматривает одновременный анализ тенденций в использовании ЛС и частоты интересующих явлений с последующей оценкой их взаимосвязи. Динамика в использовании ЛС и частоте встречаемости изучаемого явления/исхода может прослеживаться с течением времени; возможен сравнительный анализ данных в разных регионах, странах. Экологические исследования удобны для быстрой проверки какой-либо гипотезы. В то же время они основаны на анализе статистических данных в определенной группе и не учитывают индивидуальные характеристики пациентов (возраст, пол, сопутствующие заболевания и т.д.), оказывающие существенное влияние на исход.

Аналитические исследования

В отличие от описательных, аналитические исследования предусматривают наличие группы сравнения (контролируемые исследования), что позволяет выявить и оценить связь между применением ЛС и определенными социально-значимыми явлениями (заболеваемость, смертность, развитие побочных эффектов и т.п.).

1. В исследовании «случай—контроль» сравнивается группа пациентов с развившимся исходом (симптомом, заболеванием и др.) с контрольной группой, не имеющей данного исхода, а затем оценивается частота приема ЛС в каждой из групп. По дизайну

исследования «случай–контроль», как правило, являются ретроспективными. В контрольную группу отбираются пациенты, сходные с пациентами основной группы по всем характеристикам, за исключением частоты применения интересующего ЛС. Исследование «случай–контроль» позволяет оценить относительный риск воздействия ЛС путем определения отношения шансов (odds ratios). В связи с тем что данные о приеме ЛС собираются ретроспективно путем анализа медицинской документации и/или опроса пациентов, возникает проблема истинности информации о факте и деталях приема ЛС. Кроме того, серьезной проблемой является отбор пациентов в контрольную группу, поскольку он может быть подвержен систематическим ошибкам. В то же время исследования «случай–контроль» позволяют одновременно исследовать несколько потенциальных причин развития изучаемого заболевания или явления, они особенно удобны для изучения редко встречающихся заболеваний и исходов с длительным латентным периодом, являются относительно недорогими и требуют небольших временных затрат.

2. В *когортном исследовании* отбирается группа (когорта) пациентов, которые используют определенный вид лечения, и прослеживается до развития исследуемого исхода(-ов). В последующем сравнивается частота развития данного исхода(-ов) в группе, получавшей лечение, и в контрольной группе без лечения и рассчитывается относительный риск развития исхода для группы, получавшей лечение. Когортные исследования могут быть ретроспективными и проспективными. Они являются «золотым стандартом» ФЭ-исследований и единственным методом, позволяющим определить частоту того или иного явления в популяции. Проспективные когортные исследования лишены присущих исследованиям «случай–контроль» недостатков, связанных с отбором пациентов для контрольной группы и установлением истинности факта приема ЛС. Кроме того, они позволяют исследовать сразу несколько исходов определенного терапевтического воздействия и сроки их развития. В то же время когортные исследования требуют значительно большего размера выборки, а проспективные — длительного периода наблюдения. Поскольку факт приема ЛС в когортных исследованиях не рандомизирован, это может приводить к неравномерному распределению между основной и контрольной группой «вмешивающихся» факторов, оказывающих влияние на исход.

Исследования использования лекарственных средств

Принято выделять несколько видов исследований использования лекарственных средств (ИИЛС), предусматривающих различные цели, задачи и методологию проведения: анализ практики использования ЛС (drug utilization review), программа оптимизации использования ЛС (drug utilization review program), обзор потребления ЛС (survey of drug usage/consumption).

Анализ практики использования ЛС.

Концепция данного вида ИИЛС изначально была разработана для стационаров с целью оценки обоснованности использования ЛС. В качестве объекта исследования для анализа практики использования выбираются дорогостоящие ЛС, часто применяющиеся ЛС, препараты с узким терапевтическим диапазоном, а также группы ЛС, для которых характерен высокий процент нерациональных назначений.

Для анализа практики применения ЛС могут использоваться разные критерии: наличие соответствующих показаний к применению, рациональность выбора ЛС и режима его применения, необходимость клинического и/или лабораторного мониторинга лекарственной терапии, наличие эквивалентных по эффективности ЛС с лучшим профилем безопасности и др. Как правило, оценка обоснованности использования ЛС проводится группой экспертов на основании существующих рекомендаций, стандартов терапии. Для упрощения и объективизации результатов исследований практики применения ЛС могут использоваться индикаторы качества.

Программа оптимизации использования ЛС.

Программа оптимизации использования ЛС представляет собой долгосрочный проект, направленный на улучшение качества фармакотерапии. Она состоит из нескольких этапов: 1) сбор, анализ и интерпретация данных о характере использования ЛС; 2) разработка комплексной интервенционной программы/вмешательства (обучение медицинского персонала, образовательные программы для пациентов, критический анализ индивидуальной практики лечения и т.д.), направленной на улучшения качества использования ЛС; 3) контроль эффективности разработанного вмешательства путем повторного анализа данных о практике использования ЛС.

Обзор потребления ЛС.

Данный вид ИИЛС позволяет получить количественные данные об использовании ЛС на разных уровнях (лечебно-профилактическое учреждение, область, государство). Потребление ЛС может измеряться

в различных единицах — затраты, количество упаковок ЛС, выписанных рецептов и т.д. В то же время использование разных подходов при оценке потребления препятствует проведению международных и многоцентровых ИИЛС, а также затрудняет динамический мониторинг уровня и структуры потребления ЛС. Для решения этой проблемы Норвежским медицинским управлением в 1975 г. разработана концепция DDD (Defined daily dose), которая является стандартизированной единицей измерения потребления ЛС и с 1981 г. рекомендуется Европейским отделением ВОЗ для проведения международных сравнительных ФЭ-исследований. По определению ВОЗ, DDD представляет собой среднюю поддерживающую дозу ЛС при использовании его по основному показанию у взрослых. Данные о потреблении ЛС в определенном географическом регионе или популяции обычно представляют как количество DDD/1000 жителей в день, в стационарах потребление выражается в виде количества DDD/100 койко-дней, что также дает представление о доле пациентов, ежедневно получающих определенный вид лечения. Например, потребление ЛС, равное 20 DDD/1000 жителей в день, означает, что около 2% пациентов ежедневно принимают данное ЛС.

Использование методологии DDD позволяет оценивать тенденции потребления ЛС в лечебном учреждении, регионе, стране с течением времени, а также проводить сравнения потребления ЛС внутри одной терапевтической группы, между лечебными учреждениями, регионами, странами.

Результаты ФЭ-исследований способны оказывать влияние на политику применения ЛС в масштабах как конкретного лечебного учреждения и местных органов здравоохранения, так и целого государства, например ограничение применения одних ЛС (ограничение показаний; внесение в инструкцию особых предупреждений, например black-box warnings; изменения условий отпуска ЛС из аптек) и более активное использование других путем включения их в клинические рекомендации, стандарты терапии, ограничительные перечни ЛС, которые частично или полностью финансируются государством.

ИИЛС являются важным инструментом повышения качества медицинской помощи, так как позволяют выявлять проблемы, связанные с чрезмерным или неправильным применением ЛС, используются для разработки действенных интервенционных программ, направленных на оптимизацию фармакотерапии.

Для производителей и дистрибьютеров ЛС ФЭ-исследования дают возможность получить дополнительную информацию об эффективно-

сти и безопасности ЛС при их использовании в реальной клинической практике, оценить перспективы нового ЛС по сравнению с традиционными режимами терапии, определить новые показания к применению ЛС, а также выявить потенциальных «потребителей» ЛС.

Данные о профиле эффективности/безопасности необходимы каждому врачу в повседневной клинической практике для оценки риска использования ЛС у конкретного пациента.

Глава 12

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Фармакоэкономика (ФЭК) — направление экономики здравоохранения, которое занимается сравнительной оценкой двух ЛС и более или стратегий фармакотерапии на основе комплексного учета результатов медицинского вмешательства и затрат на его выполнение.

Развитию ФЭК способствовали рост затрат на медицинское обслуживание, обусловленных увеличением продолжительности жизни и доли лиц с хроническими заболеваниями, появлением новых дорогостоящих инновационных препаратов и медицинских технологий; повышение требований к качеству медицинской помощи. Таким образом, перед обществом, органами здравоохранения, страховыми компаниями возникла потребность объективной оценки медицинских технологий с возможностью их приоритетного финансирования.

Основной принцип анализа ФЭК заключается в том, что любое медицинское вмешательство рассматривается в сравнении с альтернативой. При принятии решения предпочтение отдают тому из них, при применении которого достигается оптимальный медико-экономический результат.

Методы исследований

По характеру изучаемых феноменов выделяют разные виды ФЭК-анализа.

Анализ минимизации затрат используют при сравнении двух ЛС и более с доказанной одинаковой эффективностью. Главная цель данного анализа — определить наименее затратную альтернативу. Он предполагает выявление различий в стоимости равноценных по результатам вмешательств. Примером его использования может быть сравнение оригинальных ЛС и генериков при условии их терапевтической эквивалентности.

Анализ затратной эффективности используется наиболее часто; к нему прибегают в тех случаях, когда эффективность сравниваемых ЛС или стратегий лечения различается. Результаты вмешательства при

этом представляются в общепринятых в медицине единицах — частота выздоровления, летальность и т.п. Для каждого вмешательства рассчитывается коэффициент «затраты (Cost)—эффективность (Ef)» ($CER = Cost/Ef$), представляющий собой удельную стоимость единицы эффективности. Выбор оптимального вмешательства при этом будет зависеть от ряда факторов. Так, при сравнении двух ЛС (А и Б) «А» может оказаться по крайней мере не менее эффективным и менее затратным по сравнению с «Б», в таком случае выбор «А» является очевидным. Более часто встречается ситуация, когда препарат «А» эффективнее, но при этом дороже «Б», в данном случае выбор будет неоднозначным и определяться наличием дополнительных ресурсов. В ситуации ограниченного финансирования предпочтение может отдаваться менее эффективному, но и менее затратному вмешательству, если при этом его эффективность остается в пределах приемлемой величины. При определении целесообразности применения более дорогого и более эффективного вмешательства прибегают к расчету инкрементального коэффициента «затраты—эффективность», который определяется как отношение разности затрат двух сравниваемых альтернативных технологий к разности их эффективностей [$ICER = (Cost_1 - Cost_2) / (Ef_1 - Ef_2)$]. Он позволяет определить объем необходимого финансирования за дополнительное преимущество более эффективной стратегии.

Анализ «затраты—полезность» является разновидностью анализа затратной эффективности, при котором результаты вмешательств оцениваются в единицах «полезности», чаще всего — стандартизированные по качеству годы жизни (Quality-Adjusted Life Years). Результатом анализа является подсчет коэффициента «затраты—полезность» ($CER = Cost/Ut$), отражающий стоимость единицы полезности.

Анализ «затраты—выгода» используется в тех случаях, когда сравниваемые медицинские вмешательства преследуют разные цели, а их результаты различаются принципиально [например, снижение сердечно-сосудистой смертности у лиц с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) при ранней реваскуляризации коронарных сосудов, профилактика инвазивных пневмококковых инфекций при вакцинации детей раннего возраста конъюгированной пневмококковой вакциной]. При этом как стоимость, так и выгода представляются в денежном выражении. Данный вид ФЭК-анализа наиболее часто используется при принятии управленческих решений в здравоохранении, когда в условиях ограниченного финансирования необходимо выбрать программу с наибольшей экономической выгодой. Наиболее

известными подходами в определении выгоды являются оценка готовности платить, стоимость человеческого капитала и фрикционные издержки. Например, оценка готовности людей платить основана на мнении людей о том, какую сумму они были бы готовы заплатить за то, чтобы снизить вероятность страданий (своих или своих близких), связанных с определенным заболеванием или преждевременной смертью.

К вспомогательным видам анализа ФЭК относят *анализ стоимости болезни*, предусматривающий изучение всех издержек, связанных с ведением больных с определенным заболеванием как на определенном этапе (отрезке времени), так и на всех этапах оказания медицинской помощи, а также с нетрудоспособностью и преждевременной смертностью. Данный анализ не предполагает сравнения эффективности разных ЛС, но позволяет получить базисную экономическую оценку заболевания, необходимую для принятия управленческих решений по распределению ресурсов здравоохранения, при которой подсчитывается полная стоимость (так называемое «экономическое бремя») конкретной болезни.

Анализ влияния на бюджет позволяет оценить возможную экономию или дополнительные затраты, которые необходимо предусмотреть в бюджете следующего временного периода после начала использования новой медицинской технологии в клинической практике. При проведении данного анализа компонентами аналитической структуры являются характеристика заболевания, методы его лечения, последствия применения тех или иных медицинских технологий. В анализе влияния на бюджет сравниваются сценарии, которые представляют собой схемы лечения, состоящие из ряда используемых медицинских технологий, а не единичные технологии. Каждый сценарий должен содержать информацию о схеме лечения, используемой в данный момент для выбранных групп и подгрупп пациентов. Для сравнения сценарии должны быть смоделированы на основании реалистичных, обоснованных предложений до момента их сравнения и учитывать изменение существующих схем лечения при внедрении новых медицинских технологий.

При проведении ФЭК-исследований часто приходится сталкиваться с ситуацией, когда имеющихся клинических данных недостаточно для прямого сравнения оцениваемых медицинских технологий. Недостаток клинических данных может быть восполнен путем моделирования. Наиболее часто при проведении ФЭК-анализа используют два вида моделей: «дерево решений» и модель Маркова.

Планирование фармакоэкономических исследований

Важными принципами ФЭК-исследования являются прозрачность и воспроизводимость его результатов. При этом ключевое значение имеет правильное планирование исследования. Любой ФЭК-анализ обязательно включает несколько этапов:

- 1) формулировку исследуемой проблемы, определение «точки зрения» или аналитической позиции (перспективы) анализа, отражающей экономические интересы плательщика, несущего затраты;
- 2) выбор альтернативной технологии для сравнения;
- 3) анализ эффективности и безопасности сравниваемых вмешательств; выбор критерия (параметра) оценки эффективности;
- 4) расчет затрат, связанных с применением исследуемых вмешательств;
- 5) расчет и анализ собственно клинико-экономических показателей, проверку стабильности результатов анализа.

Виды затрат

Прямые медицинские затраты включают все издержки, понесенные системой здравоохранения при оказании медицинской помощи, например:

- ▶ затраты на диагностические, лечебные, реабилитационные и профилактические медицинские услуги, манипуляции и процедуры, в том числе оказываемые на дому (включая оплату рабочего времени медицинских работников);
- ▶ затраты на ЛС;
- ▶ затраты на пребывание пациента в лечебном учреждении;
- ▶ затраты на транспортировку больного санитарным транспортом.

Прямые немедицинские затраты включают:

- ▶ наличные («карманные») расходы пациентов (например, оплата сервисных услуг в медицинском учреждении);
- ▶ затраты на немедицинские услуги, оказываемые пациентам на дому (например, услуги социальных служб);
- ▶ затраты на перемещение пациентов личным или общественным (не санитарным) транспортом.

Косвенные затраты (издержки упущенных возможностей) включают:

- ▶ затраты за период отсутствия пациента на его рабочем месте из-за болезни или выхода на инвалидность, включая затраты на оплату листков нетрудоспособности, пособия по инвалидности и иные социальные выплаты, предусмотренные действующим законодательством;

- ▶ экономические потери от снижения производительности труда;
- ▶ экономические потери от преждевременного наступления смерти;
- ▶ затраты, обусловленные отсутствием на работе членов семьи или друзей пациента, связанные с его болезнью.

Нематериальные (неосязаемые) затраты — связанные с болью, страданиями, дискомфортом, которые испытывает пациент вследствие заболевания или медицинских вмешательств. Из-за трудностей с точным количественным измерением в денежном выражении этот вид затрат обычно остается за рамками выполняемого ФЭК-анализа.

Выбор учитываемых затрат зависит от приоритетной точки зрения (перспективы) анализа.

Перспективы анализа

- ▶ Перспектива «пациент» актуальна в том случае, если пациент должен полностью или частично покрыть расходы на оказание медицинской помощи. В анализ при этом включаются только затраты самого больного или его родственников.
- ▶ Перспектива «лечебное учреждение» применима при оценке медицинских технологий, применяющихся в условиях стационара, поликлиники, частного центра, и оценивает только прямые медицинские затраты.
- ▶ Перспектива «плательщик» относится к затратам страховой компании, государства, работодателя. Она учитывает все расходы стороны, оплачивающей лечение, диагностические или лечебные процедуры (как прямые медицинские, так и косвенные).
- ▶ Перспектива «общество» представляет наиболее комплексный подход и включает все экономические издержки (прямые, косвенные, нематериальные), а также медицинские результаты лечения.

Глава 13

РАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. ЭТАПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

По определению экспертов ВОЗ, *рациональное применение ЛС* требует, чтобы больные получали лекарства, соответствующие их клинической ситуации, в дозах, отвечающих индивидуальным потребностям, на протяжении адекватного периода времени и по наименьшей стоимости для них и для общества.

Процесс рационального лечения включает ряд этапов.

Этап 1. Формулировка диагноза.

Чем более детализированной будет формулировка диагноза, тем легче будет выбрать стандарт лечения пациента. Выделяют основной диагноз, сопутствующие патологические процессы, стадию, вариант течения, осложнения. Основным заболеванием считают не наиболее тяжелое и/или прогностически неблагоприятное, а наиболее беспокоящее в данный момент пациента, которое в большинстве случаев и послужило причиной обращения за медицинской помощью. На этом этапе оцениваются факторы, способные существенно повлиять на выбор, эффективность и безопасность лекарственной терапии, а именно пол, возраст, физиологическое состояние (беременность, лактация), сопутствующие заболевания, базисная медикаментозная терапия, аллергия, профессия и т.д.

Этап 2. Определение цели лечения.

Что врач хочет достичь лечением?

► Определив цель лечения, врач должен решить вопрос о целесообразности назначения ЛС. В практике врача-стоматолога наиболее часто используется комбинация немедикаментозной и медикаментозной терапии. При этом применяют следующие виды лекарственной терапии:

- ургентную (купирование неотложных состояний, развившихся при оказании стоматологической помощи);

- курсовую, поддерживающую, которая может быть:
 - симптоматической, направленной на устранение или уменьшение отдельных проявлений болезни (купирование болевого синдрома);
 - патогенетической, устраняющей или подавляющей механизмы развития болезни (назначение противовоспалительных препаратов, витаминов, иммунокорректоров и т.д.);
 - этиотропной, устраняющей причины развития болезни (антибиотикотерапия при инфекционно-воспалительных заболеваниях);
 - профилактической, предупреждающей развитие болезни или ее обострение (назначение витаминов и минералов детям для профилактики кариеса, антибиотиков интраоперационно);
 - заместительной, проводящейся при дефиците биологически активных веществ (при сахарном диабете 1-го типа).

Определяя цель лечения, врач формулирует конкретные клинические эффекты, которые он хочет достичь (например, предупредить боль при назначении местных анестетиков), выделяет конкретные патогенетические механизмы, на которые необходимо направить воздействие (например, противовоспалительная терапия при заболеваниях пародонта). У одного и того же пациента на разных этапах заболевания может меняться цель лечения. Условия оказания помощи (оснащение лечебного учреждения, квалификация персонала) также влияют на выбор методов лечения.

Этап 3. Выбор группы препаратов и конкретного лекарственного средства.

На выбор врача влияют многие факторы, что не только затрудняет рациональную фармакотерапию, но делает ее в ряде случаев невозможной.

Факторы, определяющие выбор ЛС:

- ▶ уровень профессиональной подготовки врача;
- ▶ сила привычки;
- ▶ уровень развития системы здравоохранения, доступность ЛС;
- ▶ используемые рекомендации по лечению;
- ▶ доступность достоверной, независимой и полной информации о ЛС;
- ▶ влияние фармацевтических фирм, других коммерческих структур;
- ▶ желания пациента, его родственников.

В то же время одно из основных требований современной медицины — это соблюдение определенных стандартов лечения, что позволяет проводить наиболее эффективное, безопасное и экономически наименее затратное лечение на различных этапах оказания медицинской помощи.

С учетом этого требования выбор группы и конкретного ЛС основывается на следующих критериях: **эффективность, безопасность, приемлемость и стоимость.**

Существует огромное количество лекарств. Все лекарства с одинаковым механизмом действия и со сходной химической структурой относятся к одной группе. Так как активные субстанции в фармакологической группе имеют одинаковый механизм действия, их фармакологические эффекты достаточно близки. Таким образом, на первой ступени отбора врачу удобнее оценивать группы препаратов и только затем, выбрав наиболее подходящую группу, переходить к подбору конкретного препарата внутри группы, основываясь на тех же критериях: эффективность, безопасность, приемлемость и стоимость.

Эффективность. На этом этапе врач оценивает ЛС с точки зрения достижения поставленной цели лечения. Лекарства, не обладающие достаточной эффективностью, не стоит рассматривать; таким образом, эффективность — важнейший критерий выбора, который зависит от фармакодинамических свойств ЛС. Чтобы быть эффективным, ЛС должно достигать нужной концентрации в плазме крови или тканях (например, десне), а режим приема лекарства должен обеспечивать должную концентрацию препарата на должное время, то есть фармакокинетические параметры ЛС оказывают прямое влияние на эффективность лечения. Следует подчеркнуть, что врач не может влиять на фармакодинамику ЛС, но, определяя режим дозирования, форму ЛС и длительность лекарственной терапии, обеспечивает поддержание нужной концентрации препарата в плазме, тканях организма, тем самым обеспечивая эффективность и безопасность лечения.

Безопасность. На этом этапе из эффективных ЛС отбираются те, которые в наименьшей степени способны вызывать нежелательные действия, прежде всего токсические, которые напрямую связаны с механизмом действия и химической структурой ЛС. Некоторые пациенты относятся к группе риска, у них наиболее вероятны нежелательные действия лекарств и требуется коррекция вводимой дозы или замена обычно применяемого в подобных случаях препарата на лекарства резерва.

К группе повышенного риска относят пациентов в следующих случаях:

- ▶ беременность;
- ▶ лактация;

- ▶ дети;
- ▶ пожилые и старики;
- ▶ почечная недостаточность;
- ▶ печеночная недостаточность;
- ▶ сахарный диабет;
- ▶ осложненный аллергоанамнез;
- ▶ получающие другие лекарственные препараты.

Некоторые фармакологические эффекты ЛС следует учитывать у определенных профессиональных категорий пациентов (например, сонливость для водителей). Следует подумать не только о возможных взаимодействиях назначаемого препарата с уже принимаемыми пациентом лекарствами, но и о взаимодействии с едой и напитками, особенно алкогольными.

Приемлемость (удобство в применении). С точки зрения врача наиболее удобен в применении препарат, обладающий минимальным количеством противопоказаний; лекарственных и диетических взаимодействий; существующий в виде различных лекарственных форм и дозировок. Важное значение имеет знание врачом свойств данного лекарства и предшествующий опыт его применения. Как для врача, так и для пациента наиболее удобно использование препаратов, обладающих хорошей биодоступностью при приеме внутрь, пролонгированным эффектом, что позволяет использовать его один-два раза в сутки. Удобнее использовать препараты, не требующие особых условий хранения.

Стоимость лечения. Это один из важных факторов, влияющих на выбор лечения, независимо от того, оплачивается оно государством, страховой компанией или самим пациентом. Из двух ЛС с примерно равной эффективностью и безопасностью выбирается тот, который более дешев. Однако при этом учитывается не стоимость одной дозы или упаковки препарата, а стоимость курсовой дозы. В стоимость лечения входит также стоимость расходных материалов (шприцы, капельницы, перевязочные материалов т.п.), профессиональных медицинских услуг, средств, необходимых для совместного применения [растворители, эпинефрин (Адреналин[®])], ЛС, применявшихся для коррекции развившихся нежелательных эффектов. В стоимость лечения также входят затраты на лабораторные исследования, проводимые для контроля эффективности и безопасности проводимого лечения. В ряде случаев использование недорогого, но менее эффективного и/или безопасного ЛС ведет к удлинению сроков лечения, хронизации заболевания, удлинению сроков временной нетрудоспо-

способности или инвалидизации больного и в конечном итоге увеличению стоимости лечения.

Этап 4. *Выписывание рецепта* — в соответствии с существующими правилами выписывания рецептов.

Этап 5. *Информирование пациента.*

Пациенту надо предоставить информацию обо всех возможных методах лечения и помочь ему выбрать оптимальный вариант. Пациент должен знать, с какой целью назначается ЛС, какие изменения и как скоро произойдут в течение болезни после начала лечения, к чему приведет отказ от лечения и неправильный прием лекарства, какие нежелательные действия возможны, как можно предупредить их возникновение и что следует предпринимать, если они все же появятся. Врач должен объяснить, как следует принимать лекарство, хранить его, когда пациент должен явиться на повторный прием к врачу и какую информацию он должен приготовить для врача. После окончания инструктажа надо убедиться, все ли пациент понял, попросить повторить наиболее важную информацию. Следование этим весьма простым правилам способствует сотрудничеству врача и пациента и значительно повышает эффективность лечения.

Этап 6. *Наблюдение за лечением.*

При необходимости длительной медикаментозной терапии процесс лечения должен постоянно контролироваться врачом для оценки его эффективности и как можно более раннего выявления нежелательных действий ЛП. При отсутствии эффекта от лечения необходимо проверить правильность постановки диагноза, определения цели лечения. Необходимо проверить правильность выбора ЛС и режима его дозирования, а также насколько точно выполняет больной данные ему рекомендации по приему лекарства. Определив причины неудачи, вносят коррективы в лечение. При появлении нежелательных действий в зависимости от их выраженности возможны замены ЛС или назначение «терапии прикрытия» (при не угрожающих жизни симптомах и необходимости продолжения приема ЛС). При достижении желаемого эффекта прием ЛС прекращают или переходят на прием поддерживающих доз.

В заключение следует отметить, что рациональное применение ЛС требует от врача знаний о возможных положительных и отрицательных **клинических** аспектах использования лекарств. Именно это — лекарство в условиях клинической практики и составляет предмет клинической фармакологии — науки, изучающей взаимодействие лекарственных средств с организмом человека.

Приложение 13.1

Критерии выбора основных лекарственных средств (ВОЗ)

Приоритет должен принадлежать испытанным ЛС с доказанной эффективностью и безопасностью. Следует избегать дублирования лекарств и лекарственных форм. Выбор должен производиться из тех ЛС, которые прошли контролируемые клинические испытания или эпидемиологически изучены и соответствующие научные данные доступны для изучения, а также есть свидетельства их эффективности при обычном использовании в различных ситуациях. Новейшие препараты должны включаться в список, если они имеют очевидное преимущество над существующими.

Каждое ЛС должно отвечать соответствующим стандартам по качеству, включая, при необходимости, биологическую доступность и стабильность при соответствующих условиях хранения и использования.

Одним из важнейших критериев отбора является стоимость лечения, особенно соотношение стоимость/эффективность для лекарства или лекарственной формы. Когда имеются два и более лекарств, сходных по своему действию, преимущество принадлежит: (1) более тщательно испытанному, (2) препарату с наиболее благоприятными фармакокинетическими параметрами, (3) тому препарату, который выпускается местными, достойными доверия производителями.

Большинство лекарственных форм должно состоять из монокомпонентных соединений. Фиксированные комбинации субстанций приемлемы только в тех случаях, когда дозировка каждого ингредиента отвечает требованиям определенной группы населения и когда комбинация имеет доказанное преимущество над монокомпонентным препаратом, применяемым отдельно для лучшего терапевтического эффекта, безопасности, удобства в применении или стоимости

Приложение 13.2. Сравнительная эффективность, безопасность и удобства различных лекарственных форм

Лекарственная форма	Эффективность	Безопасность	Удобство
Для приема внутрь	Неполное всасывание и первичный метаболизм при прохождении через печень. Постепенный эффект	Медленное достижение максимальной концентрации в крови. Индивидуальные различия в биодоступности. Раздражающее действие на слизистую желудка	Не всегда возможно использование у детей младшего возраста и стариков

Окончание табл.

Лекарственная форма	Эффективность	Безопасность	Удобство
Сублингвальные формы	Быстрое действие, нет первичного метаболизма	Легко допустить превышение дозы. Местные нежелательные эффекты на слизистую полости рта	Аэрозоль сложно использовать у детей младшего возраста и стариков
Ректальные формы	Неполное всасывание. Нет первичного печеночного метаболизма, быстрое наступление эффекта	Местное раздражающее действие	При наличии желудочной диспепсии, нарушений глотания. Возможно у маленьких детей, стариков
Ингаляторы	Быстрое действие	Местное раздражающее действие, др. Местные нежелательные действия	Трудности применения у маленьких детей, стариков
Инъекции	Быстрое действие, нет первичного метаболизма, точная дозировка	Возможно превышение дозы. Инфекционные осложнения	Болезненность. Квалифицированный персонал. Выше стоимость
Местного действия	Достижение высокой концентрации в зоне аппликации	Меньше риск развития тяжелых нежелательных действий, но сохраняется возможность резорбции и системных нежелательных действий. Местное раздражающее действие	Некоторые формы неудобны в применении

Глава 14

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ФОРМУЛЯР

В условиях увеличения стоимости медицинской помощи одним из эффективных механизмов обеспечения доступности для пациента современной и недорогой терапии служит формулярная система, целью которой является оптимизация лечения в сочетании с контролем лекарственных расходов.

Формулярная система — это комплекс организационных мероприятий по отбору ЛС, которые покрывают потребности пациентов в наиболее эффективной и наименее затратной лекарственной терапии. По сути, эта система служит организационной основой реализации на практике достижений фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики.

Внедрение и использование формулярной системы позволяет:

- ▶ упростить процесс лекарственного обеспечения и сократить расходы на лекарства;
- ▶ повысить доступность качественных ЛС;
- ▶ повысить уровень знаний о лекарственных препаратах;
- ▶ оптимизировать фармакотерапию;
- ▶ создавать и обновлять стандарты лекарственной терапии в лечебном учреждении.

Компонентами формулярной системы являются: формулярный комитет, формулярный список и формулярный справочник, имеющие федеральный, региональный и локальный уровни. Структура формулярной системы представлена на рис. 14.1.

Формулярный комитет — рабочая группа специалистов, организующих и контролирующую работу формулярной системы. В задачи формулярного комитета входят анализ использования ЛС в лечебном учреждении, разработка и периодическое обновление формуляра в соответствии с современными рекомендациями, определение потребностей в программах повышения уровня профессиональных знаний и содействие в разработке информации в области лекарственной терапии.

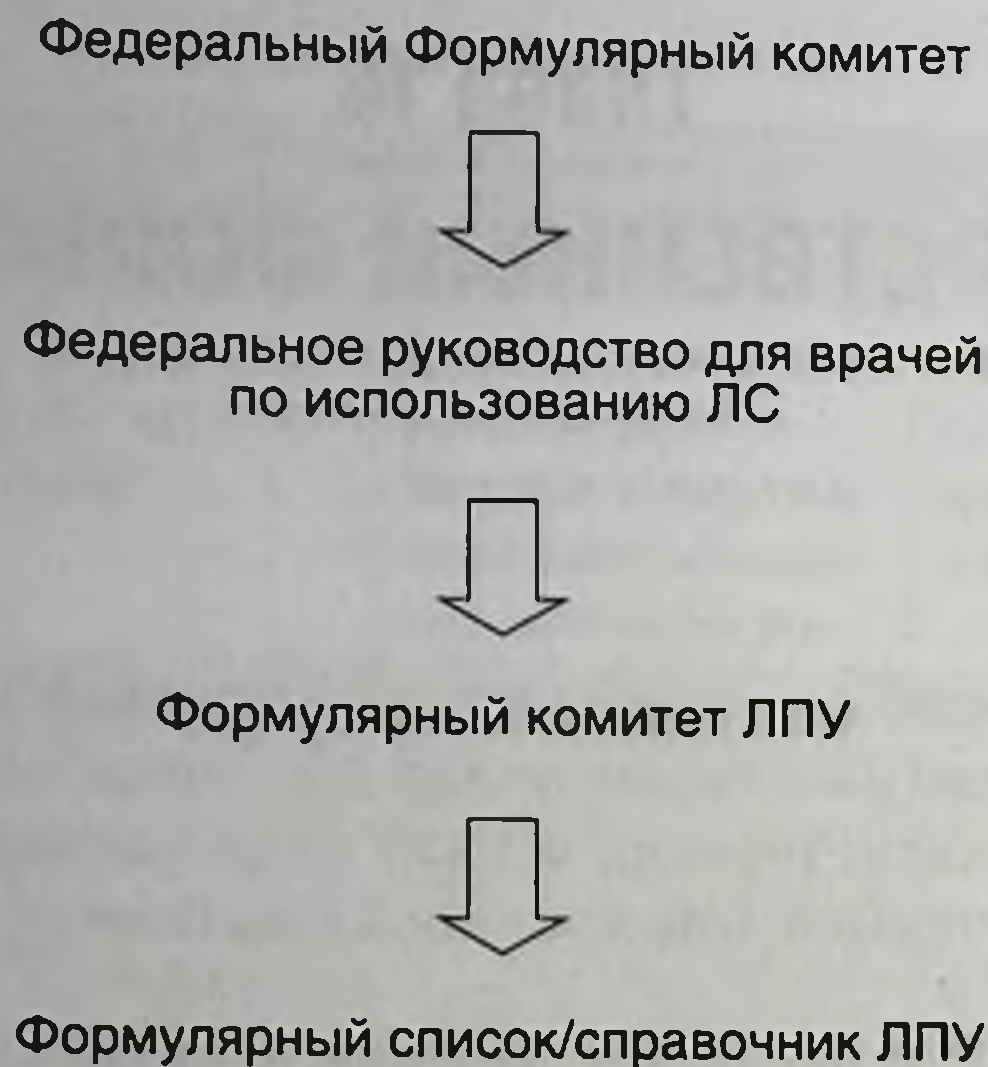


Рис. 14.1. Структура формулярной системы

Формулярный список — специально разработанный, периодически обновляемый список лекарственных средств для первоочередного назначения в конкретном лечебном учреждении.

Формулярный справочник — формулярный список, дополненный базовой информацией о перечисленных ЛС: показания, противопоказания, дозы, правила введения.

Разработка формуляра должна включать в себя анализ структуры заболеваемости, сбор доказательных данных о наиболее клинически и экономически эффективных и безопасных ЛС и схемах терапии, исследование уровня потребления и стоимости курсов лечения заболеваний.

Основой изучения существующей модели использования ЛС обычно служат два подхода: ABC- и VEN-анализ. В первом случае ЛС распределяются на три класса. Класс А составляет 10–20% препаратов, на которые расходуется 70–80% средств. Класс В составляют препараты со средним уровнем потребления. В класс С входит большинство лекарств с низкой частотой использования, которые в сумме выбирают не более 25% расходов.

При VEN-анализе также выделяются три группы лекарств. К первой относят жизненно важные средства (Vital) — лекарства, важные для спасения жизни, имеющие опасный для жизни синдром отмены или постоянно необходимые для поддержания жизни. Вторую группу составляют необходимые средства (Essential) — лекарства, эффективные

при лечении менее опасных, но серьезных заболеваний. Третью — второстепенные средства (Non-essential) — лекарства для лечения легких заболеваний, лекарства сомнительной эффективности, дорогостоящие лекарства с симптоматическими показаниями. Достоинствами методов VEN- и ABC-анализа являются простота, наглядность и невысокая стоимость.

При принятии решения о включении лекарств в формуляр, кроме финансовых возможностей, учитывают множество параметров, однако основными, влияющими на решение формулярного комитета являются эффективность и безопасность средств.

Наряду с перечисленными характеристиками учитываются удобство применения, синергизм с препаратами аналогичного класса, доступность различных лекарственных форм, стабильность после разведения. В связи с тем что одной из главных целей формуляра является оптимизация лечения, потенциальная клиническая эффективность лекарственных средств должна преобладать над остальными рассматриваемыми параметрами. Окончательный вывод должен основываться на данных клинических и фармакоэкономических исследований (см. выше) и практических руководств.

Формуляр лечебного учреждения, как правило, представляет собой список из 100–200 ЛС, одобренный формулярным комитетом и носящий ограничительный характер. Врач может назначать только включенные в формуляр лекарства. Формулярный комитет определяет процедуру заказа препаратов, не вошедших в формуляр. Эта процедура может быть как простой, например заполнение бланка заказа, так и сложной — требовать документального подтверждения неэффективности предшествующей терапии с помощью средств из формуляра.

После утверждения формуляра формулярный комитет продолжает проводить регулярные заседания, во время которых может пересматривать, заменять или добавлять ЛС в соответствии с вновь появляющейся информацией. Члены формулярного комитета разрабатывают рекомендации по рациональной фармакотерапии заболеваний (стандарты лечения), участвуют в сборе и предоставлении медико-фармацевтической информации и определяют потребность в образовательных программах повышения квалификации персонала лечебного учреждения по вопросам применения ЛС. Формулярная система предусматривает регулярное обновление стандартов лечения, разработку программ оценки применения лекарственных средств, осуществление мониторинга нежелательных эффектов лекарств и обновление формулярного списка, справочника. Перспективно использование электронных формуляр-

ных справочников, изменения в которые вносятся по мере поступления новой информации о лекарственных средствах или опубликования рекомендаций по лечению заболеваний. Электронный формуляр позволяет оперативно уточнять и пополнять содержание отдельных статей и разделов.

Формулярная система, обеспечивая наиболее рациональный клинически и экономически эффективный подход к выбору ЛС, облегчает работу практических врачей, способствует повышению качества лечения и уменьшению осложнений фармакотерапии, а также позволяет сократить срок пребывания пациента в стационаре и вероятность повторных госпитализаций.

Раздел II

**КЛИНИЧЕСКАЯ
ФАРМАКОЛОГИЯ
ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП
ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ**



НАЦИОНАЛНА
ОТДЕЛЕНИЕ
НА РЕПУБЛИКА
ПОЛИЦИЯ
СОСТАВ

Глава 15

СРЕДСТВА ДЛЯ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ

Под *наркозом (общей анестезией)* понимают искусственно вызванный глубокий сон (контролируемую и обратимую потерю чувствительности и сознания), при котором имеют место аналгезия, амнезия, подавление вегетативных рефлексов и релаксация скелетных мышц. *Общая анестезия (наркоз)* — это управляемая медикаментозная кома, многокомпонентная анестезия с временным отключением сознания, вегетативных рефлексов, болевой чувствительности и расслаблением скелетной мускулатуры. Во время анестезии используют наркозно-дыхательные аппараты. В зависимости от применяемых препаратов и режимов их дозирования степень выраженности перечисленных выше эффектов может быть разной, что используется в различных клинических ситуациях и определяется прежде всего объемом и длительностью планируемого хирургического вмешательства. Необходимая глубина наркоза контролируется по рефлексам, тону мышц, реакции сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Для оценки глубины и эффективности проводимого наркоза преимущественно руководствуются клиническими признаками исходя из реакций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, тону мышц и угнетения рефлексов, а также объективными методами, основанными на регистрации электроэнцефалограммы (ЭЭГ) или вызванных потенциалов. В клинической практике для оценки глубины наркоза наиболее широко применяется монитор на основе биспектрального анализа (BIS).

В современной анестезиологии наиболее часто используют комбинацию средств для наркоза с наркотическими анальгетиками, бензодиазепинами, нейролептиками, миорелаксантами, что позволяет обеспечить быстрое и плавное введение в наркоз, достаточно быстрое выведение из него, достижение адекватного обезболивания (иногда при сохраненном сознании) при минимально возможном риске развития нежелательных эффектов.

Средства для наркоза представлены химическими соединениями различных классов, однотипно воздействующими на различные нейроны, что проявляется их угнетением.

Показания к применению в стоматологии:

- ▶ общее обезболивание в условиях стационара (наиболее часто);
- ▶ дентофобия;
- ▶ повышенный рвотный рефлекс;
- ▶ панический страх;
- ▶ костно-пластические хирургические вмешательства;
- ▶ одновременное удаление нескольких зубов;
- ▶ удаление «зубов мудрости» при их сложном расположении;
- ▶ одновременная установка нескольких имплантатов;
- ▶ на амбулаторном этапе (не более чем у 1% пациентов) при невозможности проведения местного обезболивания, у детей, пациентов с непереносимостью всех местных анестетиков, при пороках развития ЦНС и психических заболеваниях, неотложных вмешательствах по поводу распространенных инфекционно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области.

Классификация. В зависимости от пути введения общие анестетики делятся на две группы: средства для ингаляционного наркоза и неингаляционного наркоза (табл. 15.1).

Таблица 15.1. Классификация общих анестетиков по пути введения

Ингаляционные	Неингаляционные
<p><i>Газообразные вещества</i> Динитрогена оксид (азота закись). <i>Галогенсодержащие препараты</i> Галотан (Наркотан*, Фторотан*). Изофлуран (Форан*). Энфлуран (Этран*). Севофлуран (Севоран*). Десфлуран (Супран*). Эфир диэтиловый (эфир для наркоза)*</p>	<p><i>Барбитураты</i> Тиопентал натрия (Тиопентал*). Гексобарбитал (Гексенал*). <i>Производные различных соединений</i> Кетамин (Калипсол*, Кетамин*). Пропофол (Диприван*, Пофол*)</p>

* Эфир диэтиловый сегодня представляет лишь исторический интерес, поскольку современные общие анестетики значительно безопаснее и лучше управляемы.

В настоящее время не существует исчерпывающей теории анестезии, описывающей последовательность событий от момента взаимодействия молекулы анестетика с его мишенью до развития клинической картины анестезии. Механизм действия общих анесте-

тиков до конца не изучен. Сила действия общих анестетиков коррелирует с их жирорастворимостью, в связи с чем становится важным аспект взаимодействия с гидрофобными мишенями. Также известно, что основу большинства клинических эффектов от применения общих анестетиков составляет их способность угнетать межнейронную передачу в ЦНС. Изменяя проницаемость ионных каналов, они повышают порог возбуждения клеток, подавляют спонтанную и стимулированную активность нейронов. Ингаляционные анестетики повышают порог возбудимости путем активации калиевых токов. Ряд неингаляционных средств для наркоза, в частности барбитураты, взаимодействуют с гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК)–бензодиазепин–барбитуровым рецепторным комплексом, потенцируя влияние ГАМК.

Основные терапевтические эффекты

Чувствительность разных нейронов к общим анестетикам различна и находится в прямой зависимости от дозы препарата. В низких концентрациях средства для наркоза действуют на клетки в дорсальных рогах спинного мозга, прерывая сенсорную, в том числе болевую, передачу по спиноталамическому тракту. В более высоких концентрациях средства для наркоза действуют на клетки ретикулярной формации, что ведет к подавлению ее активирующей функции и развитию хирургической стадии наркоза. Дальнейшее повышение концентрации анестетика сопровождается депрессией дыхательного и сосудодвигательного центров продолговатого мозга.

Традиционно выделяемые стадии наркоза — *аналгезия, возбуждение, хирургический наркоз и угнетение* (паралич) центров продолговатого мозга были описаны много лет назад при наблюдении действия первого вошедшего в клиническую практику общего анестетика — диэтилового эфира. При современных методах анестезии первая и вторая стадии часто клинически не проявляются. Надежными признаками наступления стадии хирургической анестезии служат угнетение роговичного рефлекса при сохранении равномерного по частоте и глубине дыхания.

Фармакокинетика

А. Ингаляционные анестетики.

Глубина наркоза находится в прямой зависимости от содержания ингаляционного анестетика в ткани мозга. В свою очередь, поступле-

ние препаратов в мозговую ткань и поддержание их концентрации на постоянном уровне зависит от парциального давления (напряжения) средства в крови. Парциальное же давление ингаляционного анестетика в артериальной крови определяется рядом факторов, среди которых можно выделить следующие.

- ▶ *Растворимость вещества в крови*, показателем чего служит коэффициент распределения кровь/газ, отражающий отношение концентраций препарата в крови и в газовой фазе в состоянии равновесия, то есть при равном парциальном давлении. Чем выше этот коэффициент (и тем соответственно лучше препарат растворяется в крови), тем больше его нужно для создания парциального давления, обеспечивающего достижение и поддержание нужной концентрации ингаляционного анестетика в ткани мозга. Другими словами, существует обратная связь между растворимостью препарата и его парциальным давлением в крови.
- ▶ *Концентрация препарата во вдыхаемом воздухе кислородно-воздушной смеси*. Увеличение содержания анестетика во вдыхаемом воздухе кислородно-воздушной смеси ведет к увеличению его поступления в кровь. Умеренно растворимые в крови анестетики (галотан, изофлуран, энфлуран) начинают действовать сравнительно медленно и для ускорения ввода в наркоз их используют в большей концентрации, чем для поддержания анестезии. Например, начальная концентрация галотана во вдыхаемой смеси составляет 3–4 об.%, а поддерживающая — 1–2 об.%.
▶ *Легочная вентиляция*. Парциальное давление ингаляционного анестетика в крови пропорционально вентиляции легких. Для плохо растворимых в крови веществ эта зависимость менее выражена, чем для хорошо и умеренно растворимых. Принудительная гипервентиляция повышает скорость развития анестезии, а угнетение дыхания, например наркотическими анальгетиками, замедляет наступление наркоза. Это особенно важно в амбулаторных условиях при отсутствии искусственной вентиляции.
- ▶ *Легочный кровоток*. Увеличение сердечного выброса и легочного кровотока снижает парциальное давление умеренно и хорошо растворимых анестетиков, мало влияя на содержание в крови плохо растворимых препаратов. Уменьшение легочного кровотока ведет к повышению парциального давления анестетиков в крови и ускорению индукции анестезии.
- ▶ *Артериовенозный градиент концентрации анестетика*. Захват анестетика тканями снижает его концентрацию в венозной крови

и увеличивает артериовенозный градиент. Чем он больше, тем больше времени требуется для достижения стабильной плазменной концентрации препарата. Ткани с высокой перфузией (мозг, сердце, печень, почки) в большей степени влияют на парциальное давление анестетика и время индукции анестезии. Плохо перфузируемые ткани (жировая ткань, мышцы, кожа) медленно аккумулируют анестетики и меньше влияют на скорость наступления наркоза. В зависимости от химических и физико-химических свойств ингаляционные анестетики обладают различным сродством к разным тканям, что описывается коэффициентом распределения ткань/кровь.

Введение концепции *минимальной альвеолярной концентрации* (МАК) как универсальной меры силы ингаляционных анестетиков в 1960-е годы сыграло огромную роль в развитии как прикладной анестезиологии, так и анестезиологической науки. Анестетическая сила ингаляционных агентов была установлена в классических работах Eger и его коллег, давших определение МАК ингаляционного анестетика при атмосферном давлении, необходимой для предотвращения двигательной реакции в ответ на болевой стимул у 50% пациентов. Поскольку альвеолярные концентрации ингаляционных анестетиков соответствуют их концентрациям в других органах после наступления равновесия, которое наиболее быстро достигается в органах с богатой перфузией, таких как мозг и сердце, МАК является аналогом плазменной EC50 (концентрация, эффективная в 50% случаев) для внутривенных анестетиков. В клиническом применении МАК обычно выражают в объемных процентах, которые могут значительно варьировать с температурой из-за изменений водорастворимости, тогда как эквивалентные молярные концентрации жидкой фазы не зависят от температуры. Концепция МАК — универсальный клинический стандарт в практике анестезиолога-реаниматолога.

Эффективность ингаляционного анестетика и ее зависимость от дозы можно оценить с помощью условной величины — МАК. Под МАК понимают концентрацию (процентное содержание анестетика в альвеолярной газовой смеси), при которой у половины пациентов достигается отсутствие реакции на воздействие повреждающего фактора. Чем слабее анестезирующее действие препарата, тем больше этот показатель. Например, даже дыхание чистым динитрогеном оксидом не позволяет добиться у половины пациентов отсутствия реакции на повреждение (то есть даже концентрация анестетика в дыхательной смеси, равная 100 об.%, оказывается для динитрогена оксида

меньше МАК). Введение данного критерия позволило количественно оценить действие ряда факторов на анестезию. МАК снижается с возрастом, при назначении наркотических анальгетиков, седативных, снотворных препаратов, а следовательно, в этих случаях доза ингаляционных анестетиков должна быть снижена. Основные фармакокинетические характеристики ингаляционных анестетиков представлены в табл. 15.2.

Таблица 15.2. Фармакокинетические характеристики ингаляционных анестетиков

Анестетик	Кoeffициент распределения кровь/газ	Кoeffициент распределения мозг/кровь*	МАК, об. %
Динитрогена оксид	0,47	1,1	>100**
Галотан	2,30	2,9	0,75
Изофлуран	1,40	2,6	1,40
Энфлуран	1,80	1,4	1,68

* Отношение содержания анестетика в ткани мозга и в крови (отражает сродство анестетика к мозговой ткани).

** Превышение МАК 100 об.%, чего реально быть не может, свидетельствует о том, что в применяемых концентрациях динитрогена оксид обладает очень слабой анестезирующей активностью.

После прекращения подачи ингаляционного анестетика с вдыхаемой смесью его концентрация в мозге прогрессивно снижается, и пациент выходит из наркоза. На скорость выхода влияют те же факторы, что и на индукцию и поддержание анестезии. Ингаляционные анестетики, плохо растворимые в крови, выводятся из организма быстрее, чем хорошо растворимые. Чем дольше длилась анестезия, тем медленнее снижается парциальное давление препарата за счет фракции анестетика, аккумулированной в тканях, и тем дольше пациент выходит из наркоза.

Основная часть ингаляционного анестетика выводится через легкие с выдыхаемым воздухом, но и ферментные системы печени также принимают участие в их данном метаболизме. Например, до 15–20% галотана метаболизируется в печени с образованием трифторуксусной кислоты, ионов брома и хлора. В условиях гипоксии возможно образование свободного радикала хлортрифторэтила, который обладает гепатотоксическим действием. До 2–3% энфлурана также подвергается печеночному метаболизму с образованием небольших количеств дифторметоксифторуксусной кислоты и ионов фтора. Метаболиты выводятся почками. Динитрогена оксид в организме человека не метаболизируется.

Б. Неингаляционные анестетики.

Быстрое наступление эффекта неингаляционных средств для наркоза обусловлено их липофильностью (тиопентал натрия, кетамин) либо быстрым приобретением в плазме липофильных свойств [гексобарбитал (Гексенал*)]. Растворяясь в жирах, они легко проникают через ГЭБ и создают высокие концентрации в ЦНС. Их быстрое перераспределение в другие, хуже кровоснабжаемые ткани определяет кратковременность эффекта. Большинство неингаляционных анестетиков мало связываются с плазменными белками, кроме тиопентала натрия, у которого этот эффект достигает 75%. Последнее требует быстрого введения начальной дозы, чтобы достичь высокой концентрации свободной фракции препарата и быстрой индукции наркоза.

Все препараты этой группы метаболизируются печенью, а метаболиты выводятся почками. Медленный метаболизм тиопентала натрия и его способность к депонированию в жировой ткани и мышцах обуславливают легкость развития кумуляции, что сопровождается длительной анестезией, развитием нежелательных эффектов и является серьезным осложнением послеоперационного периода. Водорастворимый фенол пропофол при повторных инъекциях или продолжительной инфузии не кумулирует.

Нежелательные действия

Побочные эффекты

А. Ингаляционные анестетики.

Все ингаляционные анестетики в большей или меньшей степени обладают системными эффектами, которые наименее выражены у динитрогена оксида. Однако при определенных клинических ситуациях возможно развитие кардиодепрессивного и некоторых других нежелательных действий этого анестетика.

Анестетики, к примеру, понижают артериальное давление (АД) за счет кардиодепрессивных свойств либо уменьшения общего периферического сопротивления сосудов. Изофлуран вызывает уменьшение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) (кардиодепрессивный эффект у него выражен в меньшей степени). Снижение сократимости миокарда пропорционально дозе анестетика. Стимулирующее действие операции, гиперкапния уменьшают кардиодепрессивное действие этих препаратов. Ингаляционные анестетики вызывают дозозависимое снижение сократимости левого и правого

желудочка, левого предсердия, диастолической функции левого желудочка. Отрицательные инотропные эффекты ингаляционных анестетиков связаны с нарушением внутриклеточного баланса кальция в кардиомиоцитах. Ингаляционные анестетики по-разному влияют на нормальный и скомпрометированный миокард, в разной степени изменяя показатели постнагрузки левого желудочка. Системные гемодинамические эффекты ингаляционных анестетиков сложны и складываются из миокардиальных эффектов, прямого воздействия на артериальную и венозную сосудистую сеть и нарушений активности вегетативной нервной системы. Ингаляционные анестетики в различной степени повышают чувствительность миокарда к аритмогенным эффектам эпинефрина и в зависимости от концентрации последнего, степени и локализации повреждения внутри проводящих путей могут предотвратить либо способствовать развитию предсердных или желудочковых аритмий при ишемии либо инфаркте миокарда.

Галотан вызывает брадикардию, у энфлурана этот эффект менее выражен, а на фоне применения изофлурана развивается тахикардия (табл. 15.3).

Наименее активно влияющий на сердечно-сосудистую систему динитрогена оксид вызывает симпатическую стимуляцию, которая может уменьшить кардиодепрессивное действие других анестетиков. Так, сочетание галотана и динитрогена оксида вызывает меньшую миокардиальную депрессию, чем анестезия только галотаном.

Галотан сенсibiliзирует миокард к действию катехоламинов, что может проявляться желудочковыми аритмиями, особенно у больных с ИБС, при сочетанном применении с симпатомиметиками или при исходном повышении уровня катехоламинов, например у пациентов с феохромоцитомой.

Ингаляционные анестетики понижают сопротивление сосудов мозга и увеличивают мозговой кровоток и внутричерепное давление. Например, десфлуран уменьшает потребность мозга в кислороде — при обусловленной десфлураном артериальной гипотензии (среднее значение АД 60 мм рт.ст.) мозговой кровоток поддерживается на уровне, достаточном для обеспечения аэробного метаболизма. Этот эффект наиболее выражен у галотана и наименее — у динитрогена оксида.

В отличие от динитрогена оксида, другие ингаляционные анестетики снижают объем дыхания и повышают его частоту, в результате чего уменьшается легочная вентиляция и возрастает парциальное давление

Таблица 15.3. Нежелательные эффекты ингаляционных анестетиков — летучих жидкостей

Эффекты	Галотан	Энфлуран	Изофлуран
Сердечно-сосудистая система:			
↓ сердечного выброса	+	+	
↓ ОПСС			+
↑ мозгового кровотока	+	+	+
брадикардия	+		
тахикардия			+
↓ сократимости миокарда	+	+	+
↑ давления в правом предсердии	+	+	+
ЦНС:			
признаки судорожной активности на ЭЭГ		В больших концентрациях	
Дыхательная система:			
↑ частоты дыхания	+	+	+
↓ дыхательного объема	+	+	+
бронхоспазм		+	
↓ мукоцилиарного транспорта	+	+	+
раздражающее действие на дыхательные пути		+	+
кратковременное прекращение дыхания		+	
ларингоспазм		+	+
Почки:			
↑ сопротивления почечных сосудов	+	+	+
↓ почечного кровотока	+	+	+
↓ скорости гломерулярной фильтрации	+	+	+
Печень:			
↓ печеночного кровотока	+	+	+

углекислого газа. Этот эффект наиболее выражен у изофлурана и энфлурана. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) нивелирует отрицательное действие ингаляционных анестетиков на дыхание. При длительном наркозе в дыхательных путях накапливается слизь, что потенцирует возможный риск развития ателектазов и пневмонии. Энфлуран и изофлуран раздражают дыхательные пути, что в первом случае

может вызвать кратковременное прекращение дыхания с замедлением индукции наркоза, а во втором — ларингоспазм.

Ингаляционные анестетики негативно влияют на печеночный и почечный кровоток, способны вызвать ряд универсальных синдромов, являющихся грозным осложнением их применения.

Злокачественная гипертермия. Редко наблюдаемый генетически обусловленный гиперметаболический синдром (катаболизм в мышцах), проявляющийся гипертермией, мышечной ригидностью, которая возникает, несмотря на применение миорелаксантов, а также тахикардией, артериальной гипертензией, ацидозом, гиперкалиемией, миоглобинурией, олигурией. Лечение включает в себя немедленное прекращение подачи анестетика (смену препарата, наркозного аппарата и скорейшее завершение операции) и симптоматическую терапию (борьбу с гипертермией, ацидозом, электролитными нарушениями и т.п.). Специфическим средством борьбы служит блокатор высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулума — дантролен[®], который в настоящее время в нашей стране не зарегистрирован, что вынуждает ограничиваться применением симптоматических средств.

Гепатотоксичность. Осложнения со стороны печени отмечаются в одном из 35 000—40 000 случаев анестезии галотаном, а частота острого некроза печени составляет один случай на 250 000—300 000 галотановых наркозов. Однако исследования, анализировавшие большой клинический материал, в частности в рамках программы «Национальное исследование галотана в США», не показали более частого поражения печени при использовании галотана по сравнению с другими ингаляционными анестетиками. Вероятно, гепатотоксическое действие имеет место у пациентов с генетическим дефектом мембраны гепатоцитов, делающим их чувствительными к повреждающему действию галотана.

Факторы риска развития гепатотоксического действия:

- ▶ заболевания печени в анамнезе;
- ▶ лихорадка, желтуха, транзиторное повышение активности печеночных ферментов, наблюдавшиеся при предшествующей анестезии с использованием галотана;
- ▶ повторное применение галотана менее чем через 3 мес после предыдущего использования.

Нефротоксичность. Неорганический фтор, высвобождающийся при биотрансформации фторсодержащих анестетиков, при достижении концентрации 50 мкмоль/л и более может вызывать повреждение почек

с развитием острой почечной недостаточности. Несмотря на то что нефротоксическое действие описано только после метоксифлуранового наркоза, пациенты с заболеванием почек в анамнезе относятся к группе риска для всех фторобразующих анестетиков.

Гематотоксичность. При длительном воздействии динитрогена оксида в условиях недостаточной вентиляции описано развитие мегалобластной анемии, в частности у работников операционных (окисление динитрогеном оксидом кобальта в молекуле цианокобаламина).

Б. Неингаляционные анестетики.

Диспептический синдром. Синдром послеоперационных тошноты и рвоты (ПОТР) в виде тошноты, реже — рвоты может развиваться при применении любого неингаляционного средства для наркоза (реже всех тошноту и рвоту вызывает пропофол). Акт рвоты сопровождается активацией сердечно-сосудистой системы в виде развития синдрома гипердинамии: повышения минутного объема сердца, частоты сердечных сокращений (ЧСС), АД, что в ряде случаев неблагоприятно отражается на течении ближайшего послеоперационного периода. Кроме того, при нарушенных рефлексах в дыхательных путях, что часто встречается при поражениях структур задней черепной ямки, ПОТР может послужить причиной легочной аспирации. Развиваясь в период пробуждения, ПОТР часто сочетается с головной болью.

Угнетение дыхательного и вазомоторного центров, вплоть до апноэ и коллапса, наиболее характерно для передозировки неингаляционных анестетиков. Тем не менее и в терапевтических дозах барбитураты угнетают дыхательный и сосудодвигательный центры, способствуют снижению ударного и минутного объемов сердца и АД, а пропофол понижает ОПСС, ЧСС, сердечный выброс и АД, может вызвать брадикардию и кратковременное апноэ.

Местнораздражающее действие с развитием повреждения тканей в месте инъекции, флебита, тромбоза, тромбофлебита наиболее характерно для тиопентала натрия и пропофола.

Бронхоспастический синдром может развиваться во время или после проведения наркоза тиопенталом натрия, пропофолом.

Аллергические реакции, вплоть до анафилаксии, наиболее характерны для гексобарбитала, пропофола.

Барбитураты и пропофол вызывают возбуждение блуждающего нерва.

При применении кетамина отмечается повышение симпатической активности, что проявляется возрастанием уровня адреналина и нора-

дреналина в плазме крови, увеличением ЧСС, сердечного выброса и некоторым повышением АД. Возможны *спазм жевательной мускулатуры, саливация*. Могут возникать непроизвольные мышечные подергивания. Кетамин повышает потребность мозга в кислороде и мозговой кровоток, поэтому его не применяют у пациентов с повышенным внутричерепным давлением. После применения кетамина возможны нарушение ориентации, галлюцинации, ночные кошмары, в более отдаленном периоде — депрессии. Премедикация бензодиазепинами уменьшает выраженность этих эффектов.

В дозах, превышающих рекомендуемые, пропофол способен подавлять синтез гормонов коры надпочечников.

На фоне применения тиопентала натрия возможны ларингоспазм, обильная секреция слизи; снижаются печеночный кровоток и гломерулярная фильтрация.

Лекарственные взаимодействия

Несмотря на однотипный механизм действия и близкие фармакодинамические эффекты, общие анестетики по-разному взаимодействуют с отдельными лекарствами. При этом взаимодействие может развиваться как во время наркоза, так и при выходе из него.

А. Ингаляционные анестетики (табл. 15.4).

Б. Неингаляционные анестетики.

Тиопентал натрия. При совместном применении с другими анестетиками, антидепрессантами, противосудорожными, седативными, снотворными препаратами, опиоидными анальгетиками усиливается седативное, кардиодепрессивное, гипотензивное действие и повышается риск угнетения дыхания. При комбинации с гипотензивными препаратами возрастает риск развития гипотензии.

Гексобарбитал. При одновременном применении с другими средствами, угнетающими ЦНС (как и у прочих барбитуратов), возможна значительная суммация депрессивного влияния на ЦНС.

Кетамин. Усиливает миорелаксацию, вызванную тубокурарином и дитилином. У пациентов, получающих йод-содержащие препараты и гормоны щитовидной железы, возрастает риск развития артериальной гипертензии и тахикардии.

Пропофол. Препараты, уменьшающие ЧСС, усиливают риск развития выраженной брадикардии, опиоидные анальгетики — риск развития апноэ. Фармацевтически несовместим с инфузионными растворами других ЛС.

Таблица 15.4. Лекарственные взаимодействия ингаляционных анестетиков

Анестетик	Препарат	Эффект
Галотан	Трициклические антидепрессанты	Риск аритмий
	Сердечные гликозиды	Риск брадикардии
	Аминогликозиды, линкомицин	Усиление нервно-мышечной блокады (опасность апноэ)
	Теофиллин, адрено- и симпатомиметики, включая анорексики	Риск аритмий
Изофлуран	Дигидропиридиновые антагонисты кальция	Риск артериальной гипотензии
Энфлуран	Изониазид	Риск нефротоксичности
Галотан, изофлуран, возможно, севофлуран, десфлуран, энфлуран	Трициклические антидепрессанты, ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, верапамил	Риск артериальной гипотензии
	Анксиолитики, нейролептики	Риск артериальной гипотензии. Усиление депрессорного влияния на ЦНС
	Ванкомицин	Повышенный риск реакций гиперчувствительности
	Окситоцин	Ослабление эффекта окситоцина. Риск артериальной гипотензии и аритмий
Изофлуран и энфлуран	Изониазид	Усиление гепатотоксичности
Изофлуран, энфлуран	Недеполяризующие миорелаксанты	Усиление действия миорелаксантов
Галотан, энфлуран	Верапамил	Риск АВ-блокады

Клинические особенности применения анестетиков

А. Ингаляционные анестетики.

Кроме способности вызывать наркоз, общие анестетики обладают еще некоторыми свойствами, которые могут использоваться в терапевтических целях. Так, галотан вызывает бронходилатацию, что используют при угрожающем жизни приступе бронхиальной астмы. Галотан,

изофлуран, энфлуран вызывают расслабление мускулатуры матки, тогда как дигидрогена оксид не влияет на ее тонус.

Однако чаще дополнительные свойства анестетиков служат противопоказаниями к их применению (табл. 15.5).

Таблица 15.5. Противопоказания к применению ингаляционных анестетиков

Анестетик	Противопоказание
Все	Индивидуальная непереносимость препарата в анамнезе
Галотан	Нарушение функции печени. Злокачественная гипертермия в анамнезе. Феохромоцитома, тиреотоксикоз, гиперкатехоламинемия. Миастения. Внутричерепная гипертензия. Порфирия
Энфлуран	Судорожный синдром в анамнезе. Порфирия
Динитрогена оксид	Гипоксия, заболевания нервной системы, хронический алкоголизм, состояние алкогольного опьянения

С особой осторожностью следует применять ингаляционные анестетики у пациентов следующих групп риска:

- ▶ возраст старше 60 лет;
- ▶ заболевания печени и почек;
- ▶ порфирия;
- ▶ эпилепсия или судорожные припадки в анамнезе;
- ▶ нарушения ритма и проводимости;
- ▶ застойная сердечная недостаточность;
- ▶ гиповолемия;
- ▶ черепно-мозговая травма, внутричерепные опухоли, повышение внутричерепного давления;
- ▶ хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), эмфизема легких;
- ▶ применение препаратов, с которыми взаимодействуют общие анестетики;
- ▶ факторы риска гепатотоксического действия (см. выше);
- ▶ дефицит витамина В₁₂ (при применении динитрогена оксида).

Применение при беременности. У беременных, подвергавшихся оперативному вмешательству и анестезии по поводу сопутствующего заболевания, повышен риск прерывания беременности, однако неясно, что

служит этому причиной — само заболевание, операция, анестезия или же сочетание всех факторов.

В I триместре и в период родов противопоказан галотан. На протяжении всей беременности противопоказан энфлуран. Изофлуран нельзя использовать при абортах (угроза усиления кровотечений).

В III триместре применение ингаляционных анестетиков может вызвать угнетение дыхания у новорожденного. Динитрогена оксид ингибирует V_{12} -зависимые ферменты, участвующие в синтезе ДНК, и у беременных назначается с осторожностью.

Применение при лактации. Энфлуран противопоказан при кормлении грудью. Галотан проникает в материнское молоко, однако прямых указаний на то, что при лактации его применять нельзя, не имеется.

Применение у детей динитрогена оксида, галотана, энфлурана, изофлурана, севофлурана, десфлурана допустимо лишь при тщательном мониторинговании частоты и глубины дыхания, пульса, АД, рефлексов, контроле капнографии и МАК.

Б. Неингаляционные анестетики.

При внутривенном введении средств для наркоза анестезия развивается очень быстро и носит кратковременный характер. Именно поэтому неингаляционные анестетики используются при кратковременных манипуляциях, в качестве средств для вводного наркоза или в комбинации с ингаляционными анестетиками при более длительных вмешательствах.

Некоторые из этих препаратов, например барбитураты, пропофол, вызывают глубокий сон, угнетая сознание, но не обладают собственно анальгетическим эффектом. Барбитураты вызывают отчетливую миорелаксацию. У них, особенно у тиопентала натрия, имеется выраженная противосудорожная активность и способность понижать метаболизм в клетках головного мозга, потребление ими глюкозы и кислорода (табл. 15.6).

Таблица 15.6. Противопоказания к применению неингаляционных анестетиков

Анестетик	Противопоказания
Все	Индивидуальная непереносимость
Тиопентал натрия	Обструкция дыхательных путей. Воспаление ротоглотки с отеком (флегмона дна полости рта, окологлоточного пространства), шеи. Интоксикация этанолом. Злокачественная гипертензия. Лактация. Порфирия

Окончание табл. 15.6

Анестетик	Противопоказания
Гексобарбитал	Печеночная и почечная недостаточность. Сепсис и лихорадочный синдром. Воспалительные заболевания носоглотки. Дыхательная недостаточность. Сердечная недостаточность. Кишечная непроходимость. Кесарево сечение (асфиксия плода)
Кетамин	Заболевания и состояния, сопровождающиеся повышением внутричерепного давления (в том числе мозговой инсульт в анамнезе). Эпилепсия, преэклампсия, эклампсия, судорожная готовность и судорожные припадки в анамнезе. Хронический алкоголизм. Артериальная гипертензия. Тяжелая сердечная недостаточность. Стенокардия или инфаркт миокарда в последние 6 мес. Выраженная почечная недостаточность. Операции на гортани и глотке
Пропофол	Возраст до 3 лет. Беременность, лактация

С особой осторожностью и в меньших дозах кетамин и барбитураты применяют у пациентов групп риска (табл. 15.7).

Таблица 15.7. Факторы риска развития нежелательных действий

Анестетик	Фактор риска
Тиопентал натрия	Печеночная и почечная недостаточность. Артериальная гипотензия. Сердечная недостаточность. Артериальная гипотензия, коллапс, гиповолемия. Бронхообструктивные заболевания. Болезнь Аддисона. Сахарный диабет. Микседема. Миастения. Анемия. Пожилые и ослабленные больные. Лихорадочный синдром. Воспалительные заболевания носоглотки.

Окончание табл. 15.7

Анестетик	Фактор риска
	Хронический алкоголизм. Ожирение. Кахексия. Гипопротеинемия (наряду со снижением дозы следует использовать более медленную инфузию препарата). Прием препаратов, с которыми тиопентал натрия (Тиопентал*) вступает во взаимодействие. Беременность, детский возраст
Гексобарбитал	Заболевания сердечно-сосудистой системы. Детский возраст. Ослабленные больные
Кетамин	Нарушение функции почек. Сердечная недостаточность
Пропофол	Пожилой и старческий возраст. Заболевания сердечно-сосудистой системы. Гиповолемия. Эпилепсия. Заболевания органов дыхания. Нарушение функции печени и почек. Нарушения липидного обмена

Другие неингаляционные анестетики, такие как кетамин, вызывают соматическую аналгезию при неполном угнетении сознания, но не обладают достаточной висцеральной аналгетической активностью. Соматическая аналгезия, вызываемая кетамином, развивается на фоне состояния, напоминающего нейрорептаналгезию. При этом отсутствует миорелаксирующий эффект, отмечается невыраженное расслабление мускулатуры бронхов. В фазе наркоза сохраняются рефлексы с глотки и гортанный (клинически очень важно сохранение рвотного и кашлевого рефлексов).

На фоне применения пропофола снижаются мозговой кровоток и метаболизм, внутричерепное и внутриглазное давление. Препарат обладает определенным противорвотным действием, вследствие чего рвота и тошнота при его использовании развиваются редко. Пробуждение после анестезии наступает быстрее и с меньшими неприятными явлениями, чем при применении барбитуратов.

Особенности клинического применения у различных категорий пациентов

Применение при беременности

Тиопентал натрия требует особой осторожности при беременности.

Несмотря на то что гексобарбитал проникает через плацентарный барьер, при беременности он противопоказан только при кесаревом сечении (угроза асфиксии плода).

Пропофол противопоказан в акушерской практике (проникает через плацентарный барьер и способен вызвать неонатальную депрессию); можно использовать в I триместре беременности при проведении медицинского аборта.

Любой неингаляционный анестетик может вести к угнетению дыхания у новорожденного.

Применение при лактации

Тиопентал натрия и пропофол противопоказаны при лактации.

Хотя информация об отрицательном влиянии кетамина на вскармливаемого ребенка отсутствует, рекомендуют избегать его назначения в период кормления грудью.

Применение у детей

Тиопентал натрия требует особой осторожности при применении у детей.

Гексобарбитал у детей применяют только в виде 1% раствора.

Пропофол противопоказан детям до 3 лет, не рекомендуется применять его в качестве седативного средства у детей при проведении ИВЛ.

Препараты

А. Ингаляционные анестетики.

Динитрогена оксид (Азота закись[^]) оказывает выраженное анальгетическое и слабое анестезирующее действие, имеет высокую МАК. Применяется в смеси с кислородом. Недостатком анестезии динитрогена оксидом являются невозможность достижения глубокого сна, наличие стадии возбуждения, отсутствие расслабления жевательных мышц. В дозах, не вызывающих анестезию, используется при кратковременных, малотравматичных вмешательствах. Применяется в комбинации с другими ингаляционными анестетиками для быстрого ввода в наркоз. Обладает высоким профилем безопасно-

сти, но у больных с ИБС и гиповолемией может оказывать кардиодепрессивное действие. Может потенцировать угнетение дыхания, вызванное опиоидами.

Выпускается в сжиженном (сжатом) виде под давлением 50 атм (металлические баллоны с надписью «N₂O для медицинского применения» по 10 л).

Галотан (Наркотан*, Фторотан*) — фторированный углеводород, редко вызывающий послеоперационную тошноту и рвоту. Угнетает секрецию слюнных желез, вызывает релаксацию жевательной мускулатуры, что создает благоприятные условия для работы хирурга-стоматолога в полости рта. Обладает выраженным анестезирующим действием, в низких концентрациях оказывает слабый анальгетический эффект. При гиперкапнии, взаимодействии с симпатомиметиками, некоторыми другими ЛП особенно высок риск возникновения аритмий. Несмотря на способность галотана вызывать гиповентиляцию, его используют у больных бронхиальной астмой, так как он оказывает бронходилатирующий эффект, не раздражая слизистую дыхательных путей. При его применении существует риск развития поражения печени и почек.

Выпускается в виде раствора для ингаляций и ингаляционной анестезии (флаконы и флаконы-капельницы темного стекла) по 50 и 250 мл.

Энфлуран (Этран*) — фторированный эфир. Его наркотическая активность в 2 раза ниже, чем у галотана. Оказывает сходное с галотаном действие на сердечно-сосудистую и дыхательную системы. При его применении существует риск развития судорог, особенно при гиперкапнии. Риск развития поражения печени меньше, чем у галотана, возможно поражение почек. Потенцирует действие недеполяризующих мышечных релаксантов.

Выпускается в виде жидкости для ингаляционной анестезии (флаконы темного стекла) по 125 и 250 мл.

Изофлуран (Форан*) — фторированный эфир, пространственный изомер энфлурана. По степени выраженности наркотического эффекта занимает промежуточное положение между галотаном и энфлураном. Его действие быстро развивается и быстро прекращается. Он в меньшей степени метаболизируется в организме, что снижает риск развития токсических эффектов, поэтому препарат рекомендуется к применению у больных с нарушением функции печени и почек. Препарат мало влияет на сократимость миокарда и уровень АД, но на фоне приема β-адреноблокаторов возможны гипотензив-

ные реакции. Изофлуран обладает противосудорожным действием, уменьшает чувствительность мозга к ишемии и миокарда к катехоламинам.

Изофлуран может быть использован для проведения общей анестезии, но в отсутствии севофлурана и десфлурана!

Выпускается в виде жидкости для ингаляционной анестезии (флаконы темного стекла) по 100 мл.

Севофлуран (Севоран[®]) зарегистрирован в России в 2005 г., относится к III поколению ингаляционных анестетиков и является единственным фторированным летучим средством для наркоза, не метаболизирующимся до трифторуксусной кислоты. Концентрация ионов фтора зависит от длительности наркоза, концентрации введенного севофлурана и состава смеси для наркоза. Барбитураты не вызывают дефторирование севофлурана. Севофлуран (Севоран[®]) обладает минимальным раздражающим действием на дыхательные пути, дает возможность осуществлять быстрое введение в наркоз и выход из него. Обеспечивая высокую управляемость наркозом, севофлуран (Севоран[®]) не оказывает выраженного влияния на системную гемодинамику и дыхание, отсутствует влияние на чувствительность миокарда к катехоламинам (что играет важную роль в предупреждении развития аритмий), обладает кардио- и нейропротекторным действием. При минимальном риске токсического действия на почки и печень севофлуран (Севоран[®]) обладает невысоким уровнем и степенью выраженности побочных эффектов.

Выпускается в виде жидкости для ингаляционной анестезии (флаконы темного стекла) по 250 мл.

Десфлуран (Супран[®]) — высокофторированный метилэтиловый эфир, современный ингаляционный анестетик, последний из зарегистрированных в России. МАК десфлурана 6,0 об.%. Анестетическая сила десфлурана в 4 раза ниже, чем у других галоген-содержащих анестетиков, но главное отличие от изофлурана и севофлурана — наиболее короткий период пробуждения. Десфлуран не рекомендуется для вводной анестезии из-за раздражающего действия на дыхательные пути. Высокое давление насыщенного пара требует специального испарителя с термокомпенсацией.

Выпускается в виде жидкости для ингаляционной анестезии (флаконы темного стекла либо алюминиевые флаконы) по 240 мл.

Б. Ненгаляционные анестетики.

Тиопентал натрия (Тиопентал[®], Тиопентал-натрия[®], тиопентал натрия, лиофилизированный для инъекций) — анестетик из группы

барбитуратов, не обладает анальгетическим действием. Для анестезии используются 1–2,5% растворы, приготовленные непосредственно перед наркозом. Раствор имеет щелочную реакцию и при введении в артерию вызывает спазм, а при его попадании в околосоудистую ткань развивается некроз.

Применяется в основном в стационаре и крайне редко в условиях поликлиники из-за малой терапевтической широты, способности к кумуляции, сложности дозирования, высокого риска развития нежелательных эффектов.

Тиопентал натрия снижает как мозговой кровоток, так и церебральный метаболизм, но последний эффект выражен сильнее, что обеспечивает его церебропротективное действие при гипоксии. Отсутствие повышения мозгового кровотока делает применение тиопентала натрия предпочтительным у больных с внутричерепной гипертензией.

Дозу препарата подбирают индивидуально с учетом массы тела, эффекта премедикации, сопутствующих заболеваний. Максимальная доза для взрослых 1,0 г. У детей тиопентал натрия применяют внутривенно капельно, начиная с первых недель жизни, при этом в зависимости от возраста доза колеблется от 2 до 7 мг/кг массы тела.

Выпускается в виде лиофилизата, лиофилизированного порошка и порошка для приготовления раствора для инъекций (флаконы) по 0,5 и 1 г.

Гексобарбитал (Гексенал^а) — производное барбитуровой кислоты; оказывает снотворное и миорелаксирующее действие; после однократного внутривенного введения состояние наркоза сохраняется до получаса. Применяется для вводного наркоза и для проведения общей анестезии при кратковременных (не более 15–20 мин) операциях; при острых психозах (в том числе алкогольных). Вводится в виде 1–2% (до 2,5–5%) раствора. Высшая суточная доза 1 г.

Выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного введения и массы пенообразной для приготовления инъекционного раствора (флаконы) по 1 г.

Кетамин (Калипсол^а, Кетамин^а) — близок по структуре к галлюциногенам и вызывает так называемую «диссоциированную или разобщающую» анестезию, характеризующуюся кататонией, амнезией и анальгезией. Вводится внутривенно и внутримышечно. При внутривенном введении анестезия развивается через 30–60 с и длится 5–15 мин, при внутримышечном — через 2–4 мин и длится от 12 до 25–40 мин.

Кетамин — единственный неингаляционный анестетик, повышающий симпатическую активность. После внутривенного введения максимальная симпатическая стимуляция наблюдается через 2–4 мин и сохраняется 10–20 мин.

Начальная доза внутримышечно составляет 4–8 мг/кг, поддерживающая — 3 мг/кг. При внутривенном введении начальная доза составляет 2–3 мг/кг, поддерживающая — 1 мг/кг болюсно или в виде инфузии 2 мг/кг в час.

Выпускается в виде 5% раствора для инъекций (ампулы, флаконы темного стекла) 2, 5 и 10 мл.

Пропофол (Диприван^а, Пофол^а, Рекофол^а) — используется в виде эмульсии, вводимой внутривенно. Как и барбитураты, не обладает анальгезирующим действием. Эффект быстро развивается (через 30–60 мин) и быстро заканчивается (после однократного введения сознание восстанавливается через 4 мин), благодаря чему препарат широко применяется в амбулаторной практике.

Используется для вводной анестезии, поддерживающей анестезии, для седации при проведении ИВЛ (кроме детей), хирургических и диагностических процедур.

Для вводной анестезии у большинства больных до 55 лет средняя доза составляет 1,5–2,5 мг/кг, старше 55 лет — 1–1,5 мг/кг. Для поддержания анестезии либо проводят постоянную инфузию со средней скоростью 4–12 мг/кг в час, либо повторно болюсно вводят по 25–50 мг.

Контрольные вопросы

1. Кетамин вызывает:

- А. Повышение АД, сердечного индекса.
- Б. Гипертонус.
- В. Галлюцинации.
- Г. Брадикардию.
- Д. Снижение мозгового кровотока.

2. Минимальная альвеолярная концентрация анестетика снижается:

- А. В пожилом возрасте.
- Б. При гипотермии.
- В. При введении опиоидов.
- Г. У детей.
- Д. При введении кофеина.

3. Севофлуран:

- А. Снижает мышечный тонус и позволяет провести интубацию у детей без применения миорелаксантов.
- Б. Продукты биотрансформации обладают нефротоксичностью.
- В. При взаимодействии с нейронной известью образует нефротоксичный метаболит — олефин.
- Г. Не влияет на мозговой кровоток и внутричерепное давление.

4. Внутривенные вводные анестетики:

- А. Должны быть водорастворимы.
- Б. Принимаются преимущественно ретикулоактивирующей системой.
- В. Пересекают плацентарный барьер.
- Г. Снижают скорость аксональной передачи в миелинизированных волокнах.
- Д. Не вызывают специфических для препарата изменений на ЭЭГ.

5. Диприван* (пропофол):

- А. Уменьшает рефлекс верхних дыхательных путей.
- Б. В основном выводится неизменным с мочой.
- В. Увеличивает мозговой кровоток.
- Г. Запускает злокачественную гипертермию.
- Д. Усиливает нервно-мышечную блокаду.

6. Анестезирующие вещества, которые могут уменьшить вентиляторный ответ на гипоксемию, включают следующие, кроме:

- А. Энфлюрана.
- Б. Галотана (Фторотана*).
- В. Морфина.
- Г. Тиопентала натрия.
- Д. Кетамина.

7. Абсолютным противопоказанием к барбитуратам является:

- А. Феохромоцитомы.
- Б. Острая кровопотеря, шок.
- В. Беременность.
- Г. Порфирия.
- Д. Заболевания печени.

8. Минимальная альвеолярная концентрация испаримого анестетика:

- А. Ниже у детей, чем у взрослых.
- Б. Равна артериальной концентрации препарата.
- В. Не зависит от жировой растворимости.
- Г. Уменьшена при беременности.
- Д. Увеличена при гипотермии.

9. Среди следующих утверждений о барбитуратах выберите **неправильное**:

- А. Они впервые использованы клинически в 1941 г.
- Б. Они легко откладываются в жировых тканях.
- В. Длительно действующие вещества выделяются неизмененными с мочой.
- Г. Их распределение в теле зависит от рН крови.
- Д. Короткодействующие лекарства метаболизируются в печени.

Глава 16

СРЕДСТВА ДЛЯ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ

Под *местной анестезией* понимается обезболивание без исключения сознания больного. Воздействие при этом осуществляется на периферические механизмы восприятия болевого раздражения и на проведение болевого импульса. При инфильтрационной и аппликационной (поверхностной, терминальной) анестезии воздействуют на периферические рецепторы, при проводниковой блокируют проведение болевого импульса по нервному стволу.

Местные анестетики — лекарственные препараты, обратимо блокирующие генерацию и проведение болевого импульса по нервным волокнам.

В стоматологической практике местное обезболивание осуществляется путем аппликаций или инъекций. Для местного анестетика должны быть характерны следующие свойства:

- способность обеспечивать эффективное обезболивание;
- короткий латентный период (быстрое развитие обезболивающего эффекта);
- достаточная продолжительность обезболивающего эффекта, соответствующая длительности вмешательства;
- отсутствие раздражающего и повреждающего действия на нервные элементы и окружающие ткани;
- отсутствие системной токсичности;
- отсутствие местного вазодилатирующего эффекта;
- растворимость в воде;
- стабильность при хранении и стерилизации.

Сразу необходимо подчеркнуть, что сегодня нет ни одного препарата, который бы полностью удовлетворял этим требованиям.

Показания к применению в стоматологии

- ▶ Любое вмешательство в полости рта и на лице, сопровождающееся болью (аппликационная, инфильтративная и проводниковая анестезия).
- ▶ Обезболивание твердых тканей зуба, слизистых оболочек, раневых поверхностей (в виде аппликаций).

Химические свойства. Местные анестетики являются слабыми основаниями, растворимыми в жирах и плохо растворимыми в воде. Для клинического применения они выпускаются в виде кислых (солянокислых) солей, что повышает их растворимость и стабильность растворов. В тканях соли диссоциируют с образованием фармакологически активного катиона, а в результате гидролиза образуется свободное основание; таким образом, в средах организма местные анестетики существуют в виде неионизированного основания и в виде катиона. Ионизированные формы более активно связываются с рецепторами, расположенными на внутренней поверхности мембраны нервной клетки, тогда как неионизированные формы значительно легче проникают через клеточную оболочку. Соотношение этих форм зависит от константы диссоциации местного анестетика, рН раствора и величины рН в месте инъекции. В кислой среде, например при воспалении, диссоциация замедлена. Этим объясняется значительное снижение активности препаратов в воспаленных тканях.

Классификация. По химической структуре местные анестетики делятся на две группы, различающиеся по фармакокинетическим характеристикам: группу сложных эфиров парааминобензойной кислоты (ПАБК) и группу амидов (табл. 16.1). По клиническому применению их делят на четыре группы:

- 1) для терминальной (поверхностной) анестезии: кокаин, бензокаин, тетракаин, лидокаин, тримекаин, бумекаин (Пиромекаин[®]);
- 2) для проводниковой анестезии: прокаин, лидокаин и тримекаин;
- 3) для инфильтрационной анестезии: прокаин, лидокаин и тримекаин;
- 4) для спинномозговой анестезии: мепивакаин, бупивакаин, прокаин, лидокаин.

Таблица 16.1. Классификация местных анестетиков по химической структуре

Сложные эфиры ПАБК	Амиды
Кокаин*. Прокаин (Новокаин* [•]). Тетракаин (Дикаин* [•]). Бензокаин (Анестезин* [•])	Лидокаин (Ксилокаин* [•]). Тримекаин (Тримекаин* [•]). Мепивакаин (Мепивастезин* [•]). Бупивакаин (Маркаин* [•]). Бумекаин (Пиромекаин [®]). Артикаин (Ультракаин* [•])

* Первый в истории местный анестетик. В связи с высокой токсичностью сегодня практически не применяется.

Механизм действия. Местные анестетики вызывают обратимую утрату чувствительности тканей (в первую очередь болевой, затем — вкусовой, температурной и тактильной) на ограниченном участке тела. Проникая в липопротеидный слой, они блокируют плазматическую мембрану нервного волокна или рецептора, снижая ее проницаемость для ионов, которые осуществляют генерацию возбуждения и проведение нервных импульсов. Они повышают порог возбуждения, удлиняют рефрактерный период, снижают скорость возникновения и амплитуду потенциалов действия, нарушают проведение импульса по нерву.

Поскольку местные анестетики более активно действуют на открытые или инактивированные каналы, они прежде всего влияют на чувствительные (болевые) нервные волокна, имеющие более высокие частоту и длительность деполяризации. Двигательные волокна, имеющие большой диаметр, сравнительно устойчивы к действию данных препаратов, поэтому снятие чувствительности не сопровождается параличом мышц.

Повышение содержания внеклеточного кальция частично блокирует действие местных анестетиков, тогда как повышение уровня внеклеточного калия усиливает их эффект, стимулируя инактивацию натриевых каналов.

В условиях воспаления, сопровождающегося локальным и тканевым ацидозом, эффект местных анестетиков снижается, так как затруднен гидролиз соли и освобождение анестетика-основания, особенно прокаина (Новокаина^а), имеющего большую константу диссоциации — 8,9. Кроме того, наличие при воспалении гиперемии и повышенной проницаемости сосудов ускоряет всасывание анестетиков с места введения.

Основные терапевтические эффекты

Влияние на чувствительные и двигательные функции. Болевая чувствительность подавляется первой, что объясняется более выраженным действием местных анестетиков на тонкие нервные волокна, имеющие более высокую частоту импульсации и сравнительно более длительный потенциал действия. С увеличением концентрации блокируются и другие виды чувствительности, а потом и двигательные функции. Миелинизированные волокна, идущие от тактильных рецепторов, устойчивы к действию местных анестетиков, этим объясняется сохранение тактильной чувствительности и ощущение давления на ткани во время операции, несмотря на адекватное обезболивание. При проведении спинной анестезии указанная последовательность блокады функций

меняется: двигательная блокада наступает раньше, чем чувствительная, поскольку в крупных нервах двигательные волокна расположены по периферии и первыми контактируют с введенным в окружающие ткани препаратом.

Релаксация гладкой и поперечнополосатой мускулатуры при использовании высоких доз местных анестетиков развивается в связи со снижением концентрации внутриклеточного кальция. Восстановление сократимости происходит в течение 30 сут.

Слабая нервно-мышечная блокада, вызываемая местными анестетиками, клинического значения не имеет.

Небольшим *вазодилатирующим эффектом* обладают практически все местные анестетики (уже в терапевтических дозах). Этот эффект ослабляет местную анестезию. Исключение составляет кокаин, оказывающий вазоспастическое действие.

Антибактериальная активность тетракаина, прокаина и лидокаина, доказанная *in vitro*, имеет клиническое значение лишь при взятии материала для бактериологических исследований, при которых возможно получение ложноотрицательных результатов.

Влияние на дыхательную систему. Местные анестетики не угнетают дыхание, но потенцируют депрессорный эффект наркотических анальгетиков и средств для наркоза. При попадании местных анестетиков на слизистую дыхательных путей угнетаются ларингеальный и кашлевой рефлекс, что создает условия для аспирации содержимого глотки. При этом расслабляется гладкая мускулатура бронхов и усиливается бронхиальная секреция.

Антиаритмическое действие развивается в результате блокады «быстрых» натриевых каналов проводящей системы сердца. Процессы образования и проведения импульса в клетках миокарда протекают так же, как и в нервах, поэтому местные анестетики оказывают сходное действие и на кардиомиоциты. Некоторые из них, например лидокаин в концентрациях, ниже требуемых для анестезии, обладают противоритмическим действием, но все они в высоких концентрациях, достижимых при анестезии, могут спровоцировать развитие аритмий.

Фармакокинетика

Абсорбция. Степень всасывания местных анестетиков с СОПР зависит от вида препарата и его концентрации. Хорошо абсорбирующиеся средства (бензокаин, тетракаин, лидокаин) применяются для поверхностной анестезии. При аппликации на СОПР или раневую поверхность они быстро всасываются и достигают в плазме крови концентраций,

близких к наблюдающимся при инъекционной анестезии. Аппликация препаратов на области с богатым кровообращением приводит к очень быстрой абсорбции и достижению более высокого уровня препарата в крови, чем их инъекция в зоны с менее активным кровообращением. После инъекции максимальная концентрация в крови обычно достигается через 10–25 мин. Увеличение скорости абсорбции наблюдается также из зоны воспаления, что приводит к развитию системных реакций. Именно поэтому местные анестетики не рекомендуется вводить в зону воспаления.

Существует зависимость эффективности местных анестетиков от их структуры: чем меньше молекула, тем быстрее она взаимодействует с натриевыми каналами. Эффект также находится в прямой зависимости от способности местных анестетиков растворяться в жирах при сохранении достаточной гидрофильности для обеспечения диффузии к месту действия. Более липофильные бупивакаин, тетракаин действуют сильнее и дольше, чем прокаин, лидокаин.

Среди факторов, влияющих на постинъекционную абсорбцию, наиболее клинически значимыми являются:

- ▶ физико-химические свойства лекарственного вещества;
- ▶ связывание лекарства с тканями;
- ▶ доза препарата;
- ▶ место введения;
- ▶ состояние кровообращения в зоне введения;
- ▶ наличие воспаления в зоне введения;
- ▶ использование вазоконстриктора.

Для снижения абсорбции местных анестетиков используют вазоконстрикторы — эпинефрин (Адреналин^А), норэпинефрин (Норадреналин^А), вазопрессин, уменьшающие кровоток в зоне введения препарата. Это особенно значимо для препаратов среднего и короткого действия (прокаина, лидокаина). Снижение локального кровотока и абсорбции увеличивает концентрацию, а следовательно, эффект местного анестетика в зоне лечебного воздействия, и уменьшает общие нежелательные эффекты благодаря понижению его концентрации в крови. Сочетание снижения местной абсорбции и повышение захвата местного анестетика нервом приводит к продлению его действия на 50%. По данным табл. 16.2 можно судить о влиянии вазоконстриктора на длительность действия анестетиков. При использовании жирорастворимых местных анестетиков длительного действия (бупивакаина) эффект вазоконстриктора выражен значительно меньше, возможно потому что молекулы этих препаратов обладают прочными связями с тканями.

Таблица 16.2. Влияние вазоконстриктора на длительность действия некоторых местных анестетиков

Препараты	Длительность анестезии, мин	
	без вазоконстриктора	с вазоконстриктором
Прокаин	15–30	30–40
Лидокаин	30–60	120–130
Мепивакаин	45–90	120–360
Артикаин	60	180
Бупивакаин	120–240	180–240

В стоматологии используются различные концентрации эpineфрина — от 1/25 000 до 1/300 000; наиболее часто применяемые разведения — 1/50 000–1/80 000–1/100 000. Общая доза эpineфрина не должна превышать 0,2–0,25 мг (а норэpineфрина — 0,25–0,34 мг). При сопутствующей патологии, увеличивающей вероятность развития осложнений, рекомендуются минимальные концентрации эpineфрина — 1/200 000.

При использовании вазоконстриктора возможно развитие его нежелательных действий:

- ▶ снижение концентрации калия в плазме, что у пациентов с исходной гипокалиемией, получающих петлевые диуретики, может оказать аритмогенное действие;
- ▶ беспокойство, тремор, похолодание конечностей, тахикардия, артериальная гипертензия, головная боль;
- ▶ при высоких дозах или внутрисосудистом введении — сердечные аритмии, отек легких, судороги, кровоизлияния в мозг; существует опасность развития ишемии тканей и ишемических некрозов.

Использование вазоконстрикторов противопоказано:

- ▶ при декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний;
- ▶ перенесенном за последние 6 мес инфаркте миокарда;
- ▶ артериальной гипертензии тяжелой степени;
- ▶ сахарном диабете;
- ▶ гипертиреозе;
- ▶ судорожном синдроме в анамнезе;
- ▶ терапии антидепрессантами, ГК, блокаторами β-адренорецепторов.

Связь с белками плазмы у амидных препаратов составляет 55–95%. Например, бупивакаин связывается до 95% и обладает длительным эф-

фектом, в то время как прокаин связывается лишь на 6% и действует кратковременно. Повышение содержания белков в плазме крови у онкологических больных при хирургических вмешательствах, травме, инфаркте миокарда, курении, уремии снижает риск развития нежелательных эффектов местных анестетиков. Гипопротеинемия, например при заболеваниях печени, у новорожденных повышает риск развития системных нежелательных эффектов.

Распределение. Так как местные анестетики из группы эфиров имеют короткий период полувыведения, их распределение в тканях организма мало изучено.

Амиды распределяются в организме в две фазы:

- 1) фаза быстрого распределения с накоплением в хорошо перфузируемых тканях (головной мозг, сердце, почки, печень);
- 2) фаза медленного распределения с поступлением в мышцы, жировую ткань.

Бупивакаин прочно связывается со структурами клеточных мембран, обеспечивая сильный и длительный анестезирующий эффект, но повышая риск кардиотоксичности и развития аритмий.

Метаболизм и элиминация. Эфиры гидролизуются в крови псевдохолинэстеразой и имеют короткий период полувыведения (прокаин — менее 1 мин).

Амиды гидролизуются микросомальными ферментами печени. Именно поэтому у пациентов с нарушенной функцией печени (болезни печени, замедление печеночного кровотока) их биотрансформация замедляется. Например, период полувыведения лидокаина при поражениях печени возрастает с 1,8 до 6 ч и более.

Превращаясь в организме в более гидрофильные метаболиты, чем исходные вещества, местные анестетики выводятся с мочой.

Нежелательные эффекты

А. Системные.

Системные нежелательные эффекты, за исключением аллергических реакций, являются следствием высокой плазменной концентрации при абсолютной или относительной передозировке, в частности при внутрисосудистом введении. Использование местных анестетиков при внутрисосудистом введении. Использование местных анестетиков в рекомендуемых дозах (см. ниже) относительно безопасно. Наибольшая угроза развития нежелательных эффектов наблюдается в течение первых 30 мин после инъекции, когда достигается максимальная плазменная концентрация.

Со стороны *нервной системы* могут отмечаться сонливость, головокружение, нарушения зрения и слуха, двигательное беспокойство, нистагм, мышечная дрожь, тонико-клонические судороги, угнетение ЦНС, вплоть до коматозного состояния, остановки дыхания и смерти.

Гиперкапния и ацидоз повышают риск развития судорог. При необходимости использования больших доз возможно предупреждение судорог при помощи премедикации бензодиазепинами, например диазепамом в дозе 0,1–0,2 мг/кг парентерально. Судороги, вызванные местными анестетиками, можно купировать малыми дозами короткодействующих барбитуратов, например тиопенталом натрия (Тиопенталом^а) в дозе 1–2 мг/кг или диазепамом — 0,1 мг/кг внутривенно. В особо тяжелых случаях пациентам проводят ИВЛ с применением миорелаксантов короткого действия.

Психогенные реакции, которые возникают при инъекционном введении анестетика, могут проявляться повышенной возбудимостью пациента или развитием обморока (см. главу 30).

Нежелательные эффекты местных анестетиков в отношении *сердца* обусловлены как прямым влиянием на мембраны кардиомиоцитов, так и воздействием на вегетативные нервные волокна; возникают нарушения сердечного ритма и проводимости, снижение сократительной функции миокарда и гипотензия. Наибольшей кардиотоксичностью обладает бупивакаин. Факторами риска являются гипоксемия, гиперкапния, ацидоз, анемия, гипопропротеинемия, гиповолемия, заболевания почек, печени.

Система крови. При повышенной абсорбции бензокаина у детей и его передозировке возможно развитие метгемоглобинемии, проявляющейся цианозом и шоколадным цветом крови, нарушениями дыхания, головокружением. Лечение заключается в введении метиленового синего или аскорбиновой кислоты.

Аллергические реакции чаще вызывают препараты из группы эфиров, так как в процессе их метаболизма образуются дериваты парааминобензойной кислоты (ПАБК), ассоциирующейся с развитием гиперчувствительности. При этом наблюдается перекрестная аллергия между различными средствами из группы эфиров, а также другими производными ПАБК. Амиды вызывают аллергические реакции реже, но у значительного числа людей, особенно больных бронхиальной астмой, выявляется аллергия на бисульфит, добавляемый к местному анестетику с вазоконстриктором в карпулах. У больных, страдающих аллергией, также не следует использовать карпулы и ампулы, содержащие в ка-

честве стабилизатора метилпарабен, напоминающий по химической структуре ПАБК.

Б. Местные эффекты.

Периферическая нейротоксичность. Большие дозы местных анестетиков при аппликации оказывают токсическое действие на нерв.

Местные осложнения, возникающие в результате *травмы, связанной с введением* и продвижением иглы сквозь ткани в месте инъекции или вводимым в данную область раствором местного анестетика, можно предотвратить медленным введением анестетика:

- ▶ содержимое одной карпулы (1,8 или 2,2 мл) вводится в течение 1 мин;
- ▶ растворы местного анестетика с вазоконстриктором имеют более кислый рН (примерно 3,5) по сравнению с «чистыми» препаратами, поэтому введение нескольких капель «чистого» препарата перед введением местного анестетика с вазоконстриктором обеспечивает пациенту больший комфорт.

Парестезии обычно связаны с самим вмешательством и очень редко вызываются местными анестетиками — чаще это бывает при использовании концентрированных растворов.

Инфекционные осложнения могут быть сведены до минимума применением одноразовых игл и шприцев, карпулированных препаратов. Они могут быть связаны с введением местного анестетика в инфицированную зону и «проталкиванием» зараженного материала под давлением в ранее неинфицированную область.

Ишемия, некроз и повреждение мягких тканей иногда развиваются после введения местного анестетика с вазоконстриктором в ткани нёба (сильная и длительная ишемия тканей, ведущая к развитию некроза и стерильного абсцесса).

Повреждение мягких тканей, связанное с прикусыванием пациентом языка или губы, может иметь место при применении препарата длительного действия и чаще бывает у детей и психически неполноценных больных. Следует выбирать средства с длительностью действия, соответствующей проводимому вмешательству, а родителей или сопровождающих предупреждать о возможности самоповреждения и необходимости избегать приема пищи, горячих напитков и прикусывания губ и языка до тех пор, пока не пройдет онемение.

Отдельные местные анестетики различаются как по анестезирующей активности, так и по выраженности и частоте нежелательных эффектов. Сравнить их по этим характеристикам можно, приняв анестезирующую активность и токсичность прокаина за единицу (табл. 16.3).

Таблица 16.3. Сравнение анестезирующей активности и токсичности местных анестетиков

Препарат	Активность	
	анестезирующая	токсическая
Прокаин	1	1
Тримекаин	3	1,5
Лидокаин	4	2
Мепивакаин	4	2
Артикаин	5	1,5
Бупивакаин	6	7

От плазменной концентрации зависит не только частота развития нежелательных эффектов, но и их характер.

Лекарственные взаимодействия

Применение местных анестетиков у пациентов, получающих β -адреноблокаторы [пропранолол (Анаприлин[®]), соталол], антиаритмические препараты (амиодарон), ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства, повышает риск развития нежелательных эффектов. Риск аритмий возрастает при комбинированном применении бупивакаина (возможно, и других местных анестетиков) с галотаном.

Растворы местных анестетиков, содержащие вазоконстрикторы, нельзя применять у пациентов, получающих β -адреноблокаторы, нейролептики дроперидол, галоперидол, хлорпромазин и другие фенотиазины.

Клинически значимые лекарственные взаимодействия отдельных местных анестетиков приведены в табл. 16.4.

Таблица 16.4. Клинически значимые лекарственные взаимодействия местных анестетиков

Анестетик	Препарат	Эффект
Прокаин	Средства для наркоза, снотворные, седативные препараты, наркотические анальгетики и транквилизаторы	При внутрисосудистом введении усиливает угнетающее действие на ЦНС
	Сульфаниламиды	Снижение противомикробной активности

Окончание табл. 16.4

Анестетик	Препарат	Эффект
Тетракаин	Контакт со щелочами (на инструментах и шприцах)	Образует нерастворимое основание
	Сульфаниламиды	Снижение противомикробной активности
Бензокаин	Ненаркотические анальгетики и антихолинэстеразные препараты	Усиление действия
	Сульфаниламиды	Снижение противомикробной активности
Лидокаин	Циметидин и пропранолол	Снижение печеночного клиренса
	Барбитураты, фенитоин, рифампицин	Увеличивают биотрансформацию в печени
	Аймалин, фенитоин, верапамил, хинидин, амиодарон	Усиление отрицательного инотропного эффекта
	β -Адреноблокаторы	Увеличение риска брадикардии
	Прокаинамид (Новокаинамид [*])	Возбуждение ЦНС, галлюцинации
	Гексобарбитал (Гексенал [*]) или тиопентал натрия	Угнетение дыхания
	Ингибиторы MAO	Вероятное усиление местноанестезирующего действия
	Полимиксин В	Угнетение нервно-мышечной передачи
	Снотворные и седативные	Усиление угнетения ЦНС
Тримекаин	Клинически значимые взаимодействия касаются только вазоконстрикторов (см. выше)	
Мепивакаин	β -Адреноблокаторы, антагонисты кальция, другие противоаритмические средства	Усиление угнетающего действия на проводимость и сократимость миокарда
Бупивакаин	Ингибиторы MAO, трициклические антидепрессанты	Артериальная гипотензия
	Окситоцин, эрготамин	Устойчивая артериальная гипертензия
	Галотан	Увеличение риска аритмий
Артикаин	Трициклические антидепрессанты, ингибиторы MAO	Усиливают гипертензивное действие

Клинические особенности применения местных анестетиков

Универсальным противопоказанием для всех местных анестетиков служит индивидуальная непереносимость препарата или аллергия к средствам, имеющим с данным средством перекрестные реакции (что имеет особое значение для эфиров ПАБК). Остальные противопоказания индивидуальны для каждого препарата.

Противопоказания к применению отдельных местных анестетиков приведены в табл. 16.5.

Кроме характеристик самого местного анестетика (его эффективности, фармакокинетических характеристик — абсорбции, экскреции, нежелательных эффектов и т.д.), на безопасность анестезии влияет ряд факторов, связанных с пациентом. Перед проведением местной анестезии у больного необходимо собрать анамнез, выяснить наличие сопутствующих заболеваний, вредных привычек, базисную лекарственную терапию, которую он, возможно, получает. Необходимо узнать, применялась ли ранее местная анестезия, были ли какие-либо осложнения при этом. Врач-стоматолог должен знать полный терапевтический диагноз пациента, включая стадию заболевания, имеющиеся осложнения и степень их компенсации, симптомы возможного обострения, дату последнего визита пациента к лечащему врачу (терапевту, кардиологу, врачу общей практики и т.п.). Перед началом анестезии необходимо измерить частоту пульса, АД, частоту дыхания. Собранный таким образом информация может содержать сведения о наличии факторов риска.

Факторы, влияющие на безопасность местной анестезии

- ▶ Возраст (дети, пациенты пожилого и старческого возраста).
- ▶ Масса тела (избыточная масса тела).
- ▶ Физиологическое состояние (включая беременность, лактацию).
- ▶ Сопутствующие заболевания (эпилепсия, нарушения сердечной проводимости, брадикардия, застойная сердечная недостаточность, стенокардия, инфаркт миокарда давностью менее 6 мес, порфирия, анемия, нарушения функции печени и почек, хроническая дыхательная недостаточность, бронхиальная астма, гипертиреоз, сахарный диабет).
- ▶ Клиническое состояние в момент оказания стоматологической помощи.
- ▶ Базисная медикаментозная терапия.
- ▶ Аллергоанамнез, лекарственная непереносимость.
- ▶ Васкуляризация, воспаление в зоне воздействия.

Таблица 16.5. Противопоказания к применению отдельных местных анестетиков

Препараты	Противопоказания
Прокаин	Детский возраст (до 14 лет); экстренные операции, сопровождающиеся острой кровопотерей; выраженные фиброзные изменения в тканях (для анестезии методом ползучего инфильтрата)
Тетракаин	Детский возраст (до 10 лет), тяжелые соматические заболевания. С осторожностью — снижение активности холинэстеразы в плазме, аритмии, АВ-блокада, шок, беременность, период лактации
Бензокаин	С осторожностью — детский возраст (до 2 лет), период лактации
Лидокаин	Метгемоглобинемия, тяжелые кровотечения, инфекционное поражение в месте предполагаемой анестезии, септицемия, артериальная гипотензия, шок, синдром слабости синусового узла (СССУ), АВ-блокада II–III степени, выраженная брадикардия, артериальная гипотензия, кардиогенный шок, сердечная недостаточность II–III степени, нарушения внутрижелудочковой проводимости, тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность, тяжелая миастения, эпилептиформные судороги (в том числе в анамнезе). Суправентрикулярные аритмии. Беременность, период лактации (только по строгим показаниям), детский возраст (до 12 лет)
Тримекаин	СССУ, выраженная синусовая брадикардия, АВ-блокада, кардиогенный шок. С осторожностью — печеночная недостаточность, почечная недостаточность, сердечная недостаточность
Мепивакаин	Тяжелые заболевания печени, порфирия, тяжелая миастения. С осторожностью — беременность, пожилой возраст, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет
Бупивакаин	Тиреотоксикоз, сердечная недостаточность, артериальная гипотензия, кардиогенный или гиповолемический шок, печеночная недостаточность, детский возраст (до 12 лет). Не применяется для внутривенной регионарной анестезии. С осторожностью — беременность, период лактации
Артикаин	Мегалобластная B_{12} -дефицитная анемия, пароксизмальная тахикардия, мерцательная тахиаритмия, закрытоугольная глаукома, заболевания ЦНС, хроническая гипоксия, бронхиальная астма. С осторожностью роженицам с преэклампсией, кровотечениями в III триместре беременности

Самым надежным способом предупреждения осложнений анестезии служит соблюдение режима дозирования с недопущением превышения предельно допустимых доз (табл. 16.6).

Если объем стоматологического вмешательства требует применения местного анестетика в дозе более 50% максимально допустимой, то необходимо обеспечить возможность оказания пациенту при необходи-

Таблица 16.6. Максимально допустимые дозы местных анестетиков

Анестетик	Доза, мг/кг	
	без вазоконстриктора	с вазоконстриктором
Прокаин	7	14
Лидокаин	4,5	7
Мепивакаин	4,5	6,5
Бупивакаин	1,3	2
Артикаин	5	7 — взрослые (5 — дети)

мости реанимационного пособия, включающего свободный доступ для внутривенных инъекций, ингаляцию кислорода, вспомогательную или искусственную вентиляцию легких.

Для предотвращения внутрисосудистого введения местного анестетика рекомендуется проводить аспирационные пробы до и во время каждого введения, не превышать объемы растворов, рекомендуемые для данного вида стоматологического вмешательства.

Прием пищи разрешается только после восстановления чувствительности.

Местная анестезия при беременности. Использование местных анестетиков у беременных, особенно в больших дозах, способно неблагоприятно сказаться на состоянии плода. Наиболее безопасен артикаин, применение которого возможно в течение всего периода беременности. Кардиотоксичность бупивакаина у беременных выражена в наибольшей степени, вследствие чего у них он не применяется.

Местная анестезия при лактации. Местные анестетики проникают в грудное молоко в малых количествах. Артикаин считается наиболее безопасным местным анестетиком у кормящих женщин.

Местная анестезия у детей. Перед проведением местной анестезии у ребенка врач-стоматолог должен собрать подробный анамнез и получить согласие родителей на планируемое лечение. Важно разъяснить ребенку понятным для его возраста языком, что будет делать врач и для чего это нужно.

У детей младшего возраста место укола обезболивают при помощи поверхностной анестезии. Для проведения анестезии используют тонкие и короткие иглы. Дозу анестетика рассчитывают в зависимости от массы тела. Препарат при введении должен быть комнатной температуры, раствор вводят медленно.

Местная анестезия у пациентов пожилого и старческого возраста. У пациентов этой группы часто имеются возрастные изменения: снижение функции почек и печени, гипопроотеинемия, снижение массы тела. Это может привести к относительной передозировке местного анестетика и развитию нежелательных эффектов. У данной категории пациентов дозу препарата рекомендуется снижать примерно на треть.

Местная анестезия при выраженном нарушении функции печени, почек: доза местного анестетика также должна быть снижена и необходим тщательный контроль развития возможных нежелательных действий.

Препараты

Прокаин (Новокаин^а). Обладает быстрым, коротким действием. Самый часто применяемый местный анестетик. Он обладает большой терапевтической широтой действия. При его использовании отмечается высокая частота развития аллергических реакций. Именно поэтому врач-стоматолог перед введением прокаина обязательно должен выяснить у пациента его аллергологический статус.

Выпускается в виде 1–2% раствора для проводниковой и 0,25–0,5% раствора для инфильтрационной анестезии в ампулах по 1; 2; 2,5; 5 и 10 мл и флаконах для кровезаменителей по 200 и 400 мл.

Тетракаин (Дикаин^а). Значительно превосходит по активности и токсичности кокаин. В связи с высокой токсичностью используется только для поверхностной анестезии.

Высшая разовая доза для взрослых — 0,09 г.

Выпускается в виде порошка по 0,5 и 1 кг в банках темного стекла.

Бензокаин (Анестезин^а, Дентиспрей^а). Плохо растворим в воде, используется только для поверхностной анестезии. Эффект развивается медленно, слабый, но длительный. Плохо всасывается, в связи с чем относительно безопасен в плане развития системных нежелательных эффектов, но при передозировке возможно развитие метгемоглобинемии. Местные нежелательные действия — стойкое снижение чувствительности в месте нанесения, контактный дерматит, аллергические реакции.

Применяется для обезболивания раневых, язвенных, ожоговых поверхностей.

Максимальная доза 5 г.

Выпускается в виде порошка, 5% мази и 5% раствора для наружного применения в баллончиках с дозирующим устройством по 100 мл.

Лидокаин (Ксикаин^в, Ксилодонт^в, Ксилокаин^а, Лигнокаина хлорид^в, Лидокаин^а, Лидокаина гидрохлорид^а, Лидокатон^в). Обладает

умеренными анестезирующей активностью и токсичностью, быстрым началом и средней продолжительностью действия. При применении проявляются резорбтивные эффекты (успокаивающий, болеутоляющий и противоаритмический). Хорошо абсорбируется с СОПР, особенно при воспалении.

Для поверхностной анестезии применяют 2–4% растворы в дозе до 2 мг/кг массы тела или 10% спрей 1–5 доз.

Для инфильтрационной анестезии применяют 0,5–1% растворы.

Для проводниковой анестезии показан 1% раствор; блокаду нервных сплетений выполняют 1–2% растворами.

Максимально допустимые дозы для взрослых: 200–400 мг без и 500 мг с добавлением вазоконстриктора.

Выпускается в виде 1, 2, и 4% раствора для инъекций в ампулах по 2 мл и флаконах по 20 и 50 мл; в виде 10% спрея для местного применения, дозированного по 38 г в баллонах; в виде комбинированного препарата 2% раствора (с эpineфрином 1:100 000, 1:80 000 и 1:50 000) в картриджах 1,8 мл.

Комбинированный препарат *Калгель*^{*} (Лидокаина гидрохлорид^{*} 0,33% и Цетилпиридиния хлорид^{*} 0,1%) выпускается в виде геля зубного в тубах алюминиевых по 10 г; применяется при болевом синдроме при прорезывании зубов у детей.

Тримекаин (Тримекаин^{*}, Тримекаин гидрохлорид^{*}, тримекаин с норэpineфрином). Близок к лидокаину, но имеет меньшую диффузионную способность, что удлиняет латентный период и увеличивает расход препарата при проводниковой анестезии. Обладает резорбтивными эффектами (успокаивающим, противосудорожным, снотворным, антиаритмическим, слабым болеутоляющим).

Для поверхностной анестезии применяют 2–5% раствор в дозе до 200 мг.

Для инфильтрационной анестезии применяют 0,125–0,5% раствор в дозе до 2 г.

Для проводниковой анестезии применяют 1–2% раствор в дозе до 800 мг без и до 1200 мг с добавлением эpineфрина 1:200 000.

Выпускается в виде 0,25%, 0,5%, 1%, 2% и 5% раствора в ампулах по 1, 2, 5 и 10 мл.

Мепивакаин (Мепивастезин^{*}, Мепидонт[®]). Оказывает быстрое и сильное действие.

Для всех видов инъекционного обезболивания используют 3% раствор без вазоконстриктора или 2% раствор с эpineфрином (1:80 000, 1:100 000) или норэpineфрином (1:200 000).

Выпускается в виде 3% раствора для инъекций в картриджах по 1,7 и 1,8 мл и 2% раствора с эpineфрином (1:100 000) в картриджах по 1,8 мл.

Бупивакаин (Анекаин^{*}, Маркаин^{*}). В 4 раза активнее лидокаина. Обладает продолжительным действием, длительным латентным периодом и высокой кардиотоксичностью. Действие сохраняется после окончания анестезии, что используется для купирования послеоперационных болей.

Для инфильтрационной анестезии применяют 0,25% раствор в дозе до 1,5 мг/кг.

Для проводниковой анестезии применяют 0,25–0,35% раствор в дозе до 2 мг/кг.

Добавление вазоконстриктора незначительно пролонгирует эффект бупивакаина и не ограничивает абсорбцию препарата в системный кровоток.

Выпускается в виде 0,25 и 0,5% раствора для инъекций в ампулах по 4 мл и флаконах по 20 мл.

Левобупивакаин. Является (S)-энантиомером бупивакаина. Обладает менее выраженным аритмогенным и отрицательным инотропным эффектом по сравнению с бупивакаином. Левобупивакаин обеспечивает более эффективную аналгезию и менее интенсивную блокаду двигательной иннервации.

Максимальная доза 2,5 мг/кг однократно, 0,25 мг/(кг×ч) при пролонгированной инфузии.

Для каудальной анестезии: 1–1,25 мл/кг, 0,125 и 0,175% раствор.

Применяется у новорожденных и детей.

Ропивакаин (Наропин^{*}). По структуре и свойствам близок к бупивакаину; представляет чистый S-изомер. В отличие от бупивакаина, менее кардиотоксичен, даже при внутривенном введении. Эффект более короткий, у новорожденных длительность эпидуральной анестезии не должна превышать 36–48 ч; используется для обезболивания при операции кесарева сечения. Ропивакаин способен вызывать дифференцированный блок А-дельта и С-волокон, быстрее блокируя С-волокна. Преимущество использования в ситуациях, когда моторный блок нежелателен: роды, послеоперационная аналгезия.

Бумекаин (Бумекаин^{*}). Обладает местноанестезирующим и антиаритмическим эффектами. Антиаритмическая активность обусловлена стабилизирующим влиянием на клеточные мембраны кардиомиоцитов. В стоматологической практике применяется в виде 1–2% раствора (1–5 мл) и 5% мази. Мазь наносят (однократно, двукратно) тонким слоем на участок СОПР на 2–5 мин. Максимальная доза — 1 г.

Артикаин (Артикаина гидрохлорид^{*}, Альфакаин СП^{*}, Брилокаин-адреналин^{*}, Септонест[®] с эпинефрином, Ультракаин^{*}, Убистезин^{*}, Цитокартин^{*}). Обладает меньшим латентным периодом и большей продолжительностью действия, чем лидокаин. Хорошая диффузионная способность и высокая анестезирующая активность позволяют использовать низкие концентрации вазоконстрикторов и расширяют показания к его применению у пациентов группы риска. Низкая липофильность и высокая связь с белками плазмы (95%), обуславливает меньшее проникновение в ткани из сосудистого русла и меньшую выраженность системных нежелательных эффектов. Кардиотоксическое действие менее выражено, чем у других местных анестетиков амидов. Эффективен и малотоксичен при воспалении СОПР. Применяется у детей и пожилых пациентов. Плохо проникает через плацентарный барьер, является препаратом выбора у беременных. Низкая токсичность позволяет использовать его при лактации.

Для инфильтрационной анестезии применяют 1% раствор с эпинефрином (1:200 000) или без него.

Для проводниковой анестезии применяют 1–2% раствор в дозе до 400–600 мг.

При неосложненном удалении зубов верхней челюсти в невоспалительной стадии — вестибулярное депо 1,7 мл на зуб, при необходимости — дополнительно 1–1,7 мл; небольшой разрез или шов — нёбное депо 0,1 мл.

При удалении премоляров нижней челюсти в неосложненной стадии инфильтрационная анестезия дает эффект проводникового обезболивания. При препарации полостей и обточке зубов для коронок (за исключением моляров нижней челюсти) — вестибулярная инъекция 0,5–1,7 мл на зуб.

Выпускается в виде субстанции порошка, 1%, 2% и 4% раствора для инъекций в ампулах по 5 и 20 мл, в картриджах и вкладышах стеклянных по 1,7 и 1,8 мл без и с эпинефрином 1:100 000, 1:200 000.

Контрольные вопросы

1. Какое утверждение правильно?

- А. Через клеточные мембраны легко проникает ионизированная форма местных анестетиков.
- Б. Способность местных анестетиков блокировать натриевые каналы зависит от структуры канала.
- В. Анестезирующий эффект повышается при добавлении вазоконстрикторов за счет усиления воздействия на ЦНС.

- Г. Высоколипофильные местные анестетики обладают большей продолжительностью действия.
Д. Все верно.
- 2. Выберите правильное утверждение.**
- А. Местные анестетики обратимо блокируют проведение болевого импульса.
Б. Анестезирующий эффект не зависит от дозы препарата.
В. Местная анестезия не применяется у детей.
Г. Бупивакаин наиболее безопасен в отношении кардиальных нежелательных эффектов.
Д. Все верно.
- 3. Выберите правильное утверждение.**
- А. Сила и длительность обезболивания пропорциональна концентрации местных анестетиков на поверхности нервного волокна.
Б. Местные анестетики обладают слабым, но клинически значимым местным сосудорасширяющим действием.
В. Повышение содержания внеклеточного калия потенцирует обезболивающий эффект местных анестетиков.
Г. Чем меньше молекула местного анестетика, тем быстрее она взаимодействует с натриевыми каналами.
Д. Все верно.
- 4. Какое утверждение неправильно?**
- А. Местные анестетики группы эфиров ПАБК часто вызывают аллергические реакции.
Б. Бупивакаин противопоказан при беременности.
В. Растворы местных анестетиков с вазоконстрикторами противопоказаны пациентам с аритмиями.
Г. Эффективность действия местных анестетиков повышается в кислой среде.
Д. Токсическое действие местных анестетиков дозозависимо.
- 5. Токсические эффекты местных анестетиков включают все, кроме:**
- А. Тонико-клонические судороги.
Б. Анафилактические реакции.
В. Нарушения зрения.
Г. Аритмии.
Д. Угнетение ЦНС.
- 6. Какое утверждение верно в отношении местных анестетиков из группы амидов?**
- А. Они стабильны в растворах.
Б. Они медленно метаболизируются в печени.

- В. Они относительно редко вызывают аллергические реакции.
Г. Риск передозировки этих препаратов повышается у пациентов с заболеваниями печени.
Д. Все верно.
7. Выберите правильное утверждение в отношении прокаина.
- А. Обладает быстрым и коротким действием.
Б. Гепатотоксичен.
В. Редко вызывает аллергические реакции.
Г. Препарат выбора у беременных.
Д. Все верно.
8. Растворы местных анестетиков, содержащие вазоконстрикторы, не рекомендуется применять у пациентов:
- А. С ревматоидным полиартритом.
Б. С тиреотоксикозом.
В. Получающих базисную терапию ГК.
Г. С бронхиальной астмой.
Д. Получающих НПВП.
9. При проведении местной анестезии у детей:
- А. Для обеспечения длительной анестезии используют бупивакаин.
Б. Для уменьшения системных нежелательных эффектов используют максимальные концентрации вазоконстрикторов.
В. Для обезболивания места укола используют аппликационную анестезию.
Г. Для введения анестетика используют толстые короткие иглы.
Д. Проведение местной анестезии у детей не показано.
10. Какой нежелательный эффект не могут вызвать вазоконстрикторы?
- А. Тахикардию.
Б. Аритмии.
В. Гипокалиемию.
Г. Бронхоспазм.
Д. Повышение АД.

Глава 17

СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА И АНТАГОНИСТЫ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Под *психотропными* (психофармакологическими) средствами понимают лечебные препараты, оказывающие преимущественное действие на психику. Эти средства действуют через системы нейромедиаторов, передающих нервные импульсы с окончания одного нейрона на другой через синаптическую щель. К подобным медиаторам относятся норэпинефрин (Норадреналин^{*}), дофамин (D), серотонин (5-НТ), ацетилхолин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), гистамин, опиоидные пептиды (эндорфины, динарфины, энкефалины), простагландины. Кроме того, психотропные препараты изменяют биохимические и электрические процессы в ЦНС, воздействуя на биохимические процессы, связанные с ферментами, рецепторами, ионными каналами, системами нейротрансмиттеров и мессенджеров. Они участвуют в механизмах высвобождения, активного обратного захвата, связываются с различными подтипами пре- и постсинаптических рецепторов или их составными частями.

Локализация нейронов, функционирующих с участием изученных нейромедиаторов, позволяет предположить наличие образований, в которых находятся точки приложения препаратов, применяемых при психических заболеваниях:

- ▶ кора головного мозга;
- ▶ ретикулярная формация (внимание, возбуждение, тревога);
- ▶ лимбическая система (аффективное или эмоциональное содержание);
- ▶ гипоталамус (регуляция вегетативной нервной системы, гипофизарно-эндокринный контроль).

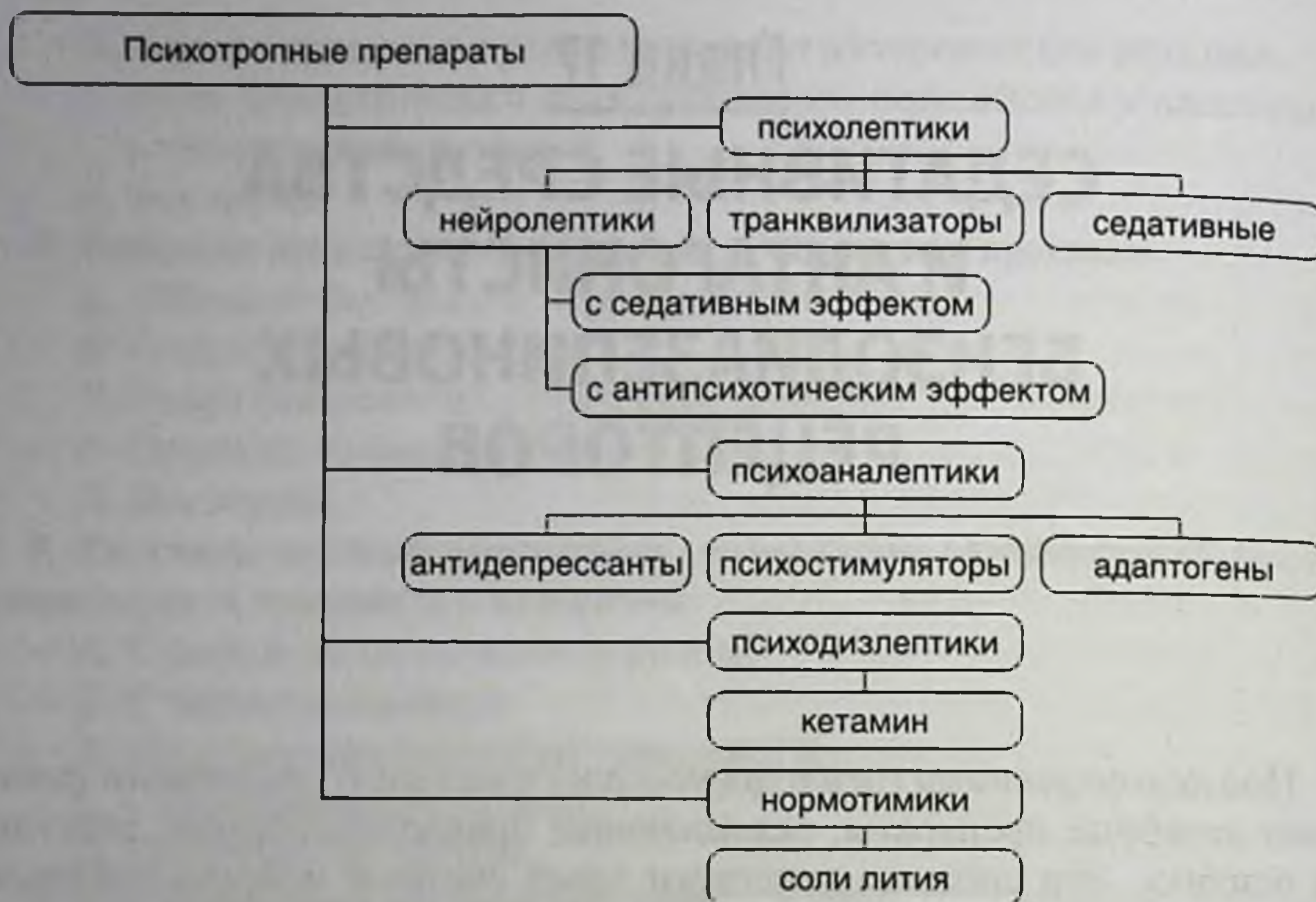


Рис. 17.1. Классификация психотропных препаратов

Классификация психотропных препаратов представлена на рис. 17.1. Видно, что препараты в зависимости от особенностей влияния на ЦНС делятся на:

- ▶ психолептики, обладающие успокаивающим (депримирующим) действием (нейролептики, транквилизаторы, седативные);
- ▶ психоаналептики, обладающие активизирующим, стимулирующим действием (антидепрессанты, психостимуляторы, адаптогены);
- ▶ нормотимики — препараты, обладающие профилактическим действием при фазно- и периодически протекающих психозах (соли лития);
- ▶ психодизлептики — препараты, вызывающие кратковременные психотические состояния (в психиатрии и наркопсихотерапии используется кетамин; применяются в научных целях для моделирования психических состояний).

В данной главе в основном будут рассмотрены седативные препараты и антагонисты бензодиазепиновых рецепторов.

Седативные средства (от лат. *sedatio* — успокоение) — ЛС, оказывающие общее успокаивающее действие на ЦНС. Седативный (успокаивающий) эффект проявляется в снижении реакции на различные внешние раздражители и некотором уменьшении дневной активности.

Препараты этой группы регулируют функции ЦНС, усиливая процессы торможения или понижая процессы возбуждения. Как правило, они облегчают наступление и углубляют естественный сон, усиливают действие снотворных, анальгетиков и других средств, угнетающих ЦНС.

Основными представителями этой группы препаратов являются соли брома — натрия бромид и калия бромид, а также лекарства, приготовленные из растений — валерианы или пустырника. Они усиливают процессы торможения в коре головного мозга. Несмотря на наличие современных транквилизаторов, эти лекарства продолжают широко применяться в медицинской практике благодаря хорошей переносимости и отсутствию серьезных побочных действий. Особенно они показаны при лечении пациентов пожилого и старческого возраста.

Несмотря на наличие современных транквилизаторов, седативные средства продолжают широко применяться в медицинской практике.

Основными показаниями к назначению седативных средств являются:

- ▶ повышенная нервная возбудимость, раздражительность;
- ▶ вегетососудистые расстройства, нарушения сна, невроты (в начале лечения), в том числе кардионевроты, невротоподобные состояния.

По сравнению с анксиолитиками и снотворными, особенно производными бензодиазепина, седативные средства (особенно растительного происхождения) оказывают менее выраженный успокаивающий эффект, вместе с тем для них характерны хорошая переносимость и отсутствие серьезных побочных явлений (не вызывают миорелаксации, атаксии, сонливости, а также привыкания, психической и физической зависимости). Все это позволяет широко использовать их в повседневной амбулаторной практике.

Транквилизаторы (от лат. *tranquilloare* — делать спокойным, безмятежным) — устаревший термин для психотропных ЛС. В настоящее время чаще всего под транквилизаторами подразумевают анксиолитики — ЛС, уменьшающие ощущение тревоги, страха и эмоциональной напряженности при минимальном подавлении ЦНС. Препараты данной группы широко используются в медицине для лечения состояния тревоги, бессонницы, панических расстройств, судорожных припадков, спазмов скелетной мускулатуры, как компонент наркоза и анальгезии. Анксиолитики, способные вызывать сон, укорачивая период его наступления и/или удлиняя его продолжительность, используются как *гипнотики* (снотворные). Средства, не вызывающие значительной сонливости и миорелаксации, называются *дневными транквилизаторами*.

Показания к применению в стоматологии

- ▶ Для уменьшения психоэмоционального напряжения, чувства страха перед визитом к стоматологу.
- ▶ В качестве премедикации перед местной анестезией или общим обезболиванием.
- ▶ Как компонент общего обезболивания.
- ▶ Для купирования спазма лицевых мышц, связанного с нарушением прикуса и поражением височно-нижнечелюстных суставов.
- ▶ Для оказания неотложной помощи при судорожном синдроме.

Классификация. Существует несколько классификаций анксиолитиков в зависимости от особенностей их действия, химической структуры и т.д.

По классификации М.Д. Машковского анксиолитики представлены несколькими классами химических соединений:

- ▶ производные бензодиазепаина (бензодиазепины);
- ▶ карбаминовые эфиры замещенного пропандиола (мепробамат);
- ▶ производные дифенилметана (бенактизин, гидроксизин);
- ▶ транквилизаторы разных химических групп (бензоклидин, буспирон, Мебикар* и др.).

Производные бензодиазепаина — наиболее многочисленная, эффективная и часто применяемая группа ЛП (табл. 17.1). Их можно также разделить на собственно транквилизаторы (диазепам и др.), снотворные препараты (нитразепам, флунитразепам, мидазолам, золпидем и др.), седативные средства (комбинированные препараты с барбитуратами, фитопрепараты и др.). Выделяют препараты длительного действия [на-

Таблица 17.1. Классификация транквилизаторов в зависимости от структуры

Транквилизаторы	Лекарственные препараты
Бензодиазепины	Диазепам, хлордиазепоксид, нитразепам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (Феназепам*), оксазепам, лоразепам, флунитразепам
Триазолобензодиазепины	Алпразолам, триазолам, медазепам
Гетероциклические	Бротизолам
Производные дифенилметана	Бенактизин, гидроксизин
Гетероциклические производные (пропандиола)	Буспирон, зопиклон, клометиазол (Геминеврин*), золпидем
Разного строения	Гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид (Фенибут*)

пример, диазепам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (Феназепам^а), нитразепам], средней длительности действия [хлордiazепоксид, лоразепам, оксазепам (Нозепам^а), алпразолам и др.] и короткого действия (мидазолам, триазолам).

Согласно классификации Д.А. Харкевича, по механизму действия анксиолитики можно разделить на следующие группы:

- ▶ агонисты бензодиазепиновых рецепторов [диазепам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (Феназепам^а) и др.];
- ▶ агонисты серотониновых рецепторов (буспирон);
- ▶ вещества разного типа действия (бенактизин и др.).

Механизм действия

Основные транквилизаторы — бензодиазепины связываются со специфическими рецепторами (бензодиазепиновыми), расположенными на мембранах нейронов, и увеличивают чувствительность подтипа А ГАМК-рецептора к его медиатору. Благодаря этому усиливается тормозящее действие гамма-аминомасляной кислоты на передачу нервных импульсов во всех отделах ЦНС. В зависимости от дозы бензодиазепины оказывают угнетающее влияние на ЦНС разной степени выраженности: от слабого седативного до снотворного, а при передозировке — до комы.

Транквилизаторы других химических групп также способны связываться с ГАМК-рецепторами в лимбической системе. Фенибут^а воздействует на ГАМК-рецепторы в ЦНС, облегчает ГАМК-эргическую передачу импульсов, улучшает биоэнергетические процессы в головном мозге. Некоторые препараты влияют на центральные гистаминовые рецепторы H₁-типа. Производные дифенилметана активно влияют на холинергические системы мозга, в связи с чем их называют также центральными холинолитиками. Производные пропандиола выраженного влияния на бензодиазепиновые и холинергические рецепторы не оказывают.

Некоторые препараты оказывают ингибирующий эффект на полисинаптические рефлексy и передачу по вставочным нейронам, в высоких дозах могут подавлять проведение по нейромышечному синапсу, за счет чего вызывают миорелаксирующее действие.

Основные терапевтические эффекты. Традиционно у транквилизаторов выделяют 6 основных эффектов, выраженность каждого из которых и их соотношение у разных препаратов варьируют в широких пределах.

Седативное действие заключается в подавлении реакции на постоянные раздражители со снижением уровня спонтанной активности и мышления.

Анксиолитическое или транквилизирующее (успокаивающее) действие проявляется уменьшением тревоги, страха, эмоциональной напряженности.

Миорелаксантное (центральное миорелаксантное) действие может рассматриваться как положительный клинический эффект при применении анксиолитиков для снятия напряжения, чувства страха, возбуждения, а также при мышечных спазмах и при общей анестезии, однако нередко возникающее ощущение слабости, вялости, усталости лимитирует использование транквилизаторов.

Снотворное или *гипнотическое* действие в виде уменьшения длительности периода засыпания, количества пробуждений и увеличения общей продолжительности сна в зависимости от применяемой дозы присуще всем бензодиазепинам, но особенно — препаратам с коротким $T_{1/2}$.

Вегетостабилизирующее действие заключается в регулировании деятельности вегетативной нервной системы; оно используется для купирования нейровегетативных проявлений тревоги и диэнцефальных кризов.

Противосудорожное действие проявляется в дозах, не вызывающих глубокое подавление функции ЦНС, то есть при сохранении умственной и физической активности, и развивается благодаря непосредственному подавлению судорожной активности ЦНС.

Имеется еще по крайней мере два важных терапевтических эффекта, используемых при проведении обезболивания:

- 1) потенцирование действия наркотических и ненаркотических анальгетиков;
- 2) антеградный амнестический эффект, то есть ослабление кратковременной (оперативной) памяти и затруднение вспоминания событий, произошедших во время действия препарата; достигается при парентеральном введении бензодиазепинов с целью премедикации.

У некоторых анксиолитиков можно выделить дополнительные эффекты:

- ▶ психостимулирующий и тимоаналептический;
- ▶ антифобический.

Фармакокинетика

Абсорбция. При приеме внутрь бензодиазепины хорошо всасываются из ЖКТ и достигают максимальной концентрации в крови через 1–4 ч. Диазепам всасывается быстрее, чем другие бензодиазепины, и его используют, когда нужно быстро достичь анксиолитического эффекта.

При внутримышечном введении биодоступность диазепама невелика, тогда как лоразепам всасывается быстро и полно. На всасывание влияют липофильность и кислотность препаратов.

Связь с белками плазмы. Бензодиазепины на 60–95% (до 99% — диазепам) связываются с белками плазмы. При гипопроотеинемии больные более чувствительны к ним.

Распределение в организме. Быстрота и длительность действия бензодиазепинов зависят от их растворимости в жирах. Более липофильные быстрее проникают в ЦНС, но и быстрее перераспределяются из нее в жировую ткань. Перераспределение бензодиазепинов ведет к прекращению их основных клинических эффектов. Так, более липофильный диазепам действует быстрее, чем менее липофильные хлордиазепоксид и лоразепам, но действие последних более длительно. Бензодиазепины хорошо проникают через плацентарный барьер.

Метаболизм и элиминация. Все бензодиазепины метаболизируются в печени с образованием активных и неактивных метаболитов. Большинство препаратов окисляется микросомальными ферментами печени, затем образовавшиеся метаболиты окончательно инактивируются, в виде глюкуронидов выводятся с мочой и частично (10%) с фекалиями. Некоторые бензодиазепины (лоразепам) метаболизируются путем связывания с глюкуроновой кислотой без предварительного окисления.

Образующиеся при биотрансформации бензодиазепинов длительного действия активные метаболиты обладают еще более длительным периодом полувыведения, чем основной препарат, что замедляет элиминацию и может обусловить кумуляцию (табл. 17.2).

Таблица 17.2. Выведение некоторых бензодиазепинов и их активных метаболитов

Препараты	$T_{1/2}$, ч	Активные метаболиты и их $T_{1/2}$, ч
Диазепам	33 (53 при повторном приеме)	N-дезметилдиазепам, 50–99. Оксазепам, 5–12
Лоразепам	10–20	—
Хлордиазепоксид	9–18	Дезметилхлордиазепоксид, 10–18. Демоксепам, 35–50
Оксазепам	5–12	—
Медазепам	1–2	Диазепам
Мидазолам	2	7- α -гидрокситриазолам, 4–6

По продолжительности действия (с учетом эффекта активных метаболитов) бензодиазепины можно классифицировать следующим образом:

- ▶ длительного действия ($T_{1/2}$ — 24–48 ч): диазепам, хлордиазепоксид и др.;
- ▶ средней продолжительности действия ($T_{1/2}$ — 6–24 ч): алпразолам, оксазепам, лоразепам и др.;
- ▶ короткого действия ($T_{1/2}$ — менее 6 ч): мидазолам и др.

С возрастом или при заболеваниях печени период полувыведения бензодиазепинов может возрасти более чем в 2 раза, что также способствует развитию кумуляции. В этих случаях предпочтительнее применение оксазепама и лоразепама, которые метаболизируются путем прямого связывания с глюкуроновой кислотой, что в меньшей степени зависит от возраста или исходного состояния печени, чем окислительный метаболизм.

Нежелательные действия

Седативный эффект — наиболее постоянное осложнение применения анксиолитиков, в частности бензодиазепинов. Повышенная утомляемость, общая слабость, сонливость, депрессия, ослабление концентрации внимания, трудности при запоминании новой информации, забывчивость особенно выражены у препаратов длительного действия, что опасно для водителей транспорта и других профессий, связанных с необходимостью концентрации внимания и быстрой реакции.

Кардиодепрессивный эффект бензодиазепинов дозозависим и проявляется в первую очередь при гиповолемии и сердечной недостаточности, когда обычные дозы могут вызывать артериальную гипотензию, обусловленную депрессией сосудодвигательного центра. Токсичные дозы угнетают сократимость миокарда и сосудистый тонус за счет не только центральных, но и периферических эффектов и могут вызывать гипотензию, брадикардию, остановку сердца.

Угнетение дыхания у больных с обструктивными заболеваниями легких могут вызывать даже небольшие дозы бензодиазепинов как за счет снижения чувствительности дыхательного центра к углекислоте, так и за счет центрального миорелаксантного действия. При передозировке транквилизаторов основная причина смерти — угнетение дыхательного центра.

Дыхательные и сердечно-сосудистые нежелательные эффекты чаще развиваются при внутривенном введении.

Толерантность возникает при длительном применении. Снижение реакции на препарат вследствие снижения реактивности нервной системы (фармакодинамическая толерантность) требует прогрессивного увеличения дозы для получения прежнего эффекта. Между транквилизаторами, снотворными и алкоголем может развиваться частичная перекрестная толерантность.

Местнораздражающее действие развивается при парентеральном введении (более свойственно диазепаму).

Психическая и физическая зависимость, вплоть до истинной токсикомании, проявляется развитием синдрома отмены при внезапном прекращении приема препарата (бессонница, тревога, потеря аппетита, тремор, потливость и др.). Зависимость развивается после нескольких недель регулярного приема терапевтических доз, хотя возможно и более быстрое ее формирование. Принято считать, что препараты короткого действия формируют зависимость быстрее, и протекает она более тяжело. При этом до появления клинических симптомов синдрома отмены может пройти от 3–4 сут до 2–3 нед лишения (после отмены препаратов короткого действия иногда симптомы могут отмечаться уже через несколько часов, а после препаратов длительного действия некоторые симптомы могут отмечаться даже через несколько месяцев).

Именно поэтому при назначении транквилизаторов бензодиазепинов необходимо соблюдать следующие правила.

- ▶ Начинать с максимально малой дозы.
- ▶ Не прописывать бензодиазепины молодым пациентам.
- ▶ Если не наблюдается улучшения состояния в течение 4–6 нед, прекратить лечение.
- ▶ При панических атаках, фобических расстройствах предпочтительно использовать антидепрессанты. При вегетативных симптомах применять β -блокаторы.
- ▶ Выписывать рецепт на ограниченный период времени.
- ▶ Предпочтение при лечении тревоги отдавать бензодиазепинам с длительным периодом полувыведения.
- ▶ Пожилым и соматически ослабленным больным назначаются препараты без активных метаболитов.
- ▶ Соблюдать осторожность с пациентами, склонными к зависимости.
- ▶ Необходимо осуществлять постоянное наблюдение за больными, получающими бензодиазепины.

При применении транквилизаторов бензодиазепинов могут наблюдаться *редкие нежелательные эффекты*:

- ▶ парадоксальная реакция в виде двигательного возбуждения, раздражительности, агрессивности, усиления тревоги;
- ▶ на фоне регулярного приема бензодиазепинов возможно развитие эйфории, головной боли, головокружения, расстройств восприятия (в том числе усиление слуховых ощущений), галлюцинаций (чаще на фоне злоупотребления алкоголем, употребления наркотиков, при приеме других лекарств, угнетающих ЦНС), парестезий, нарушения функции ЖКТ, печени, снижения либидо, появления мышечной слабости, мышечного спазма, ларингоспазма, атаксии, недержания мочи, цитопении, реакций гиперчувствительности, изменений массы тела.

Лекарственные и другие взаимодействия для этих препаратов приведены в табл. 17.3.

Противопоказаниями применения бензодиазепинов являются:

- ▶ аллергическая реакция на один из препаратов этой группы;
- ▶ шок, кома;
- ▶ тяжелые нарушения функции печени или почек;
- ▶ миастения;
- ▶ порфирия;
- ▶ закрытоугольная глаукома (в том числе и подозрение);
- ▶ острая алкогольная интоксикация, интоксикация наркотическими анальгетиками, снотворными;
- ▶ атаксия (нарушение координации движений);
- ▶ тяжелая сердечная или дыхательная недостаточность;
- ▶ беременность;
- ▶ лактация;
- ▶ младенческий возраст (до 5 нед);
- ▶ синдром ночного апноэ (учащение и удлинение периодов апноэ).

С особой осторожностью следует применять бензодиазепины у пациентов следующих групп риска:

- ▶ пожилого и старческого возраста (назначают препараты короткого действия, дозы снижают наполовину; при парентеральном применении высок риск развития апноэ, гипотензии, брадикардии и остановки сердца);
- ▶ детского возраста (дети, особенно младшего возраста, очень чувствительны к угнетающему действию на ЦНС);
- ▶ с обструктивными болезнями легких;
- ▶ злоупотребляющих алкоголем;

Таблица 17.3. Лекарственные и другие взаимодействия

Взаимодействующие факторы	Бензодиазепиновые препараты	Результаты взаимодействия
Алкоголь, анестетики, опиоидные анальгетики, антидепрессанты, нейролептики, α -адреноблокаторы, антигистаминные	Все	Усиление седативного эффекта
Эритромицин	Окисляющиеся в печени средства (диазепам) или восстанавливающиеся	Ингибция биотрансформации и повышение концентрации бензодиазепинов в крови
Изониазид	Диазепам	Ингибция биотрансформации и повышение концентрации диазепама в крови
Рифампицин	Диазепам, возможно другие	Усиление биотрансформации диазепама
Кетоконазол, флуконазол, дилтиазем, верапамил	Мидазолам	Повышение концентрации мидазолама в крови
Гипотензивные	Все	Усиление гипотензивного действия
Циметидин	Окисляющиеся в печени	Ингибция биотрансформации и повышение концентрации бензодиазепинов в крови
Омепразол	Диазепам	Ингибция биотрансформации и повышение концентрации диазепама в крови

- ▶ злоупотребляющих психотропными средствами или с лекарственной зависимостью в анамнезе (предрасположенность к привыканию и зависимости);
- ▶ с умеренными нарушениями функции печени или почек (снижение дозы, выбор препарата, элиминация которого не связана с нарушенной функцией);
- ▶ при гипопротейнемии (требуется снижение дозы);
- ▶ при органических заболеваниях головного мозга (усиление угнетения ЦНС);

- ▶ при применении ЛП, вступающих во взаимодействие с бензодиазепинами, особенно лекарств, вызывающих угнетение ЦНС.

Все транквилизаторы противопоказаны лицам, деятельность которых связана с «опасными» машинами, вождением автотранспорта и другой деятельностью, требующей повышенного внимания.

Применение при беременности. Бензодиазепины при беременности противопоказаны. Применение в I триместре повышает риск врожденных пороков; при приеме в конце беременности возможно развитие неонатальной гипертермии, гипотензии, респираторной депрессии; при регулярном применении возможно развитие синдрома отмены у младенца.

Применение при лактации. Бензодиазепины проникают в грудное молоко, и их применение при лактации противопоказано.

Применение у детей. Дети первых недель жизни не способны метаболизировать бензодиазепины.

Препараты

Диазепам (Диазепам[•], Реланиум[•], Релиум[•], Седуксен[•], Сибазон[•]). Внутрь назначается по 5–10 мг за 30–60 мин до вмешательства; при курсовом лечении — 2–5–10 мг три раза в сутки, при средней суточной дозе 15–30 мг. У больных старше 60 лет начальная доза — 2 мг два раза в сутки. Внутривенно для кратковременного наркотического сна при сложных диагностических и лечебных вмешательствах вводится 20–30 мг медленно (со скоростью 2,5 мг за 30 с). У детей: 200–300 мкг/кг массы тела или 1 мг на год жизни. При судорожном припадке — внутривенно 10–20 мг, при необходимости — повторно 20 мг через 30–60 мин.

Выпускается в драже и таблетках по 2, 5 и 10 мг, а также в виде 0,5% раствора для инъекций в ампулах по 2 мл (5 мг/мл).

Лоразепам (Лорафен[•], Апо-Лоразепам[•]). Применяется для премедикации в дозе 2 мг внутрь за 1 ч до операции; при курсовом лечении применяют внутрь по 1 мг 2–3 раза в сутки. У пожилых и ослабленных больных суточная доза не должна превышать 1–2 мг. Предпочтителен у пациентов с нетяжелыми нарушениями функции печени.

Выпускается в драже по 1 и 2,5 мг; в таблетках по 0,5, 1, 2 мг.

Мидазолам (Дормикум[•]). Применяется для премедикации внутрь в дозе 15 мг (пожилым и ослабленным больным — 7,5 мг) за 30–40 мин до вмешательства, внутримышечно — 1–15 мг за 20–30 мин до вмешательства; у детей — 0,15–0,2 мг/кг массы тела, внутривенно 2,5–5 мг за 5–10 мин до операции; как компонент общей анестезии.

Выпускается в таблетках, покрытых оболочкой, по 7,5 и 15 мг, а также в виде 0,5% раствора для инъекций в ампулах по 1 и 3 мл (5 мг/мл).

Медазепам (Мезапам[•], Рудотель[•]). Применяется в качестве дневного транквилизатора. Миорелаксирующее и седативное действие выражено значительно меньше, чем у других бензодиазепинов. Назначается внутрь при состоянии тревоги по 10–20 мг за 30–40 мин перед стоматологическим вмешательством, при нарушении сна; пожилым и пациентам с нарушением функции почек дозу уменьшают в 2 раза.

Выпускается в таблетках по 10 мг.

Оксазепам (Нозепам[•], Тазепам[•]). Уступает диазепаму по транквилизирующей активности. Применяется внутрь при состоянии тревоги по 5–10 мг за 30–40 мин перед стоматологическим вмешательством. При амбулаторном курсовом лечении средняя суточная доза составляет 30–50 мг. Необходимо соблюдать осторожность при склонности пациента к гипотензии.

Выпускается в таблетках по 10 мг.

Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (Феназепам[•]). Обладает более выраженным анксиолитическим действием, чем большинство других бензодиазепинов, вызывает седативный эффект. Назначается внутрь до 0,5–1,0 мг за 40–60 мин до вмешательства. Для курсового приема — 0,25–0,5 мг два–три раза в день, средняя суточная доза 2–3 мг. Для премедикации или купирования страха, тревоги, психомоторного возбуждения, вегетативных пароксизмов назначается внутримышечно или внутривенно (струйно или капельно) по 0,5–1 мг. У пожилых доза уменьшается в 2 раза.

Выпускается в таблетках по 0,5, 1 и 2,5 мг; в виде 0,1% раствора для внутривенного и внутримышечного введения в ампулах по 1 мл.

Хлордiazепоксид (Хлозепид[•], Элениум[•]). Применяется внутрь. Для премедикации назначается по 5–10 мг за 40–60 мин до вмешательства (возможно в течение суток перед вмешательством двух-четырёхразовое назначение по 5–10 мг). При курсовом приеме средняя суточная доза составляет 30–50 мг в 3–4 приема.

Выпускается в таблетках, покрытых оболочкой, по 5 и 10 мг.

Тофизопам (Грандаксин[•]). Занимает промежуточное место между малыми транквилизаторами и психоэнергетиками. Оказывает действие на лимбическую систему, средние и низшие структуры ретикулярной формации и другие структуры. Проявляет анксиолитический эффект, не влияет на способность умственной концентрации и работоспособность. Применяется при заболеваниях, сопровождающихся вегетативными расстройствами, напряжением, апатией, тревогой, усталостью,

беспокойством, реактивной депрессией, псевдоангинозными болями. Выпускается в виде таблеток по 0,05 г. Применяется обычно по 1–2 таблетки 1–3 раза в день в виде курсового лечения.

Флумазенил (Анексат^а) — производное бензодиазепинов с высоким сродством к бензодиазепиновым рецепторам и без стимулирующего эффекта; действует как конкурентный антагонист. Устраняет центральный эффект бензодиазепинов, но не предотвращает действие на ЦНС других седативных, снотворных средств, этанола, опиоидов, общих анестетиков.

Показание: передозировка бензодиазепинов.

Фармакокинетика. При внутривенном введении действует быстро, но непродолжительно. Метаболизируется с образованием неактивного метаболита, который выводится с желчью. Период полувыведения составляет 50–60 мин. Действие бензодиазепинов длится дольше, чем эффект флумазенила, что требует повторного его введения.

Нежелательное действие: реакции гиперчувствительности, возбуждение, головокружение, тошнота, нарушения сознания, у больных с эпилепсией в анамнезе могут развиваться судороги; у пациентов с черепно-мозговыми травмами может повыситься внутричерепное давление; у пациентов с физической зависимостью от бензодиазепинов развивается тяжелый абстинентный синдром.

В течение суток следует воздержаться от работы, требующей повышенного внимания.

Режим дозирования: внутривенно по 0,2 мг в течение 15 с (с возможным последующим введением по 0,1 мг каждую минуту до максимальной дозы 1 мг).

Выпускается в виде 0,01% раствора для внутривенного введения в ампулах по 5 мл (0,1 мг в 1 мл).

Контрольные вопросы

1. Стоматолог использовал для премедикации препарат, после введения которого у пациента в течение дня отмечалась сонливость. Укажите этот препарат.

А. Кеторолак (Кеторол^а).

Б. Диазепам.

В. Атропин.

Г. Фентанил.

Д. Диклофенак.

2. При применении диазепама возможны все нежелательные эффекты, кроме:

А. Мышечной слабости.

- Б. Артериальной гипотензии при парентеральном введении.
- В. Нарушении дыхания при парентеральном введении.
- Г. Зависимости при длительном приеме.
- Д. Синдрома Рейно.

3. У каких пациентов повышен риск развития нежелательных эффектов бензодиазепинов?

- А. Представителей негроидной расы.
- Б. Алкоголиков.
- В. Женщин.
- Г. Пациентов с язвенной болезнью.
- Д. Больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

4. Какое из приведенных утверждений неверно?

- А. При биотрансформации лоразепама не образуются активных метаболитов.
- Б. Диазепам применяется у пациентов с нарушением функции печени.
- В. Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин обладает выраженной транквилизирующей активностью.
- Г. После использования бензодиазепинов развивается нарушение концентрации внимания.
- Д. У пациентов пожилого возраста бензодиазепины применяют в уменьшенных дозах.

5. Взаимодействие бензодиазепинов с какими препаратами проявляется усилением седации?

- А. Антигистаминными.
- Б. Рифампицином.
- В. Гипотензивными.
- Г. Диуретиками.
- Д. Все верно.

6. Из перечисленных ниже утверждений укажите неправильное.

- А. При биотрансформации диазепам образуются активные метаболиты, обладающие более длительным $T_{1/2}$, чем диазепам.
- Б. При длительном применении бензодиазепинов развивается физическая и психическая зависимость.
- В. Бензодиазепины применяются для купирования гипертонического криза.
- Г. Регулярный прием бензодиазепинов противопоказан пациентам с синдромом ночного апноэ.
- Д. Флумазенил применяют при передозировке бензодиазепинов.

7. Какой из перечисленных факторов не может способствовать кумуляции бензодиазепинов?

- А. Нарушение функции печени.
- Б. Пожилой и старческий возраст.
- В. Алкоголизм.
- Г. Курение.
- Д. Прием эритромицина.

8. Какие эффекты возможны при внутривенном введении диазепама?

- А. Угнетение дыхания.
- Б. Гипотензия.
- В. Антероградная амнезия.
- Г. Брадикардия.
- Д. Все верно.

9. Какой нежелательный эффект не может развиваться при применении бензодиазепинов?

- А. Острая почечная недостаточность.
- Б. Психическая и физическая зависимость.
- В. Синдром отмены.
- Г. Ксеростомия.
- Д. Дневная сонливость.

10. Какой препарат показан для ослабления спазма лицевых мышц?

- А. Кетамин.
- Б. Кеторолак (Кеторол[®]).
- В. Диазепам.
- Г. Тиопентал натрия (Тиопентал[®]).
- Д. Лорноксикам.

Глава 18

НАРКОТИЧЕСКИЕ ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ И АНТАГОНИСТЫ ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Под *опиоидами* понимают все естественные и полусинтетические производные алкалоидов опия (*опиаты*), синтетические препараты, имитирующие действие морфина, а также *опиопептины* — эндогенные вещества, например энкефалины и эндорфины.

Показания к применению в стоматологии

- ▶ Купирование острого и хронического болевого синдрома при стоматологических заболеваниях, в том числе онкологических.
- ▶ Премедикация при подготовке и проведении стоматологического вмешательства.

Классификация

В группу наркотических анальгетиков входят морфин и другие природные алкалоиды опия, а также синтетические соединения, обладающие сходными с морфином свойствами. Для обозначения всех этих веществ в настоящее время используется один термин — опиоиды.

Классификация

1. *Агонисты опиоидных рецепторов* возбуждают опиоидные рецепторы ЦНС, снижаются возбудимость нервных клеток, проводимость импульса, активируются нисходящие тормозные пути (форсируется эндогенная болеутоляющая система). Угнетение дыхательного центра, кашлевого центра, понижение ЧСС, повышенная потливость, седация, действие на рвотный центр (малые дозы возбуждают, большие дозы угнетают), миоз, угнетение центра терморегуляции.

Препараты: морфин, фентанил, кодеин, Омнопон^{*}, тримеперидин (Промедол^{*}).

Общие побочные эффекты: понижение ЧСС, тошнота, рвота, запоры, бронхоспазм, задержка моче-, желчевыделения, аллергия, головные боли, потливость. Наиболее опасно угнетение дыхания.

2. *Агонисты-антагонисты* возбуждают часть опиоидных рецепторов, а часть блокируют.

Препараты: пентазоцин (Лексир[®]), буторфанол (Морадол[®]). Вводятся парентерально либо внутрь.

3. *Частичные агонисты* возбуждают преимущественно тип I опиоидных рецепторов.

Препараты: бупренорфин (Норфин[®]).

4. Опиоидные анальгетики *со смешанным механизмом действия* активируют центральную нисходящую норадренергическую систему, что нарушает передачу болевых импульсов в желатиновую субстанцию спинного мозга. Вызывают седативный эффект.

Препараты: трамадол (Трамал[®]).

В зависимости от выраженности обезболивающего действия также выделяют:

- ▶ опиоиды слабого действия, применяемые при несильной боли (кодеин, пентазоцин, трамадол);
- ▶ опиоиды сильного действия, применяемые при сильном болевом синдроме (морфин, бупренорфин, фентанил, тримеперидин).

Механизм действия. Экзогенные опиоиды подобно эндогенным опиопептидам связываются со специфическими опиатными рецепторами. В различных отделах нервной системы и тканях организма человека выделены разные типы опиатных рецепторов: мю, каппа, дельта, сигма, каждый из которых обладает своим спектром эффектов (табл. 18.1) и имеет несколько подтипов. Анальгетическое действие, эйфория, угнетение дыхания, способность вызывать физическую зависимость в основном связаны с результатом взаимодействия с мю- и дельта-рецепторами. Активация каппа-рецепторов ведет к анальгезии на спинальном уровне. Кроме того, считается, что ряд эффектов опиоидов (галлюциногенный, кардиостимулирующий и некоторые другие) может быть связан с еще одним типом рецепторов — сигма.

Активация специфических рецепторов приводит к нарушению трансмембранных токов калия и кальция, торможению выделения нейромедиаторов, угнетению передачи болевого импульса на спинальном уровне, повышению болевого порога, что сопровождается развитием анальгезии. У некоторых опиоидов (трамадол) клинические эффекты, кроме рецепторного действия, опосредуются через способность тормо-

Таблица 18.1. Эффекты активации опиатных рецепторов

Мю-рецепторы	Каппа-рецепторы	Дельта-рецепторы	Сигма-рецепторы
Супраспинальная аналгезия. Угнетение дыхания. Эйфория. Физическая зависимость. Миоз	Спинальная аналгезия. Угнетение дыхания. Седация. Миоз	Супраспинальная аналгезия. Угнетение дыхания	Галлюциногенный эффект. Бред. Дисфория. Угнетение дыхания. Кардиостимулирующий эффект

зять обратный нейрональный захват серотонина и норадреналина из синаптической щели.

Среди опиоидов можно выделить соединения, активирующие рецепторы, — агонисты (морфин, тримеперидин), соединения, блокирующие их, — антагонисты (налоксон), а также вещества, которые в зависимости от дозы выступают либо агонистами, либо антагонистами рецепторов — агонисты-антагонисты или парциальные агонисты (буторфанол, пентазоцин). Зависимость действия агонистов-антагонистов от дозы определяет узость их терапевтического диапазона. У больного с наркотической зависимостью они, действуя как антагонисты, могут вызвать синдром отмены. Агонисты со слабым анальгетическим действием (кодеин) могут конкурировать за рецептор с высокоактивными опиоидами (морфин) и таким образом ослаблять эффект последних. С повышением дозы избирательность утрачивается и фармакологические свойства препарата могут меняться. Некоторые препараты, в первую очередь агонисты-антагонисты, в обычных дозах действуют на несколько рецепторов и могут выступать стимуляторами одних и блокаторами других.

Основные терапевтические эффекты. Кроме обезболивающего эффекта, при использовании опиоидов возможно развитие многих дополнительных фармакологических эффектов, часть из которых в зависимости от ситуации и их выраженности может рассматриваться как терапевтические или нежелательные действия.

Фармакологические эффекты на ЦНС:

- ▶ седативный эффект, способствующий уменьшению эмоциональной составляющей боли и борьбе с вегетативными и двигательными проявлениями боли;

- ▶ угнетение дыхания, позволяющее при отеке легких уменьшить работу дыхательных мышц и сократить нагрузку на сердце; снижение при этом частоты дыхания способствует уменьшению пенообразования;
- ▶ подавление кашлевого рефлекса, используемое при сухом изнуряющем кашле.

Фармакологические эффекты на сердечно-сосудистую систему:

- ▶ периферическая вазодилатация, касающаяся как артериального, так и в большей степени венозного русла, что обеспечивает уменьшение венозного возврата к сердцу, снижение преднагрузки; используется при купировании ангинозного статуса и отека легких;
- ▶ снижение потребления кислорода миокардом, играющее первостепенную роль при купировании ангинозных приступов.

Фармакологические эффекты на ЖКТ:

- ▶ подавление перистальтики, что используется при неинфекционной диарее.

Кроме того, опиоиды вызывают следующие фармакодинамические эффекты, которые необходимо учитывать, в том числе и при диагностике передозировки и злоупотребления:

- ▶ миоз;
- ▶ ригидность мышц туловища;
- ▶ тошноту и рвоту;
- ▶ подавление функции почек;
- ▶ удлинение родового акта за счет снижения тонуса матки.

Фармакокинетика

Биодоступность. Большинство опиоидов хорошо всасывается из мест подкожного и внутримышечного введения, а также со слизистой оболочки полости рта, носа и ЖКТ. Фентанил хорошо проникает через кожу, в связи с чем может применяться трансдермально. Однако, несмотря на то что всасывание достаточно быстрое, биодоступность многих препаратов, например кодеина, при приеме внутрь невелика из-за выраженного эффекта первого прохождения через печень, где они метаболизируются с образованием глюкуронидов. Причем количество участвующего фермента в данной реакции может варьировать у различных людей, поэтому эффективную дозу иногда трудно предсказать.

Связь с белками плазмы. С плазменными белками связывается меньшая часть введенной дозы (в среднем 20–35%).

Распределение. Опиоиды быстро распределяются в организме и накапливаются в тканях с высоким коэффициентом перфузии (легкие, печень, почки, селезенка). В скелетных мышцах их концентрация меньше, однако из-за большой массы они являются основным резервуаром этих веществ. Липофильные препараты накапливаются в жировой ткани, особенно при частом введении. Лучше других через ГЭБ проникают кодеин, героин; морфин через него проникает плохо. Опиоиды хорошо проникают через плаценту и в грудное молоко, что может приводить к угнетению дыхания и формированию наркотической зависимости у плода и новорожденного.

Метаболизм и элиминация. Большинство из опиоидов метаболизируется в организме, в частности подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой. Образуются как активные (например, до 10% дозы кодеина превращается в морфин), так и неактивные метаболиты. Метаболиты и оставшаяся часть неизмененного вещества экскретируются с мочой. У пациентов с нарушенной функцией почек могут накапливаться активные вещества с развитием более глубокой аналгезии и нежелательных эффектов. Больным с выраженным нарушением функции печени нежелательно назначение опиоидов, метаболизирующихся в печени с образованием глюкуронидов.

Нежелательные действия

Беспокойство, дисфория с ощущением дискомфорта, разбитости развивается у некоторых пациентов и здоровых людей, не испытывающих боли.

Сонливость, затуманенное сознание, нарушение способности логически мыслить — обычные нежелательные эффекты, связанные с назначением наркотических анальгетиков. Сон, вызванный терапевтическими дозами опиоидов, обычно поверхностный и легко прерывается. Чаше наблюдается у молодых людей, чем у пожилых.

Другой нежелательный эффект — *угнетение дыхания*, степень которого зависит от конкретного опиоида и его дозы. Различные раздражители, в том числе боль, могут стимулировать дыхание. Прекращение действия боли под влиянием опиоида может привести к значительному усилению депрессии респираторного центра. Хуже переносят его лица с повышенным внутричерепным давлением, бронхиальной астмой и другими заболеваниями легких. Угнетение дыхательного центра в сочетании с *подавлением кашлевого рефлекса*, который может сопровождаться ухудшением отхождения мокроты, может приводить к нарастанию дыхательной недостаточности.

Опиоидные анальгетики вследствие активации триггерной хеморецепторной зоны ствола мозга вызывают *тошноту* и *рвоту*. При движении эти симптомы усиливаются из-за воздействия на вестибулярный аппарат.

Действие опиоидов на ЖКТ опосредовано как через ЦНС, так и опиоидные рецепторы, имеющие высокую плотность непосредственно в стенках желудка, тонкого и толстого кишечника и сфинктеров. Их применение даже в терапевтических дозах может приводить к повышению тонуса и спазмам гладкой мускулатуры, в частности сфинктеров, подавлению перистальтики, запорам, коликам, снижению желудочной секреции. Спазм сфинктера Одди приводит к нарушению оттока панкреатического сока, развитию билиарного и панкреатического рефлюкса и повышению уровня в крови липазы и амилазы.

Опиоиды, применяемые в клинической практике, не оказывают заметного влияния на *сердечно-сосудистую систему*. Может наблюдаться брадикардия, связанная с ваготонией. Обычно АД остается неизменным, за исключением пациентов с гиповолемией, у которых может развиваться ортостатическая гипотензия как результат периферической вазодилатации. Повышение внутричерепного давления наблюдается в результате увеличения мозгового кровотока, развивающегося благодаря расширению церебральных сосудов в ответ на накопление двуокиси углерода при угнетении дыхания. В других случаях изменения мозгового кровообращения не происходит.

Толерантность, физическая и психическая зависимость. При частом применении морфина и его аналогов происходит снижение обезболивающего эффекта, то есть развивается толерантность, что требует повышения доз препаратов. Параллельно с толерантностью формируется физическая зависимость: введение опиоида становится необходимым. Его отмена приводит к появлению абстинентного синдрома (синдрома отмены), проявляющегося специфической клинической картиной с тяжелыми субъективными ощущениями и опасными для жизни объективными изменениями. Развитие толерантности и зависимости представляет истинную клеточную адаптивную реакцию и не зависит от фармакокинетических параметров препаратов. Сильная физическая зависимость развивается за 10–20 дней приема опиоидов. Толерантность носит перекрестный характер, то есть, развившись к одному опиоиду, она касается и любого другого.

Своеобразные приятные ощущения, испытываемые наркоманами, ведут к увеличению потребления опиоида и формированию психической зависимости, которая еще более возрастает при развитии физической зависимости, когда только регулярное употребление наркотика

обеспечивает нормальный, комфортный образ жизни. Психическая зависимость формируется за 3–4 мес при приеме опия, за 2 мес при приеме морфина и значительно быстрее при использовании героина.

Наиболее явным диагностическим признаком потребления опиоидов является резкое сужение зрачков в момент приема («булавочная головка»), а также бледность кожных покровов, затрудненное дыхание, снижение температуры тела. Для наркоманов характерны истощение, желтушность кожи; могут обнаруживаться следы инъекций на коже.

Лекарственные взаимодействия

Сочетание агонистов-антагонистов с агонистами опиатных рецепторов ведет к уменьшению обезболивающего эффекта агонистов, а у наркоманов способно спровоцировать возникновение абстинентного синдрома.

Алкоголь, седативные, нейролептические препараты усиливают угнетающее действие опиоидов на ЦНС, в том числе угнетение дыхания; возможно усиление гипотензии.

Существует вероятность развития судорожного синдрома при сочетанном применении трамадола и трициклических антидепрессантов. Обезболивающий эффект трамадола уменьшается у пациентов, получающих карбамазепин.

Сочетанное применение опиоидов с ингибиторами МАО может привести к развитию гипертермической комы; возможно повышение АД.

Описано снижение плазменной концентрации ципрофлоксацина при использовании опиоидов.

Прокинетики (метоклопрамид и домперидон) уменьшают действие опиоидов на ЖКТ.

Противопоказания к применению опиоидов

- ▶ Острая или выраженная хроническая дыхательная недостаточность.
- ▶ Острая алкогольная интоксикация.
- ▶ Паралитический илеус.
- ▶ Синдром «острого живота» или подозрение на него; боли в животе неясного генеза.
- ▶ Внутричерепная гипертензия, черепно-мозговая травма или подозрение на нее.
- ▶ Феохромоцитома.
- ▶ Тяжелая печеночная недостаточность.
- ▶ Возраст до 2,5 лет.

С особой осторожностью, корригируя дозы, и только по строгим показаниям следует применять опиоиды у пациентов следующих групп риска:

- ▶ пожилого и старческого возраста;
- ▶ с тяжелой кахексией;
- ▶ артериальной гипертензией;
- ▶ снижением функции щитовидной железы и коры надпочечников;
- ▶ с бронхиальной астмой и другими вариантами ХОБЛ (только в период ремиссии, при отсутствии симптомов дыхательной недостаточности);
- ▶ с доброкачественной гиперплазией предстательной железы;
- ▶ нарушениями функции почек и печени (требуется коррекция дозы);
- ▶ при панкреатите, состоянии после холецистэктомии, дивертикулезе кишечника;
- ▶ судорожном синдроме в анамнезе;
- ▶ с наркотической зависимостью;
- ▶ при беременности и лактации (опиоиды относятся к лекарственным препаратам категории С).

Применение при беременности

У беременных постоянное применение опиоидов может привести к развитию физической зависимости плода, что проявится синдромом отмены в ранний послеродовой период.

Применение при лактации

Опиоиды проникают в грудное молоко, поэтому не должны использоваться у кормящих пациенток.

Препараты

Морфин — сильный агонист опиатных рецепторов, основной препарат при лечении тяжелого болевого синдрома. Используется для премедикации, послеоперационного обезболивания. В неотложной кардиологии применяется для купирования ангинозного синдрома, острой левожелудочковой недостаточности.

Начало действия при подкожном введении отмечается через 10–15 мин, при приеме внутрь — через 20–30 мин, продолжительность действия — 3–5 ч.

Обычная разовая аналгетическая доза морфина при внутривенном и подкожном введении составляет 10 мг. Максимальная суточная доза для взрослых — 50 мг, но у онкологических больных с синдромом хронической боли она может достигать и 1 г.

Выпускается (Морфин^{*}, Морфина гидрохлорид^{*}) в виде 1% раствора для инъекций по 1 мл (ампулы, шприцы-тюбики). При лечении хронической боли выпускается для приема внутрь в таблетках, таблетках депо и замедленного высвобождения.

Бупренорфин является частичным агонистом опиоидных рецепторов подтипа мю- и антагонистом каппа-рецепторов. Применяется при болевом синдроме высокой интенсивности (после оперативных вмешательств, у онкологических больных, при инфаркте миокарда, почечной колике, ожогах). Вводится внутривенно, внутримышечно, сублингвально. Разовая доза для взрослых при внутривенном и внутримышечном введении — 0,3–0,45 мг. При необходимости инъекции повторяют каждые 6–8 ч. При сублингвальном приеме — 0,2–0,4 мг с интервалом между приемом 6–8 ч. В меньшей степени, чем морфин, вызывает привыкание и лекарственную зависимость.

Тримеперидин (Промедол^{*}) — синтетический агонист опиатных рецепторов, уступающий морфину по обезболивающей активности в 2–4 раза. В меньшей степени повышает тонус гладких мышц кишечника, обладает спазмолитическим действием в отношении бронхов, мочеточников, что делает его применение предпочтительнее для купирования послеоперационной боли. Применяется для премедикации. При невозможности использования морфина может применяться для купирования ангинозных болей, острой левожелудочковой недостаточности.

При подкожном введении эффект развивается через 10–20 мин и продолжается 3–4 ч. При приеме внутрь действует в 1,5–2 раза слабее, чем при парентеральном введении в связи с выраженным метаболизмом при первичном прохождении через печень.

Выпускается в виде 1 и 2% растворов для инъекций по 1 мл (ампулы, шприцы-тюбики); для приема внутрь — таблетки по 25 мг.

Фентанил — мощный синтетический агонист опиатных рецепторов короткого действия, превосходящий морфин по обезболивающему эффекту в 100 раз. Хорошо проникает через ГЭБ, через 2 мин после внутривенного введения вызывает аналгезию. Длительность действия после однократного введения не превышает 30 мин. Применяется исключительно для аналгезии во время хирургических операций.

Выпускается в виде 0,005% раствора для инъекций по 1, 2 мл (ампулы). Трансдермальная форма в виде пластыря используется для лечения тяжелого болевого синдрома, преимущественно у онкологических больных.

Кодеин — агонист опиатных рецепторов с низкой анальгетической активностью, использующийся для лечения несильной острой и хронической боли чаще в комбинации с НПВП (парацетамолом, ацетилсалициловой кислотой, ибупрофеном). В больших дозах вызывает возбуждение. К кодеину развивается зависимость, но значительно менее выраженная, чем к морфину. В качестве симптоматического средства используется при сухом кашле.

Анальгетический эффект развивается через 30–60 мин после приема внутрь и длится 4–6 ч.

Применяется внутрь по 10–60 мг, каждые 3–6 ч. Высшая суточная доза — 120 мг.

Выпускается в виде субстанции; официальные формы зарегистрированы в РФ лишь как комбинированные препараты.

Бупрофанол (Морадол^а, Стадол^а) — агонист-антагонист опиатных рецепторов. По сравнению с морфином обладает большей обезболивающей активностью, в меньшей степени угнетает дыхание и имеет меньший наркотический потенциал. Продолжительность действия — 3–4 ч. Не влияет на тонус сфинктеров, моторику ЖКТ. В раннем послеоперационном периоде после анестезии на основе фентанила может уменьшать остаточные эффекты фентанила, в том числе депрессию дыхания, оказывая собственный анальгетический эффект. Применяется при умеренном и выраженном болевом синдроме, для премедикации, при общем обезболивании. Нельзя применять совместно с агонистами опиатных рецепторов из-за антагонистической активности.

Применяется по 1–2 мг внутривенно, 2–4 мг внутримышечно, с повторными введениями через 3–6 ч. У пожилых, больных с нарушением функции печени и/или почек дозу уменьшают в два раза, а интервал между введениями составляет 6 ч.

Выпускается в виде 0,2% раствора для инъекций по 1 и 2 мл (ампулы).

Трамадол (Трамал^а, Маброн^в, Традол^в) — синтетический опиоид со смешанным механизмом действия. Применяется для лечения боли умеренной интенсивности. В терапевтических дозах значительно реже вызывает опасные нежелательные действия, свойственные морфину. Вероятность развития толерантности и резистентности очень мала даже при многомесячном применении; синдром отмены слабо выражен по сравнению с другими опиоидными анальгетиками. Наиболее частыми нежелательными действиями являются сухость во рту, сонливость, тошнота. Однако их интенсивность невелика и, как правило, не требует отмены препарата.

При приеме внутрь обезболивающее действие развивается через 20–30 мин и продолжается 4–6 ч.

Первая доза при болевом синдроме составляет 50–100 мг. Суточная доза не должна превышать 400 мг, а для пациентов старше 75 лет — 300 мг. У пациентов с хронической почечной недостаточностью и заболеваниями печени требуется корректировка дозы.

Выпускается в капсулах по 50 мг; в каплях (флаконы) и растворе-каплях для приема внутрь (флаконы, флаконы с дозатором и флаконы с капельницей) 100 мг в 1 мл по 10 и 96 мл; в таблетках замедленного высвобождения (ретард) по 100, 150 и 200 мг (с длительностью действия до 10–12 ч); в ректальных суппозиториях по 100 мг и в виде 5% раствора для инъекций (ампулы) по 1 и 2 мл.

Пентазоцин (Фортрал[®]) — агонист-антагонист опиатных рецепторов, уступающий по обезболивающей активности буторфанолу, но превосходящий его по частоте нежелательных действий и наркогенному потенциалу.

Для обезболивания применяется по 30–60 мг внутривенно, внутримышечно, подкожно с интервалом в 2–4 ч, внутрь — по 50 мг 3–4 раза в день; максимальная суточная доза при приеме внутрь — 350 мг.

Выпускается в виде таблеток по 50 мг и 3% раствора для инъекций 1 мл (ампулы).

Налоксон (Налоксон[®], Наркан[®]) — универсальный антагонист опиатных рецепторов, вытесняющий опиоиды из связи со всеми подтипами рецепторов. Применяется при передозировке опиоидов, при угнетении дыхания, вызванного опиоидами, и в ситуациях, когда причина респираторной депрессии не установлена.

При внутривенном введении действие начинается через 2 мин, при подкожном и внутримышечном — менее чем через 5 мин; максимальный эффект достигается через 5–15 мин; его длительность зависит от дозы и пути введения и может составлять 45 мин (при внутривенном введении существенно меньше). После прекращения действия возможно повторное развитие нарушений дыхания, так как длительность действия опиоида может быть больше, чем налоксона.

С осторожностью применяется у наркоманов (провокация синдрома отмены). Не установлена безопасность у беременных и детей.

Нежелательное действие: при быстром введении и применении больших доз могут развиваться артериальная гипотензия или гипертензия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, отек легких, судорожный синдром, тремор, потливость, тошнота, рвота; возможны аллергические реакции.

Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату.

При угрожающих жизни состояниях *применяется* внутривенно в дозе от 0,4–0,8 до 2,0 мг. Для пролонгации эффекта часть дозы возможно ввести внутримышечно или подкожно. При отсутствии эффекта дозу можно повторить через 2–3 мин. Если после суммарной дозы 10 мг через 10 мин после введения налоксона нет ответа, то следует пересмотреть диагноз.

У детей внутривенно применяют дозы 0,01 мг/кг.

При послеоперационном наркотическом угнетении дыхания налоксон вводят внутривенно по 0,1–0,2 мг каждые 2–3 мин, стремясь восстановить дыхание с сохранением частичного обезболивания.

Выпускается в виде раствора для инъекций (ампулы) 0,4 мг/мл по 1 мл.

К антагонистам морфиноподобных средств относятся налтрексон и налорфин, Налтрексон действует подобно налоксону, но более продолжительно — до 24–40 ч, применяют внутрь, в таблетках, эффект наступает через 1–2 ч. Налорфин является агонистом-антагонистом, редко применяется при передозировке наркотических анальгетиков. Болеутоляющее действие препарата не используется, так как налорфин вызывает возбуждение и галлюцинации.

Контрольные вопросы

1. Трамадол отличается от морфина тем, что:

- А. Крайне редко вызывает в терапевтической дозе угнетение дыхания.
- Б. Вызывает более сильную физическую и психическую зависимость.
- В. Часто вызывает брадикардию.
- Г. Более эффективно купирует сильную боль.
- Д. Все вышеуказанное справедливо.

2. Какими нежелательными действиями не обладает морфин?

- А. Задержка мочи.
- Б. Запоры.
- В. Физическая зависимость.
- Г. Острая печеночная энцефалопатия.
- Д. Мышечная слабость.

3. Каковы показания к применению налоксона?

- А. Угнетение дыхания при передозировке барбитуратов.
- Б. Купирование сильных болей.
- В. Угнетение дыхания, вызванное опиоидами.

- Г. Купирование болевого синдрома при остром инфаркте миокарда у наркомана.
Д. Премедикация.
- 4. Что характерно для кодеина?**
- А. Применяется для купирования болей слабой и умеренной интенсивности.
Б. Обладает противокашлевым действием.
В. Вызывает значительно менее выраженную зависимость по сравнению с морфином.
Г. В больших дозах вызывает возбуждение.
Д. Все вышеуказанное справедливо.
- 5. Какое из приведенных утверждений ошибочно?**
- А. Комбинация кодеина и парацетамола обладает более выраженным анальгетическим эффектом, чем монокомпонентные препараты.
Б. Налоксон применяется при нарушениях дыхания, вызванных опиатами.
В. Парентеральное введение анальгетиков применяется при купировании острого болевого синдрома.
Г. Для купирования послеоперационной боли после экстракции зуба применяется тримеперидин (Промедол[®]).
Д. Назначение наркотических анальгетиков онкологическим больным не ограничено развитием физического пристрастия.
- 6. Что характерно для агонистов-антагонистов опиатных рецепторов?**
- А. Могут вызывать синдром отмены у больного с зависимостью к морфину.
Б. Вызывают более сильную физическую зависимость, чем морфин.
В. Вызывают угнетение дыхания при использовании в терапевтических дозах.
Г. Не обладают наркогенным потенциалом.
Д. Используются при купировании боли слабой интенсивности.
- 7. Что верно в отношении фентанила?**
- А. Синтетический опиоид с выраженным анальгетическим эффектом.
Б. Обладает коротким действием при парентеральном введении.
В. Может применяться трансдермально.
Г. Быстро вызывает формирование физической зависимости.
Д. Все вышеуказанное верно.

8. При каких заболеваниях требуется снижение дозы опиоидов?

- А. ИБС.
- Б. Артериальная гипертензия.
- В. Хронические заболевания печени.
- Г. Остеоартроз.
- Д. Гипертиреоз.

9. Какое утверждение справедливо?

- А. Наркотические анальгетики противопоказаны пожилым больным.
- Б. Морфин вызывает повышение давления в легочной артерии.
- В. Трамадол не вызывает нарушений мочеиспускания.
- Г. Налоксон применяется для премедикации.
- Д. Комбинация ацетилсалициловой кислоты и кодеина применяется для купирования выраженного болевого синдрома.

10. Какое утверждение неправильно в отношении буторфанола?

- А. Агонист-антагонист опиатных рецепторов.
- Б. Применяется как компонент премедикации и общей анестезии.
- В. Как антагонист опиатных рецепторов действует слабее налоксона.
- Г. Вызывает физическую зависимость реже, чем морфин.
- Д. Применяется совместно с фентанилом и другими агонистами опиатных рецепторов.

Глава 19

АНАЛЬГЕТИКИ

Боль — это неприятное сенсорное и эмоциональное состояние, обусловленное действительным или возможным повреждающим воздействием на ткани.

Определение «боль» охватывает:

- ▶ болезнетворный стимул, сообщающий о происшедшем или предстоящем повреждении тканей;
- ▶ личное, индивидуальное восприятие вредоносного фактора;
- ▶ комплекс ответов, направленных на защиту организма от болезнетворного фактора;
- ▶ категорию опыта, основанного на множестве событий, сопровождающихся сенсорными и эмоциональными состояниями.

Классификация болевых синдромов по этиологии (IASP)

1. Ноцицептивная боль.

- Соматическая (поражения мягких тканей, костей, кожи, мышц).
- Висцеральная (полостной выпот, перерастяжение капсулы органа).

Изначально ноцицептивная боль носит защитный характер, но при длительном раздражении (более 3 мес) становится фактором, отягощающим течение основного заболевания, формируя хронический болевой синдром.

2. *Нейропатическая боль*. Возникает на этапах передачи нервного импульса от болевого рецептора (ноцицепторов) в нейроны спинного мозга и вышележащие отделы ЦНС.

3. *Психогенная боль*. Возникает в ответ на индивидуально значимые психологические воздействия.

В зависимости от длительности боль подразделяется на *острую* и *хроническую*. Лечебная тактика при этом различается.

Наиболее частые случаи боли:

- ▶ головная боль;
- ▶ боль, связанная с патологией суставно-мышечного аппарата;
- ▶ зубная боль;
- ▶ дисменорея.

Боль в практике стоматолога встречается в 15–25% посещений. Активирующим ее фактором является прежде всего страх посещения врача и какого-либо вмешательства. Среди причин боли в стоматологии можно выделить следующие:

- ▶ боль во время манипуляций;
- ▶ послеоперационную боль;
- ▶ инфекционно-воспалительные заболевания зубочелюстной системы;
- ▶ травматическую боль;
- ▶ лицевые боли (невралгии, невриты);
- ▶ онкологические боли.

Анальгетики — это препараты, избирательно подавляющие болевую чувствительность, что позволяет им без выключения сознания купировать или снижать интенсивность боли вне зависимости от ее генеза.

Все анальгетики подразделяются на две основные группы: наркотические и ненаркотические.

1. Наркотические анальгетики (см. главу 18):

- агонисты опиатных рецепторов (морфин, кодеин, тримеперидин, фентанил);
- агонисты-антагонисты или частичные агонисты опиатных рецепторов (буторфанол, пентазоцин, бупренорфин);
- агонисты опиатных рецепторов со смешанным механизмом действия (трамадол).

2. Ненаркотические анальгетики — НПВП (см. главу 20):

- с обезболивающим действием и слабой противовоспалительной активностью (анальгетики-антипиретики);
- с противовоспалительным и обезболивающим действием.

3. Комбинированные препараты:

- НПВП + опиоид слабого действия (кодеин);
- НПВП + барбитурат (фенобарбитал);
- НПВП + кофеин и/или витамин С;
- НПВП + протектор слизистой оболочки ЖКТ (диклофенак + мизопростол), комбинация двух ненаркотических анальгетиков.

Применение анальгетиков в стоматологии. Выбор анальгетика зависит от причины, типа (соматическая, невропатическая, висцеральная), характера (острая, хроническая) и интенсивности боли, а также противопоказаний и факторов риска развития нежелательных действий.

Типы боли и причины ее развития

Соматическая боль развивается при поражении мягких тканей, костей, зубов, суставов, растяжении связок и сухожилий.

Невропатическая боль возникает как результат повреждения (сдавления) нервных структур.

Висцеральная боль — результат поражения и перерастяжения полых и паренхиматозных органов, канцероматоза серозных оболочек, асцита.

НПВП наиболее эффективны при соматических и невропатических болях, тогда как при висцеральном типе обезболивание достигается только применением наркотических анальгетиков. Принципы выбора анальгетика при острой боли приведены в табл. 19.1.

Боль считается *хронической*, если она длится 6 мес и более. В стоматологии это наблюдается при онкологических заболеваниях, невритах тройничного нерва, хронических заболеваниях СОПР. В этих случа-

Таблица 19.1. Выбор анальгетика при острой боли

Особенности клинической ситуации	Анальгетики I ряда	Альтернативные препараты	Путь введения
Острая несильная боль (после экстракции зуба)	Парацетамол. Ацетилсалициловая кислота	Ибупрофен. Лорноксикам. Парацетамол (или ацетилсалициловая кислота + кодеин). У пациентов группы риска — целекоксиб, мелоксикам	Внутрь
		Кетопрофен (раствор для полоскания)	Местно
Боль при воспалительных заболеваниях СОПР, челюстно-лицевой области, невритах, артритах височно-нежнечелюстного сустава, миофасциальном синдроме	Холина салицилат. Ибупрофен. Диклофенак. Кетопрофен	Целекоксиб. Мелоксикам	Местно. Внутрь, парентерально
Боль умеренной интенсивности после операций на челюстно-лицевой области, травм	Кеторолак. Лорноксикам. Диклофенак	Трамадол	Внутрь, парентерально
Интенсивная боль при онкозаболеваниях, после операций на челюстно-лицевой области, травм. Премедикация	Кеторолак. Трамадол. Буторфанол. Тримеперидин. Фентанил	Морфин	Парентерально. Внутрь + трансдермально

ях приобретает особую важность безопасность лечения. В то же время отказ от применения наркотических анальгетиков из-за опасения развития толерантности и зависимости у онкологических больных не оправдан. При синдроме хронической боли комитетом экспертов ВОЗ рекомендован план поэтапного лечения в зависимости от интенсивности боли.

I этап. Несильная боль — ненаркотический анальгетик [парацетамол, ацетилсалициловая кислота (Аспирин[®]), ибупрофен];

II этап. Умеренная боль — комбинация ненаркотического анальгетика и опиатного анальгетика слабого действия (кодеин, трамадол);

III этап. Сильная боль — комбинация ненаркотического и сильного наркотического анальгетика (морфин, бупренорфин).

При проведении обезболивающей терапии хронического болевого синдрома следует:

- ▶ отдавать предпочтение приему анальгетика внутрь;
- ▶ использовать эффективные дозы; режим введения должен обеспечивать стабильное обезболивающее действие;
- ▶ вводить анальгетики регулярно, а не во время развития сильных болей;
- ▶ подбирать дозы анальгетиков индивидуально, в зависимости от реакции пациента.

При терминальных состояниях у онкологических больных основная цель лечения — облегчение болей, развитие толерантности и зависимости не имеет существенного значения.

Как при остром, так и при хроническом болевом синдроме широко используются комбинированные анальгетические препараты, эффективность и безопасность которых представлена в табл. 19.2.

Таблица 19.2. Эффективность и безопасность комбинаций анальгетических препаратов

Комбинация	Анальгетический эффект	Безопасность	Примечание
НПВП + протектор слизистой ЖКТ (синтетический простагландин)	Не повышается	Возрастает	Показан больным группы риска по развитию гастропатии
Парацетамол/ацетилсалициловая кислота + слабый опиоид (кодеин)	Повышается	Возрастает риск развития нежелательных действий опиоидов	Более рационально применение отдельных препаратов

Окончание табл. 19.2

Комбинация	Аналгетический эффект	Безопасность	Примечание
Ибупрофен + слабый опиоид (кодеин)	Выше или та же	То же	То же
НПВП + барбитурат (фенобарбитал)	Не повышается	Возрастает риск развития нежелательных действий барбитуратов	Комбинация нерациональна
НПВП + кофеин	Не повышается	Стимулирующий эффект кофеина	Комбинация нерациональна
НПВП + витамины	Не повышается	Не доказано	Комбинация нерациональна
Парацетамол/ацетилсалициловая кислота + метамизол натрия/аминифеназон/бутилфеназон	Выше	Возрастает риск развития нежелательных действий	Комбинация не должна применяться

Препараты

Ацетаминофен* (парацетамол, Калпол*, Панадол*). Таблетки по 0,12 г; 0,125 г; 0,25 г; 0,3 г; 0,5 г. Суспензия и сироп 120 мг/5 мл. Раствор для приема внутрь 120 и 125 мг/5 мл. Взрослые: внутрь 0,5–1,0 г 4–6 раз/сут. Дети: внутрь 10–15 мг/кг 4–6 раз/сут.

По уровню аналгезирующего и жаропонижающего действия практически равноценен ацетилсалициловой кислоте (Аспирину*). В отличие от нее, парацетамол обладает минимальным и клинически незначимым противовоспалительным эффектом. Это обусловлено тем, что парацетамол больше подавляет синтез простагландинов в ЦНС, чем в периферических тканях.

Хорошо всасывается при приеме внутрь и ректально. Максимальная концентрация в крови развивается через 0,5–2 ч после введения. Метаболизируется в печени в 2 стадии: сначала под действием ферментных систем цитохрома P450 образуются промежуточные метаболиты, которые затем расщепляются при участии глутатиона. Период полувыведения — 2–2,5 ч.

Парацетамол считается одним из наиболее безопасных НПВП. В отличие от ацетилсалициловой кислоты (Аспирина*), он не вызывает синдром Рея, не обладает гастротоксичностью, не влияет на агре-

гацию тромбоцитов. В отличие от пиразолонов и пиразолидинов, не вызывает агранулоцитоз и апластическую анемию. Аллергические реакции наблюдаются редко.

Однако при длительном систематическом приеме возможно развитие анальгетической нефропатии и почечной недостаточности.

Одномоментный прием парацетамола в дозе более 10 г у взрослых или более 140 мг/кг у детей ведет к тяжелому поражению печени. Причина — истощение запасов глутатиона и накопление промежуточных продуктов метаболизма парацетамола, обладающих гепатотоксичностью. Симптомы отравления появляются на 2–3-й день: тошнота, рвота, нарушение свертывания крови, повышение активности трансаминаз, иногда желтуха. Возможен летальный исход. *Меры помощи:* промывание желудка с использованием активированного угля, ацетилцистеин (донатор глутатиона) — внутрь 20% раствор, декстроза (Глюкоза[®]) внутривенно, при увеличении международного нормализованного отношения (МНО) более 2,5 препараты витамина K₁ (фитоменадион — внутримышечно 1–10 мг), нативная плазма, факторы свертывания крови. Форсированный диурез, перитонеальный диализ и гемодиализ при отравлении парацетамолом неэффективны. Нельзя применять антигистаминные препараты, глюкокортикоиды и фенobarбитал, усиливающие образование гепатотоксичных метаболитов.

В стоматологии парацетамол может рассматриваться как альтернатива ацетилсалициловой кислоте (Аспирину[®]) для купирования послеоперационной зубной боли, например, у пациентов со склонностью к кровотечениям, при бронхиальной астме, а также у детей. Широко используется при других болевых синдромах и в качестве антипиретика. Отмечена дозозависимость анальгезирующего эффекта: доза 1000 мг, как правило, более эффективна, чем 650 мг.

Метамизол натрия (Анальгин[®], Дипирон[®]). Таблетки по 0,1 г и 0,5 г, ампулы по 1 и 2 мл 50% раствора. Взрослые: внутрь 0,5–1,0 г 3–4 раза/сут, внутримышечно или внутривенно по 2–5 мл 50% раствора 2–4 раза/сут. Дети: 5–10 мг/кг 3–4 раза/сут.

Обладает выраженным анальгезирующим эффектом, который обусловлен преимущественно центральными механизмами, в частности нарушением проведения болевых импульсов в спинном мозге. Не обладает противовоспалительным действием.

Быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ. Максимальная концентрация в крови развивается через 1–2 ч, период полувыведения — 2,5 ч.

В стоматологии может использоваться для купирования зубной боли. При необходимости оказания быстрого эффекта вводится парентерально.

Поскольку метамизол натрия является пиразолоновым производным, при его использовании существует потенциальный риск развития апластической анемии или агранулоцитоза. В связи с этим метамизол натрия не следует назначать пациентам с нарушениями кроветворения и сочетать с другими гематотоксичными препаратами.

Контрольные вопросы

1. Выберите препарат для купирования послеоперационной зубной боли средней интенсивности для взрослого пациента без факторов риска:
 - А. Индометацин.
 - Б. Целекоксиб.
 - В. Тримеперидин (Промедол[®]).
 - Г. Ибупрофен.
 - Д. Реопирин[®].
2. Выберите препарат для купирования послеоперационной зубной боли средней интенсивности для взрослого пациента с геморрагическим диатезом:
 - А. Кеторолак.
 - Б. Ацетилсалициловая кислота (Аспирин[®]).
 - В. Парацетамол.
 - Г. Фенилбутазон.
 - Д. Ацетилсалициловая кислота + кофеин + парацетамол (Цитрамон П[®]).
3. Выберите препарат для купирования послеоперационной зубной боли высокой интенсивности для взрослого пациента без факторов риска:
 - А. Ацетилсалициловая кислота (Аспирин[®]).
 - Б. Парацетамол.
 - В. Кеторолак.
 - Г. Седалгин-нео[®].
 - Д. Пироксикам.
4. Какие нежелательные действия наиболее характерны для метамизола натрия?
 - А. Острые эрозии ЖКТ.
 - Б. Бронхообструкция.
 - В. Геморрагический синдром.
 - Г. Лейкопения.
 - Д. Обострение хронического колита.

5. Назначение какого НПВП показано для купирования несильной боли после стоматологического вмешательства у пациента среднего возраста без факторов риска?

А. Целекоксиб.

Б. Пироксикам.

В. Кеторолак.

Г. Трамадол.

Д. Ибупрофен.

6. Какое утверждение неправильно относительно парацетамола?

А. Противопоказан при нарушениях функции печени.

Б. Может применяться у детей при вирусных инфекциях.

В. Не влияет на агрегацию тромбоцитов.

Г. При приеме возможно развитие аллергических реакций.

Д. Обладает выраженным обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным действием.

Глава 20

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — группа лекарственных средств, предотвращающих развитие или снижающих интенсивность воспалительной реакции. Кроме противовоспалительного действия, НПВП обладают еще обезболивающим и жаропонижающим эффектами. НПВП относятся к числу наиболее часто используемых ЛП; многие из них входят в число препаратов безрецептурного отпуска.

Показания к применению в стоматологии

- ▶ Лечение воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, периодонта, пародонта, слизистой полости рта.
- ▶ Купирование острой и хронической боли.
- ▶ Премедикация перед стоматологическим вмешательством.

Учитывая, что НПВП являются одними из самых употребляемых лекарственных средств, стоматологу, как врачу вообще, необходимо знать также и другие показания их использования.

Химические свойства. По химической структуре НПВП в своем большинстве представляют слабые органические кислоты. Некоторые из них, например набуметон, являются предшественниками активного препарата с кислотными свойствами (пролекарствами).

Классификация. Существует несколько классификаций НПВП. В зависимости от выраженности противовоспалительной активности и химической структуры НПВП подразделяются следующим образом.

1. С выраженной противовоспалительной активностью.

▶ Кислоты.

• Салицилаты:

- ацетилсалициловая кислота (Аспирин[®]);
- дифлунизал;
- лизинмоноацетилсалицилат.

- Пиразолидины:
 - фенилбутазон.
- Производные индолуксусной кислоты:
 - индометацин;
 - сулиндак;
 - этодолак.
- Производные фенилуксусной кислоты:
 - диклофенак.
- Оксикамы:
 - пироксикам;
 - теноксикам;
 - лорноксикам;
 - мелоксикам;
 - судоксикам.
- Производные пропионовой кислоты:
 - ибупрофен;
 - напроксен;
 - флурбипрофен;
 - кетопрофен;
 - тиапрофеновая кислота.
- ▶ Некислотные производные.
 - Алканоны:
 - набуметон.
 - Производные сульфонида:
 - нимесулид.
 - Коксибы:
 - целекоксиб;
 - рофекоксиб;
 - валдекоксиб;
 - лумиракоксиб[®];
 - парекоксиб;
 - эторикоксиб.
- 2. Со слабой противовоспалительной активностью.
 - ▶ Производные антраниловой кислоты.
 - Мефенамовая кислота.
 - Этофенамат.
 - ▶ Пиразолоны.
 - Метамизол натрия.
 - Аминофеназон.
 - Пропифеназон.

- ▶ Производные парааминофенола.
 - Фенацетин[®].
 - Парацетамол.
- ▶ Производные гетероарилуксусной кислоты.
 - Кеторолак.
- 3. Комбинированные препараты.
 - ▶ Артротек[®] (диклофенак + мизопростол).

Другая классификация основана на селективности НПВП по отношению к их влиянию на изформы фермента циклооксигеназы (табл. 20.1).

Таблица 20.1. Классификация нестероидных противовоспалительных препаратов по селективности в отношении различных форм циклооксигеназы

Действие	Препараты
Выраженная селективность в отношении циклооксигеназы (ЦОГ)-1	Ацетилсалициловая кислота (Аспирин [®]). Индометацин. Кетопрофен. Пироксикам
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1	Диклофенак. Ибупрофен. Напроксен. Лорноксикам. Мелоксикам
Селективность в отношении ЦОГ-2	Нимесулид. Целекоксиб. Рофекоксиб

Механизм действия

Все НПВП имеют идентичные точки приложения (Brook P.M., 1993), среди которых можно выделить:

- ▶ синтез простагландинов;
- ▶ синтез лейкотриенов;
- ▶ образование супероксидных радикалов;
- ▶ высвобождение лизосомальных ферментов;
- ▶ активацию клеточных мембран;
- ▶ агрегацию и адгезию нейтрофилов;
- ▶ функцию лимфоцитов;
- ▶ синтез ревматоидного фактора;
- ▶ синтез цитокинов;
- ▶ метаболизм хряща.

Из множества механизмов НПВП главная роль принадлежит ингибированию циклооксигеназы (ЦОГ) — ключевого фермента воспаления. В результате ингибирования ЦОГ нарушается синтез простагландинов (ПГ) из арахидоновой кислоты. ПГ являются медиаторами воспалительной реакции, вызывают экссудацию и отек, сенсибилизируют рецепторы к медиаторам боли (гистамину, брадикинину) и понижают порог болевой чувствительности. Они повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию пирогенов, образующихся в организме под влиянием инфекционных агентов, токсинов.

Имеется по крайней мере два изофермента, которые регулируют синтез двух различных подклассов ПГ (рис. 20.1). ЦОГ-1 постоянно присутствует в тканях и участвует в синтезе ПГ, регулирующих физиологические функции клеток: тромбоцитов, эпителия слизистой оболочки ЖКТ, эндотелия сосудов и др. В то же время количество ЦОГ-2 в тканях крайне мало, и лишь в процессе развития воспалительной реакции оно резко возрастает, что и служит одним из основных патогенетических механизмов воспаления. Подавление синтеза ЦОГ-1 при применении НПВП объясняет природу основ-

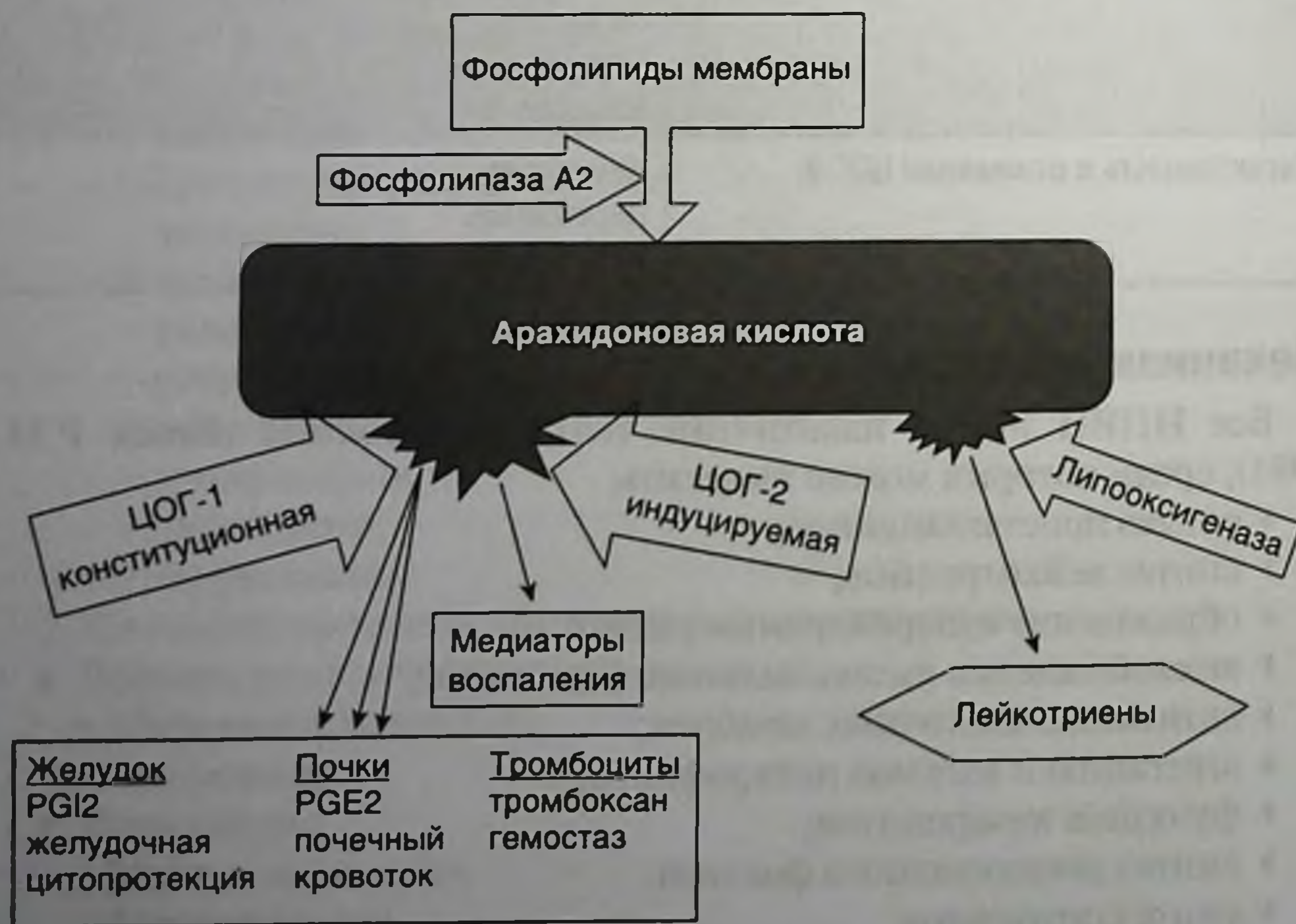


Рис. 20.1. Современная циклооксигеназная концепция

ных нежелательных эффектов этих препаратов. Соотношение выраженности ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 позволяет ранжировать НПВП по уровню их безопасности. Из часто применяемых препаратов наименее безопасными являются пироксикам и индометацин, более безопасными — ацетилсалициловая кислота, диклофенак, кетопрофен, ибупрофен. В последние годы синтезировано несколько селективных ингибиторов ЦОГ-2 (целекоксиб, мелоксикам), которые обладают хорошей обезболивающей и противовоспалительной активностью.

Вероятность развития нежелательных действий увеличивается пропорционально дозе препарата (дозозависимый эффект). Так, ибупрофен в суточной дозе до 1200 мг относительно безопасен, но при увеличении дозы до 2400–4800 мг частота нежелательных эффектов сравнима с таковой при приеме других неселективных НПВП.

Кроме блокады синтеза ПГ, известны и другие механизмы действия НПВП (см. выше), выраженность которых у отдельных препаратов различна. У метамизола натрия выявлена способность тормозить проведение болевых импульсов в спинном мозге. Установлено, что анионные свойства НПВП позволяют им проникать в бислой фосфолипидных мембран иммунокомпетентных клеток и непосредственно влиять на взаимодействие белков, предотвращая клеточную активацию на ранних стадиях воспаления. Некоторые НПВП повышают уровень внутриклеточного кальция в Т-лимфоцитах, который способствует увеличению пролиферации и синтеза интерлейкина-2 (ИЛ-2).

Основные терапевтические эффекты

Среди множества эффектов НПВП наибольшее терапевтическое значение имеют противовоспалительный, обезболивающий, жаропонижающий и антиагрегантный.

Противовоспалительное действие. По степени выраженности противовоспалительного действия НПВП можно расположить в следующей последовательности: индометацин > диклофенак > пироксикам > кетопрофен > напроксен > ибупрофен > ацетилсалициловая кислота (Аспирин[®]), что правомочно для средних терапевтических доз. Новые селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам и целекоксиб) не уступают по эффективности диклофенаку, пироксикаму или напроксену. Все НПВП подавляют фазу экссудации. Некоторые из них, например индометацин, диклофенак, уменьшая синтез коллагена, влияют и на процессы пролиферации. Несмотря на

существование средних терапевтических доз, имеются значительные различия в эффективности НПВП у отдельных больных и при различных воспалительных заболеваниях, что диктует необходимость индивидуального подбора НПВП для каждого конкретного больного.

Обезболивающее действие. НПВП подавляют боль слабой и средней интенсивности соматического (при поражении мягких тканей, костей, мышечном спазме) и невропатического (при повреждении нервных структур) происхождения. При висцеральных болях, связанных с перерастяжением полых и паренхиматозных органов или канцероматозом, их эффективность меньше, чем опиоидов. В то же время НПВП обладают достаточно высокой обезболивающей активностью при коликах и послеоперационных болях.

Кеторолак, ибупрофен, кетопрофен, парацетамол, лорноксикам широко применяются в стоматологии для купирования острой послеоперационной боли. Преимущество НПВП перед опиоидами состоит в том, что они не угнетают дыхательный центр, не вызывают эйфорию, к ним не развивается пристрастие, они не обладают спазмогенным действием.

Одним из достаточно безопасных средств для купирования несильной боли является парацетамол, который, в отличие от других препаратов этой группы, обладает центральным действием, не блокирует синтез ПГ на периферии и, следовательно, лишен противовоспалительного и ульцерогенного действия, а также существенного влияния на свертывающую систему крови.

Для купирования умеренного болевого синдрома широко применяется ибупрофен — один из самых безопасных неселективных НПВП, обладающий и умеренно выраженным противовоспалительным действием. При использовании обезболивающих доз (до 1200 мг/сут) он оказывает более значительный обезболивающий эффект, чем парацетамол или ацетилсалициловая кислота (Аспирин[®]) в дозе до 3,0 г/сут, и реже вызывает нежелательные действия.

Целекоксиб в дозе 100–400 мг при стоматологических операциях оказывает обезболивающее действие, аналогичное эффекту ацетилсалициловой кислоты в дозе 500–1000 мг.

В терапевтических дозах (табл. 20.2) все НПВП обладают сходным обезболивающим эффектом, сравнимым с действием слабых наркотических анальгетиков (кодеина в дозе 60 мг). Комбинация парацетамола (600–650 мг) и кодеина (60 мг) более эффективна, чем каждый из этих препаратов в отдельности.

Таблица 20.2. Рекомендуемые обезболивающие дозы и кратность приема некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов

НПВП	Разовая доза, мг	Интервал, ч	Максимальная суточная доза, мг	Примечание
Ацетилсалициловая кислота	500–1000 (внутрь)	4–6	4000	Длительность действия после однократного приема — 4 ч
Парацетамол	500–1000 (внутрь)	4–6	4000	Ульцерогенным действием не обладает
Ибупрофен	200–400 (внутрь)	4–8	2400	По обезболивающей активности 200 мг равно 650 мг ацетилсалициловой кислоты; 400 мг равно 600 мг парацетамола + 60 мг кодеина
Целекоксиб	100–200 (внутрь)	12–24	400	По обезболивающей активности 400 мг равно 150 мг диклофенака
Кетопрофен	25–50 (внутрь)	8	150	По обезболивающей активности 25 мг равно 400 мг ибупрофена
Диклофенак	Внутрь: 25–50 Внутримышечно: 75	Внутрь: 8. Внутримышечно: 24 (при сильной послеоперационной боли — 12)	150	По обезболивающей активности сравним с ацетилсалициловой кислотой, но более длительного действия. Применять парентерально не более 2 дней
Лорноксикам	Внутрь: начальная — 16, затем — 8. Внутримышечно: 8–16	12 (внутрь). Внутримышечно: 24 (при сильной послеоперационной боли — 12)	32	Осторожно при профессиях, связанных с повышенной концентрацией внимания
Кеторолак	Внутрь: 10. Внутримышечно, внутривенно: 10–30	4–6	Внутрь: 40. Внутримышечно, внутривенно: 90 (в группах риска — 60)	Применять не более 7 дней внутрь и не более 2 дней внутримышечно, внутривенно
Мелоксикам	7,5–15 (внутрь)	24	15	По обезболивающей активности равен диклофенаку

Жаропонижающее действие. НПВП эффективно снижают повышенную и не влияют на нормальную температуру тела. Это действие обусловлено их влиянием на центр терморегуляции в гипоталамусе, в результате чего возрастающее вследствие вазодилатации поверхностных сосудов кожи излучение тепла преобладает над тормозящейся теплопродукцией. Процесс потери тепла сопровождается значительным потоотделением.

Антиагрегантное действие. Все НПВП вызывают снижение продукции тромбоксана и торможение процесса агрегации тромбоцитов. Наиболее клинически значимое действие на тромбоцитарную функцию оказывает ацетилсалициловая кислота. Она необратимо ингибирует ЦОГ и блокирует синтез тромбоксана в безъядерных, а потому не способных синтезировать новые ферменты тромбоцитах на все время их жизни (от 5–8 до 11–14 дней). На практике же в связи с разным возрастом циркулирующих тромбоцитов подавление их агрегации сохраняется приблизительно на 8 дней. Если больному предстоит оперативное лечение, то прием ацетилсалициловой кислоты надо прекратить за 1 нед до операции. Антиагрегантный эффект других НПВП слабее и носит обратимый характер. Описаны случаи повышенной кровоточивости, обусловленной антиагрегантным действием кеторолака, что требует особой осторожности при его применении у послеоперационных больных.

НПВП обладают умеренным *десенсибилизирующим* действием, связанным со следующими механизмами:

- ▶ ингибирование ПГ в очаге воспаления и лейкоцитах, что понижает хемотаксис моноцитов;
- ▶ снижение образования гидрогептанотриеновой кислоты, что уменьшает хемотаксис Т-лимфоцитов, эозинофилов и полиморфноядерных лейкоцитов в очаге воспаления;
- ▶ торможение деления лимфоцитов вследствие блокады образования ПГ.

Наиболее выражен десенсибилизирующий эффект у индометацина, мефенамовой кислоты, диклофенака (Диклофенака натрия[▲]) и ацетилсалициловой кислоты.

Фармакокинетика

Абсорбция. Все НПВП хорошо всасываются в ЖКТ, их биодоступность составляет 75–90%, а время достижения максимальной концентрации в крови — 2–3 ч. Прием пищи и антацидов снижает биодоступность большинства НПВП. Парентеральный путь введения используют для оказания неотложной помощи при выраженном

болевым синдроме или при невозможности приема внутрь, например при рвоте.

Связь с белками плазмы. Большинство НПВП почти полностью связываются с белками плазмы (90–99%), вытесняя при этом другие лекарственные вещества из их связи с плазменными альбуминами. У пациентов с гипоальбуминемией требуется снижение дозы НПВП. Исключением являются ацетилсалициловая кислота и парацетамол, которые связываются с белками плазмы в меньшей степени.

Распределение в организме. НПВП широко распределяются в средах организма, достигая высокой концентрации во внеклеточной и синовиальной жидкостях. Они проникают через плаценту и в небольших количествах в грудное молоко.

Фармакокинетика НПВП описывается двухкамерной моделью, где одной из камер являются ткани и синовиальная жидкость. Терапевтический эффект препаратов при суставных синдромах в определенной степени связывают со скоростью накопления и величиной концентрации НПВП в синовиальной жидкости, которая возрастает постепенно и сохраняется значительно дольше, чем в крови после прекращения применения препарата. Однако прямой корреляции между концентрацией их в крови и синовиальной жидкости не отмечается.

Метаболизм и элиминация. Все НПВП подвергаются биотрансформации в печени, поэтому при нарушении ее функции, портальной гипертензии с раскрытием портокавальных анастомозов возможно повышение концентрации препаратов в крови и развитие токсических реакций. Интоксикации могут быть результатом и накопления токсичных метаболитов. Так, из парацетамола, кроме неактивных глюкуронида и сульфата, в небольшом количестве образуется высокоактивный N-ацетилбензохинонимин, обезвреживающийся путем конъюгации с тиоловой группой глутатиона. При истощении запасов последнего несвязанный токсичный метаболит вызывает гибель печеночных и почечных клеток с развитием острой печеночной и почечной недостаточности.

Незначительная часть неизмененных НПВП и их неактивные метаболиты выводятся почками, главным образом путем канальцевой секреции, а также с желчью. Некоторые из них (индометацин, оксикамы) подвергаются повторному всасыванию в ЖКТ, что может вести к повышению их концентрации в крови.

Среди НПВП можно выделить препараты с коротким и длительным периодом полувыведения (табл. 20.3).

Препараты с более коротким периодом полувыведения требуют более частого приема (за исключением специальных ретардных форм). При ис-

Таблица 20.3. Период полувыведения различных нестероидных противовоспалительных препаратов

Короткий период полувыведения		Длительный период полувыведения	
НПВП	$T_{1/2}$, ч	НПВП	$T_{1/2}$, ч
Ацетилсалициловая кислота	0,25	Целекоксиб	10–12
Диклофенак	1,1	Напроксен	14
Кетопрофен	1,8	Мелоксикам	20
Парацетамол	2,0		
Ибупрофен	2,1		
Лорноксикам	4,0		
Кеторолак	5–6		

пользовании препаратов с более длительным периодом полувыведения возрастает риск нежелательных действий, особенно у пациентов пожилого возраста с гипоальбуминемией, заболеваниями печени, почек.

Нежелательные действия

НПВП относятся к группе препаратов, достаточно часто вызывающих разнообразные нежелательные эффекты. Их значимость определяется прежде всего высокой частотой использования НПВП. Среди факторов риска развития нежелательных действий НПВП можно выделить:

1. Пожилой и старческий возраст.
2. Язвенную болезнь в анамнезе.
3. Заболевания кишечника.
4. Заболевания печени.
5. Заболевания почек.
6. Бронхиальную астму.
7. Застойную сердечную недостаточность.
8. Хроническую алкогольную интоксикацию.
9. Болезни крови.
10. Прием препаратов, с которыми взаимодействуют НПВП.
11. Лактацию.

Повреждение слизистой оболочки желудка и кишечника (НПВП-гастропатия и НПВП-энтеропатия) относится к наиболее распространенным нежелательным эффектам:

- ▶ является причиной 10–15% острых кровотечений из верхнего отдела ЖКТ;
- ▶ приводит к тотальному поражению слизистой;
- ▶ в 60% случаев осложняется желудочно-кишечными кровотечениями;

- ▶ приводит к развитию острого эрозивно-язвенного поражения желудка, имеет место у 80–90% больных отделений реанимации.

Можно выделить два типа нежелательного действия НПВП на слизистую ЖКТ.

1. Прямое повреждение слизистой оболочки препаратом, находящимся в просвете ЖКТ, — так называемые «таблеточные» гастрит, эзофагит, изжога, неприятные ощущения в эпигастрии. Избежать их развития можно назначением парентеральных или ректальных форм НПВП, а также кишечнорастворимых или быстрорастворимых таблеток, рекомендуя разжевывать обычные таблетки и запивать их большим количеством воды.
2. Развитие острых эрозий и язв желудка и луковицы 12-перстной кишки в результате блокады синтеза ПГ в слизистой оболочке ЖКТ лекарственным веществом, доставляемым в слизистую с кровью (резорбтивный эффект). Путь введения не влияет на частоту нежелательного действия этого типа. Для них характерны латентное течение, отсутствие болевого, диспептического синдромов. Ежегодно 1–2% больных, регулярно получающих НПВП, госпитализируются в связи с желудочно-кишечными кровотечениями и перфорациями. Летальность среди них достигает 10%. Блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов и антациды не предупреждают эти осложнения. Синтетический аналог ПГ (мизопростол) уменьшает риск развития НПВП-гастропатий примерно на 50%, но он сам по себе способен вызывать нежелательное действие со стороны ЖКТ в виде болей в животе, тошноты, рвоты, диареи, запоров, метеоризма. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 обладают существенно меньшим риском развития гастропатий, что делает эти средства препаратами выбора при лечении пациентов групп риска.

Факторы риска развития НПВП-гастроуденопатий:

- ▶ пожилой и старческий возраст;
- ▶ пептические язвы в анамнезе;
- ▶ желудочно-кишечные кровотечения или перфорации ЖКТ в анамнезе;
- ▶ женский пол;
- ▶ одновременное применение ГК или двух НПВП;
- ▶ большие дозы НПВП;
- ▶ сочетанное применение антикоагулянтов;
- ▶ курение;
- ▶ употребление алкоголя.

Для своевременного выявления гастродуаденопатий пациентам, систематически получающим НПВП, каждые полгода необходимо проводить гастроскопию.

Практические способы преодоления гастротоксичности без отмены НПВП:

- ▶ терапия гастроцитопротекторами и антацидами [сукральфат, висмута трикалия дицитрат (Де-нол^а), алгелдрат + магния гидроксид (Маалокс^а, Алмагель^а), мизопростол] на фоне терапии НПВП;
- ▶ терапия препаратами, блокирующими синтез HCl в желудке (ингибиторы протонной помпы, H₂-блокаторы);
- ▶ применение специальных лекарственных форм ацетилсалициловой кислоты для антиагрегантной терапии [энтеросолюбильные формы ацетилсалициловой кислоты (Аспирин^а) — Тромбо-АСС^а или таблетки, содержащие кислотный буфер, — Кардиомагнил^а];
- ▶ использование особенностей фармакокинетики НПВП (ибупрофен, лорноксикам);
- ▶ применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам, целекоксиб).

Нефротоксическое действие может реализовываться разными путями.

1. Прямое повреждающее влияние НПВП на почечную паренхиму с развитием интерстициального нефрита, некрозом почечных сосочков, почечной недостаточностью («анальгетическая нефропатия»). Особенно ярко это проявилось на примере фенаcetина^а, нефротоксическое действие которого послужило причиной запрещения его использования. Возможно развитие острого аллергического интерстициального нефрита.
2. Блокада синтеза ПГ вызывает нарушение почечного кровотока и, как следствие, ишемию почек, снижение почечной фильтрации, развитие почечной недостаточности. Это НД описано при приеме индометацина, фенилбутазона, кеторолака (Кеторола^а) и возможно при приеме других НПВП. Описано развитие почечной недостаточности при использовании геля, содержащего пироксикам, для снятия болей в плече.

Факторы риска развития нефротоксичности НПВП:

- ▶ пожилой и старческий возраст;
- ▶ заболевание почек в анамнезе;
- ▶ дегидратация;
- ▶ снижение объема циркулирующей жидкости;
- ▶ длительный прием НПВП и их комбинация.

Гематотоксичность. Токсическое влияние на костный мозг проявляется развитием агранулоцитоза, апластической анемии, цитопений. Оно наиболее характерно для производных пиразолона и пиразолидинов: метамизола натрия (Анальгина[•], Дипирона[•], Баралгина М[•]), фенилбутазона (Бутадиона[•]), аминофеназона (амидопирина[•]). По данным шведского исследования, частота развития агранулоцитоза при приеме метамизола натрия составляет 1 случай на 1700 выписанных рецептов. Тяжесть и высокая опасность для жизни осложнений послужили основанием для запрещения или значительного ограничения применения этих НПВП в ряде стран.

Гепатотоксичность. Выше уже указывалось на возможное гепатотоксическое действие парацетамола. Обычно это наблюдается при передозировке препаратов в случае приема 10 г и более в сутки при максимально допустимой суточной дозе для взрослых — 4 г. В то же время существуют факторы, повышающие риск развития гепатотоксичности, что может вести к сужению терапевтического диапазона, развитию относительной передозировки: употребление алкоголя, исходное нарушение функции печени, сочетанное применение гепатотоксичных препаратов, несбалансированное питание и голодание. Токсические симптомы при абсолютной или относительной передозировке парацетамола проявляются через 1–2 дня. Пациенты подлежат срочной госпитализации. В ранние сроки им назначают антидоты (активированный уголь). Специфическое лечение предусматривает введение предшественников глутатиона, содержащих тиольную группу:

- ▶ в тяжелых случаях вводят внутривенно капельно ацетилцистеин — 140 мг/кг в первое введение, а затем по 70 мг/кг каждые 4 ч (общее количество 300 мг/кг в течение 20 ч);
- ▶ в легких случаях назначают внутрь метионин 2,5 г через 4 ч до достижения суммарной дозы в 10 г.

Другие НПВП вызывают поражение печени значительно реже по сравнению с парацетамолом. На фоне приема НПВП возможно преходящее повышение активности печеночных ферментов в крови.

Аллергические реакции в виде различных кожных проявлений, анафилактических реакций чаще наблюдаются при приеме пиразолонов и пиразолидинов.

Бронхообструкция, связанная с блокадой синтеза бронходилатирующих ПГ и аллергическими механизмами, чаще развивается при приеме ацетилсалициловой кислоты, но возможна на фоне применения и других НПВП, кроме парацетамола. Больные бронхиальной астмой и других НПВП, кроме парацетамола. Больные бронхиальной астмой относятся к группе риска, и назначение им НПВП требует особой

осторожности и контроля. Ацетилсалициловая кислота им противопоказана.

Стоматиты развиваются при приеме любого НПВП. Частота и степень тяжести поражения слизистой оболочки полости рта зависят от длительности приема НПВП.

Синдром Рея — острая печеночная энцефалопатия, может развиваться у детей с вирусной инфекцией при приеме ацетилсалициловой кислоты.

Проктиты, обострение геморроя могут наблюдаться при использовании ректальных форм НПВП.

Нарушения психики при приеме НПВП могут проявляться в виде галлюцинаций, спутанности сознания (наиболее часто на фоне приема индометацина, до 1,5–4% случаев, что связано с высокой степенью проникновения препарата в ЦНС). Возможно транзиторное снижение остроты слуха при приеме ацетилсалициловой кислоты, индометацина, ибупрофена и препаратов группы пиразолона.

Образование метгемоглобина и гемолиз возникают под влиянием парацетамола.

К редким нежелательным действиям НПВП относятся развитие колита при приеме мефенамовой кислоты, нарушение слуха и отек легких при приеме салицилатов, развитие аутоиммунных синдромов при приеме фенилбутазона, ибупрофена, неврологические и психические нарушения при приеме индометацина, сиалоаденит при приеме фенилбутазона.

Лекарственные взаимодействия НПВП представлены в табл. 20.4.

Таблица 20.4. Лекарственные взаимодействия нестероидных противовоспалительных препаратов

Препарат	НПВП	Эффект
Алюминий-содержащие антациды	Все НПВП	Снижение биодоступности НПВП
Прокинетики	Все НПВП	Повышение скорости всасывания НПВП
Непрямые антикоагулянты	Ацетилсалициловая кислота, кеторолак, возможно другие НПВП	Вытеснение антикоагулянтов из связи с белками плазмы, увеличение их концентрации и повышение риска кровотечений
Пероральные сахароснижающие средства	Ацетилсалициловая кислота, кеторолак, возможно другие НПВП	Вытеснение сахароснижающих средств из связи с белками плазмы, увеличение их концентрации и повышение риска гипогликемии

Окончание табл. 20.4

Препарат	НПВП	Эффект
Дигоксин	Ацетилсалициловая кислота, возможно, другие НПВП	Повышение концентрации дигоксина в крови, риск развития дигиталисной интоксикации
Блокаторы β -адренорецепторов	Все НПВП	Снижение гипотензивного действия
Ингибиторы АПФ	Все НПВП	Снижение гипотензивного действия, гиперкалиемия
Диуретики	Все НПВП	Снижение диуретического и гипотензивного действия, гиперкалиемия, возрастание нефротоксичности
Аминогликозиды	Все НПВП	Повышение риска развития нефро- и ототоксичности
Фторхинолоны	Все НПВП	Повышение риска развития головных болей, нарушений сна, судорожного синдрома
Флюконазол	Целекоксиб	Увеличение $T_{1/2}$ и повышение концентрации целекоксиба в крови
Опиоиды	НПВП	Усиление обезболивающего эффекта

Пищевые взаимодействия. Большинство НПВП являются слабыми кислотами, поэтому пища замедляет их всасывание, не влияя существенно на биодоступность. Прием пищи увеличивает биодоступность целекоксиба. Аминофеназон (Амидопирин[®]) при взаимодействии с пищевыми нитритами может образовывать канцерогенные соединения.

Противопоказания

1. Индивидуальная непереносимость препарата в анамнезе.
2. Обострение язвенной болезни (кроме парацетамола).
3. Беременность (кроме парацетамола).

С особой осторожностью следует применять НПВП у пациентов групп риска, а при регулярном применении тщательно контролировать состояние пациентов.

Клинические особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов

Применение при беременности. В целом применения НПВП во время беременности следует избегать.

Ингибируя синтез ПГ в матке, который особенно усиливается за несколько часов до родов, НПВП могут удлинять период беременности и родов. НПВП способствуют закрытию у плода артериального протока.

Ацетилсалициловую кислоту нежелательно применять в III триместре беременности не только вследствие возможной задержки родов и риска преждевременного закрытия артериального (боталлового) протока, но и из-за повышения риска развития геморрагий во время родов. Высокие дозы ацетилсалициловой кислоты могут вызвать развитие легочной гипертензии и ядерной желтухи у новорожденного. Кеторолак (Кеторол[®]) не применяется у беременных. Нет данных о нежелательных действиях парацетамола у беременных.

Применение при лактации. НПВП проникают в материнское молоко, и их применение не рекомендуется при лактации. При применении матерью НПВП описано развитие у младенцев метаболического синдрома и появление кожных сыпей, а при приеме индометацина — судорог. У кормящих матерей возможно применение парацетамола.

Применение у детей. Парацетамол относится к наиболее безопасным препаратам и широко применяется у детей. В возрасте до 3 мес препарат применяется в дозе 10 мг/кг (только по назначению врача), от 3 мес до года — в дозе 24–120 мг, от 1 до 5 лет — 120–240 мг, от 6 до 12 лет — 240–500 мг. Если необходимо, прием препарата можно повторить каждые 4–6 ч, максимально до 4 раз в сутки. Курсовой прием не должен превышать 3 дней.

Ибупрофен для купирования болевого синдрома и лихорадки у детей в возрасте до 12 лет применяется с осторожностью в дозе 10–20 мг/кг в сутки за 3 приема, не рекомендовано его применение при массе тела менее 7 кг.

Безопасность кетопрофена, оксикамов, целекоксиба у детей до 15 лет не установлена.

Ацетилсалициловая кислота не применяется у детей до 12 лет из-за опасности развития синдрома Рея.

Кеторолак не рекомендуется применять у детей до 16 лет.

Назначение и дозировка. Противовоспалительный эффект развивается через 10–14 дней регулярного приема и отстает от обезболивающего, наблюдающегося уже в первые часы. Чувствительность к противовоспалительному действию НПВП варьирует в широких пределах, поэтому для каждого больного выбирается индивидуально. В качестве препарата первого ряда используют НПВП с низким риском развития нежелательных эффектов. Начинают с наименьших рекомендуемых доз с постепенным их повышением до достижения максимально возмож-

ного терапевтического эффекта при постоянном контроле безопасности лечения.

С противовоспалительной целью НПВП назначают после еды. Для получения быстрого обезболивающего или жаропонижающего эффекта их принимают натощак за 30 мин до или через 2 ч после еды, запивая $\frac{1}{2}$ –1 стаканом воды. После приема в течение 15 мин желательно не ложиться в целях профилактики эзофагита.

Большинство НПВП принимают 2–3 раза в сутки; в зависимости от времени максимальной выраженности симптомов возможно изменение режима приема. Препараты с длительным периодом полувыведения (оксикамы, целекоксиб) и ретардные формы принимают 1–2 раза в сутки.

Одновременный прием двух НПВП не повышает эффективность лечения, но увеличивает риск развития нежелательных действий. Исключением является сочетание какого-либо НПВП с парацетамолом, что усиливает противоболевое действие. Возможна комбинация быстродействующей и ретардной формы НПВП.

Метамизол натрия относится к наиболее эффективным анальгетикам. Он широко применяется в России и входит в состав комбинированных обезболивающих препаратов безрецептурного отпуска. В то же время высокий риск развития тяжелых угрожающих жизни осложнений требует ограничения и особой осторожности при его применении, а также осуществления контроля состава периферической крови.

Фенацетин[®], аминофеназон, а также любые комбинации этих препаратов, например комбинация аминофеназона с фенилбутазоном (Репирир[®] и др.) ввиду высокого риска развития тяжелых нежелательных эффектов использоваться не должны.

Фенилбутазон, индометацин остаются препаратами резерва для лечения ряда ревматических заболеваний под строгим контролем и не должны применяться в широкой врачебной практике.

Препараты

Ацетилсалициловая кислота (Аспирин[®]) является старейшим из НПВП. Аспирин[®] — торговая марка ацетилсалициловой кислоты, предложенная первым производителем препарата — компанией «Байер» (Германия). С течением времени в большинстве стран мира оно трансформировалось в генерическое.

Фармакодинамика ацетилсалициловой кислоты (Аспирина[®]) зависит от *суточной дозы*: в малых дозах (30–325 мг) она вызывает торможение агрегации тромбоцитов; в средних (1,5–2 г) — анальгезирующее и жаропонижающее действие; в больших (4–6 г) — противовоспалительное.

Ацетилсалициловая кислота (Аспирин[♦]) хорошо всасывается в ЖКТ. Всасывание усиливается при измельчении таблетки и приеме ее с теплой водой, а также при использовании «шипучих» таблеток, которые перед приемом растворяются в воде. Период полувыведения составляет всего 15–20 мин. Под действием эстераз слизистой желудка, печени и крови от ацетилсалициловой кислоты (Аспирина[♦]) отщепляется салицилат, который обладает основной фармакологической активностью. Максимальная концентрация салицилата в крови развивается через 2 ч после приема, его период полувыведения составляет 4–6 ч. Метаболизируется в печени, выделяется с мочой, причем при повышении рН мочи (например, в случае назначения антацидов) выведение усиливается.

Наиболее специфичными нежелательными реакциями при применении ацетилсалициловой кислоты (Аспирина[♦]) являются гастротоксичность (эрозии, язвы и др.), повышенная кровоточивость, реакции гиперчувствительности и синдром Рея.

Повышенная кровоточивость и удлинение времени кровотечения обусловлены необратимым нарушением агрегации тромбоцитов. Нормальные показатели свертывания восстанавливаются только через 7–10 дней после образования новых тромбоцитов. Именно поэтому ацетилсалициловую кислоту (Аспирин[♦]) не следует применять у пациентов со склонностью к кровоточивости (гемофилия, геморрагический диатез).

Реакции гиперчувствительности могут проявляться кожной сыпью, бронхоспазмом. Существует особая нозологическая форма — синдром Фернандо Видаля («аспириновая триада»): сочетание полипоза носа и/или придаточных носовых пазух, бронхиальной астмы и полной непереносимости ацетилсалициловой кислоты (Аспирина[♦]). Именно поэтому ацетилсалициловую кислоту (Аспирин[♦]) (и другие НПВП) следует с большой осторожностью применять у больных астмой.

Синдром Рея развивается при назначении ацетилсалициловой кислоты (Аспирина[♦]) детям с вирусными инфекциями (грипп, ветряная оспа и др.). Проявляется тяжелой энцефалопатией, отеком мозга и поражением печени, которое протекает без желтухи, но с высоким уровнем холестерина и печеночных ферментов. Дает очень высокую летальность (до 80%). Именно поэтому ацетилсалициловую кислоту (Аспирин[♦]) не следует применять при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) у детей первых 12 лет жизни.

Передозировка (отравление) в легких случаях проявляется симптомами «салицилизма»: шумом в ушах, оглушенностью, головной болью, нарушением зрения, иногда тошнотой и рвотой. При тяжелой интоксикации развиваются нарушения со стороны ЦНС и водно-элек-

тролитного обмена. Отмечаются одышка, респираторный алкалоз и метаболический ацидоз, полиурия, гипертермия, обезвоживание. Могут развиваться сердечная недостаточность, отек легких. *Меры помощи:* промывание желудка с использованием активированного угля, обильное питье (молоко, сок), инфузионная терапия [внутривенно 0,9% натрия хлорид и 10% декстроза (Глюкоза[•]) в соотношении 1:2], при коллапсе — внутривенное введение коллоидных растворов, при ацидозе — внутривенное введение натрия бикарбоната (под контролем рН крови), при гипокалиемии — внутривенно калия хлорид, физическое охлаждение с помощью воды (но не спирта!), гемосорбция, заменное переливание крови, при почечной недостаточности — гемодиализ.

Ацетилсалициловая кислота (Аспирин[•]) широко используется в качестве анальгетика при послеоперационной зубной боли. Эффект является дозозависимым, то есть 1000–1200 мг обеспечивают более выраженную аналгезию, чем 500–600 мг. Поскольку послеоперационная зубная боль сохраняется непродолжительное время, необходимость применения ацетилсалициловой кислоты (Аспирина[•]) или других анальгетиков обычно не превышает срок 1–2 сут после манипуляции. Профилактическое назначение ацетилсалициловой кислоты (Аспирина[•]) перед экстракцией зуба или другой манипуляцией связано с повышенным риском послеоперационного кровотечения. Практикуемое иногда местное применение ацетилсалициловой кислоты (Аспирина[•]) (или других НПВП) в виде аппликации таблетки «на больной зуб» не имеет под собой никаких оснований, так как эффективность такого применения объективно не доказана, и в то же время оно может приводить к тяжелым эрозивно-язвенным поражениям слизистой щеки или десны.

Ацетилсалициловая кислота (Аспирин[•]) используется также при головной и скелетно-мышечных болях в качестве антипиретика (при температуре тела выше 38,5–39 °С), антиагреганта, при ревматических заболеваниях.

Диклофенак (Вольтарен[•], Диклоран[•], Ортофен[•]) — таблетки 0,025 г; раствор для инъекций (ампулы) 2,5%, 3,0 мл; мазь (тубы) 2% 30 г.

Один из наиболее широко используемых НПВП. Обладает мощным и быстрым анальгезирующим эффектом, а также выраженным противовоспалительным действием. Может использоваться как внутрь, так и внутримышечно.

Максимальная концентрация в крови развивается через 0,5–2 ч после приема внутрь и через 10–30 мин после введения внутримышечно. Период полувыведения — 1,5–2 ч.

Диклофенак в целом хорошо переносится, но при длительном применении возможно отрицательное влияние на ЖКТ и печень, поэтому необходим соответствующий клинический и лабораторный контроль.

В стоматологии диклофенак может использоваться для купирования острой послеоперационной зубной боли. Кроме того, он широко применяется при скелетно-мышечных болях и в ревматологии.

Ибупрофен (Бруфен^а, Нурофен^а) — таблетки по 0,2 г; суспензия оральная (флаконы по 100мл) 0,1 г/5 мл.

Характеризуется выраженным анальгезирующим и жаропонижающим действием. По степени обезболивающего действия 200 мг ибупрофена примерно эквивалентно 650 мг ацетилсалициловой кислоты (Аспирина^а) и парацетамола. По силе противовоспалительного эффекта уступает диклофенаку. Достоинством препарата является хорошая переносимость, относительно редкое развитие нежелательных реакций.

Максимальная концентрация в крови развивается через 1–2 ч после приема внутрь. Быстро метаболизируется и выводится из организма. Период полувыведения составляет около 2 ч.

Широко используется в качестве анальгетика как в стоматологии, так и в других областях медицины, в том числе для безрецептурного отпуска.

Лорноксикам (Ксефокам^а) — таблетки 0,004 и 0,008 г; порошок для приготовления раствора для инъекций (флаконы) 0,008 г в комплекте с растворителем.

Представитель группы оксикамов. Обладает выраженным анальгезирующим и противовоспалительным действием. Одним из возможных механизмов обезболивающего эффекта является повышение уровня β -эндорфинов в ЦНС. Лорноксикам менее гастротоксичен, чем оксикамы I поколения (пироксикам), представляет собой НПВП с выраженным анальгетическим действием. В основе механизма действия лорноксикама лежит угнетение синтеза ПГ вследствие сбалансированного угнетения активности изоферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Угнетение активности ЦОГ не вызывает увеличения выработки лейкотриенов. Лорноксикам не обладает опиатоподобным действием на ЦНС и поэтому не угнетает дыхание, а также не вызывает запоров и миотического эффекта.

Быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ. Пища на 20% снижает биодоступность лорноксикама. Максимальные концентрации в плазме крови отмечаются через 1–2 ч после приема внутрь и через 15 мин после внутримышечного введения. Период полувыведения — 3–5 ч.

Может использоваться при болях различной локализации, в том числе в стоматологии. Эффективность и безопасность препарата у детей до 18 лет не изучена.

Кеторолак (Кеталгин[•], Кетанов[•], Кеторол[•]) — таблетки 0,01 г; раствор для инъекций (ампулы, шприцы) 3% 1 мл. Применяется при болевом синдроме умеренной и сильной степени (послеоперационная боль, травмы).

Обладает мощным анальгезирующим эффектом, по степени которого превосходит многие другие НПВП и приближается к опиоидам (30 мг кеторолака, введенного внутримышечно, примерно эквивалентно 12 мг морфина).

Практически полностью и быстро всасывается в ЖКТ. Максимальная концентрация в крови развивается через 35 мин после приема внутрь и через 50 мин после введения внутримышечно. Период полувыведения — 5–6 ч.

Из нежелательных реакций наиболее часто отмечаются гастротоксичность и повышенная кровоточивость, обусловленная антиагрегационным действием кеторолака. В этой связи курс назначения препарата не должен превышать 7 дней, а использование у пожилых необходимо ограничивать.

В стоматологии кеторолак может использоваться для быстрого купирования послеоперационного болевого синдрома. Используется также при болях другой локализации. При тяжелом болевом синдроме можно комбинировать с опиоидными анальгетиками, что позволяет снизить дозу последних. Нельзя применять кеторолак для премедикации и поддерживающей анестезии во время операций. Эффективность и безопасность у детей до 16 лет не установлена.

Кетопрофен (Артрозилен[•], Кетонал[•], ОКИ[•], Орувель[•]) — таблетки 0,1 г; таблетки замедленного высвобождения (ретард) 0,15 г, 0,2 г; капсулы 0,05 г; капсулы пролонгированные 0,32 г; суппозитории 0,1 г; гранулят (пакетики) 0,08 г; раствор для инъекций (ампулы) 5% и 8% 2 мл; раствор для полоскания (флакон с дозатором-впрыскивателем) 150 мл: 0,16 г/10 мл; гель (тубы) для наружного применения 2,5%, 30 и 60 г.

Мелоксикам (Мовалис[•]) — таблетки 0,0075 г и 0,015 г; суппозитории 0,015 г.

Парацетамол (Панадол[•], Калпол[•], Эффералган[•]) — таблетки 0,5 г; таблетки растворимые 0,5 г; раствор и суспензия для приема внутрь (флаконы) 70 и 100 мл: 0,12 г/5мл; суппозитории ректальные 0,05, 0,1, 0,125, 0,25, 0,5 г.

Холина салицилат (Мундизал^а гель, Холисал^а) — гель для обработки полости рта (тубы) 8 г, 10 г: 0,871 г холина салицилата + цеталкония хлорид (антисептик)/1 г. Применяют 3–4 раза в день перед приемом пищи и перед сном. Гель в количестве 1 см для взрослых и детей старше 2 лет, в количестве 0,5 см для детей от 4 мес до 2 лет осторожно втирается в пораженный участок слизистой. При заболеваниях пародонта препарат вводится в десневые карманы 1–2 раза в сутки. Возможно чувство жжения в месте аппликации. Только незначительная часть введенной дозы всасывается со слизистой оболочки полости рта и проглатывается со слюной, однако при значительной передозировке возможно усиление фармакологических эффектов других противовоспалительных, жаропонижающих и обезболивающих препаратов. Не описаны отрицательные эффекты препарата у беременных и при лактации.

Целекоксиб (Целебрекс^а) — капсулы 0,1 и 0,2 г.

Обладают выраженным противовоспалительным и анальгезирующим действием. Так же как и нимесулид, являются селективными ингибиторами ЦОГ-2, в связи с чем редко вызывают нежелательные реакции со стороны ЖКТ. Иногда отмечаются головная боль, головокружение, нарушения сна, сыпи, явления ринита. Нефротоксических реакций не зарегистрировано.

До настоящего времени применялись только при ревматоидном артрите и остеоартрозе. Официальных показаний для применения в стоматологии пока нет, хотя в кратковременном исследовании при послеоперационной зубной боли целекоксиб проявил высокую анальгетическую активность.

Учитывая перспективность данного направления, в последние годы ведется разработка новых анальгетиков, селективно ингибирующих ЦОГ-2. В частности, проводятся клинические исследования **парекоксиба** (для парентерального введения) и **валдекоксиба** (для приема внутрь), целью которых является оценка анальгезирующей эффективности этих препаратов при послеоперационных болях.

Контрольные вопросы

1. Для НПВП правильны все утверждения, кроме:

А. Снижение повышенной температуры тела.

Б. Анальгезирующий эффект слабее, чем у опиоидов.

В. Противовоспалительный эффект сильнее, чем у глюкокортикоидов.

Г. Не угнетают дыхательный центр.

Д. Хорошо всасываются в ЖКТ.

2. Какие нежелательные эффекты НПВП встречаются наиболее часто?
- А. Иммунопатические.
 - Б. Гастропатические и ulcerогенные.
 - В. Ототоксические.
 - Г. Нейротоксические.
 - Д. Кардиодепрессивные.
3. Какое утверждение неправильно относительно НПВП?
- А. Быстро всасываются при приеме внутрь.
 - Б. В значительной степени связываются с белками плазмы.
 - В. Ингибируют ЦОГ.
 - Г. Разрушаются при первичном прохождении через печень.
 - Д. Обладают ulcerогенным действием.
4. Какой НПВП относится к группе селективных ингибиторов ЦОГ?
- А. Ацетилсалициловая кислота.
 - Б. Ибупрофен.
 - В. Целекоксиб.
 - Г. Диклофенак.
 - Д. Кетопрофен.
5. Какой из перечисленных НПВП обладает наибольшей гематотоксичностью?
- А. Ацетилсалициловая кислота.
 - Б. Метамизол натрия.
 - В. Кетопрофен.
 - Г. Мелоксикам.
 - Д. Парацетамол.
6. В каких случаях кеторолак должен применяться с особой осторожностью и в уменьшенной дозе?
- А. В пожилом и старческом возрасте.
 - Б. При хроническом бронхите.
 - В. При ИБС.
 - Г. При одновременном применении дигоксина.
 - Д. После местной анестезии.
7. Для ацетилсалициловой кислоты (Аспирин[®]) правильны все утверждения, кроме:
- А. Дозозависимый эффект.
 - Б. Может вызывать синдром Рея.
 - В. Безопасен у пациентов с бронхиальной астмой.
 - Г. Повышает риск кровотечения.
 - Д. Высокая гастротоксичность.

- 8. Какой НПВП используется как антиагрегант?**
- А. Ацетилсалициловая кислота.
 - Б. Метамизол натрия.
 - В. Пироксикам.
 - Г. Холина салицилат.
 - Д. Ибупрофен.
- 9. Каким из нижеуказанных эффектов не обладают НПВП?**
- А. Противовоспалительным.
 - Б. Обезболивающим.
 - В. Иммуномодулирующим.
 - Г. Жаропонижающим.
 - Д. Ульцерогенным.
- 10. Для НПВП характерны все следующие лекарственные взаимодействия, кроме:**
- А. Седативные препараты усиливают анальгезирующее действие НПВП.
 - Б. НПВП ослабляют эффект диуретиков.
 - В. НПВП усиливают действие антикоагулянтов.
 - Г. НПВП ослабляют действие пероральных гипогликемических средств.
 - Д. Антациды ухудшают всасывание НПВП в ЖКТ.

Глава 21

АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Группу антигистаминных препаратов (АГП) составляют средства, предотвращающие развитие эффектов гистамина, путем блокады H_1 -рецепторов (H_1 -блокаторы или H_1 -антагонисты). Гистамин, этот важнейший медиатор различных физиологических и патологических процессов в организме, был химически синтезирован в 1907 г. Впоследствии его выделили из тканей животных и человека (Windaus A., Vogt W.). Еще позднее были определены его функции: желудочная секреция, нейромедиаторная функция в ЦНС, аллергические реакции, воспаление и др. Спустя почти 20 лет, в 1936 г. были созданы первые вещества, обладающие антигистаминной активностью (Bovet D., Staub A.). И уже в 60-е годы XX в. доказана гетерогенность рецепторов в организме к гистамину, а в настоящее время выделены четыре их подтипа: H_1 , H_2 , H_3 и H_4 , различающиеся по строению, локализации и физиологическим эффектам, возникающим при их активации и блокаде. С этого времени начинается активный период синтеза и клинического тестирования разнообразных антигистаминных препаратов. Многочисленные исследования показали, что гистамин, воздействуя на рецепторы респираторной системы, глаз и кожи, вызывает характерные симптомы аллергии, а антигистаминные препараты, селективно блокирующие H_1 -тип рецепторов, способны их предотвращать и купировать. В данной главе рассматриваются именно такие средства, которые носят общеупотребительные названия «антигистаминные препараты, H_1 -антагонисты или антигистамины».

Показания к применению в стоматологии

- ▶ Купирование острых аллергических реакций легкой степени.
- ▶ Профилактика и лечение хронических рецидивирующих аллергических заболеваний.

Классификация антигистаминных препаратов

Согласно классификации, принятой Европейской академией аллергологов и клинических иммунологов, в зависимости от влия-

ния на ЦНС все антигистаминные препараты подразделяются на два поколения. На сегодняшний день III поколение АГП еще не разработано, однако в литературе можно встретить классификации, где к III поколению относят метаболиты и стереоизомеры современных АГП, которые в настоящее время также являются АГП II поколения, поскольку между ними существенной разницы нет. Термин «III поколение» решено зарезервировать для обозначения синтезируемых в будущем принципиально новых АГП, которые по ряду основных характеристик будут отличаться от известных соединений.

Препараты I поколения принято также называть седативными (по доминирующему нежелательному эффекту, связанному со способностью этих препаратов проникать через ГЭБ), в отличие от неседативных препаратов второй генерации.

АГП II поколения различаются по фармакокинетике и в зависимости от необходимости метаболической активации в печени подразделяются на две группы: метаболизируемые препараты и активные метаболиты (табл. 21.1).

Метаболизируемые препараты оказывают терапевтический эффект с образованием активных соединений только после метаболизма в печени с участием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450. В отличие от них, АГП, являющиеся активными метаболитами, обладают значительными преимуществами, так как поступают в организм уже в виде активного вещества. При этом их максимальная концентрация достигается в кратчайшие сроки, что обеспечивает быстрое начало действия. Эффективность данных препаратов не зависит от сопутствующей терапии.

Кроме того, по химическому строению (в зависимости от X-связи) антигистаминные препараты подразделяют на несколько групп (эаноламины, этилендиамины, алкиламины, производные альфакарболина, хинуклидина, фенотиазина, пиперазина и пиперидина).

По своему химическому строению большинство АГП относятся к растворимым в жирах аминам, которые обладают сходной структурой. Ядро (R1) представлено ароматической и/или гетероциклической группой и связано при помощи молекулы азота, кислорода или углерода (X) с аминогруппой. Ядро определяет выраженность антигистаминной активности и некоторые из свойств вещества. Зная его состав, можно предсказать силу препарата и его эффекты, например способность проникать через ГЭБ.

Таблица 21.1. Антигистаминные препараты

I поколение	II поколение	
	Метаболизируемые препараты	Активные метаболиты
Дифенгидрамин (Димедрол ^а). Клемастин (Тавегил ^а). Доксиламин (Донормил ^а). Дифенилпиралин ^в . Дименгидринат (Драмина ^а , Авиамарин ^а). Хлоропирамин (Супрастин ^а). Бромфенирамин ^в . Хлорфенирамин ^в . Дексхлорфенирамин ^в . Фенирамин (Авил ^в). Мебгидролин (Диазолин ^а). Хифенадин (Фенкарол ^а). Сехифенадин (Бикарфен ^а). Прометазин (Пипольфен ^а). Тримепразин (Терален ^в). Оксомемазин ^в . Алимемазин. Циклизин ^в . Гидроксизин (Атаракс ^а). Меклозин (Бонин ^а). Ципрогептадин (Перитол ^а)	Акривастин (Семпрекс ^а). Астемизол (Гисманал ^а). Диметинден (Фенистил ^а). Оксатомид (Тинсет ^в). Терфенадин (Бронал ^а). Азеластин (Аллергодил ^а). Левокабастин (Гистимет ^а). Мизоластин ^в . Лоратадин (Кларитин ^а). Эпинастин (Эпинепта ^а). Эбастин (Кестин ^а). Бамипин (Совентол ^а)	Цетиризин (Зиртек ^а). Левоцетиризин (Ксизал ^а). Фексофенадин (Телфаст ^а). Дезлоратадин (Эриус ^а)

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

В большинстве своем H_1 -блокаторы являются конкурентными антагонистами гистамина. Исключение составляют терфенадин (в дозах, превышающих терапевтические) и астемизол (уже в терапевтических дозах), которые очень медленно высвобождаются из связи с H_1 -рецепторами и в связи с этим обнаруживают свойства неконкурентных антагонистов. Блокаторы H_1 рецепторов не способны вытеснить гистамин из уже образовавшейся связи с рецептором, а лишь блокируют свободные, так как обладают меньшим аффинитетом к специфическим рецепторам, чем сам гистамин, и, следовательно, более эффективно действуют при профилактике аллергических реакций, чем при их купировании.

Антигистаминные препараты обладают разной степенью селективности к разным подтипам гистаминовых рецепторов, однако боль-

шинство из них клинически значимо устраняют эффекты гистамина, обусловленные активацией H_1 -рецепторов. Влияние на другие подтипы значительно меньше или почти отсутствует.

Многие препараты этой группы, особенно I поколения, обладающие наиболее слабым сродством к H_1 -рецепторам, способны уже в терапевтических дозах блокировать и рецепторы других физиологических медиаторов (серотониновые, м-холинергические, адреналовые), что обуславливает целый ряд дополнительных эффектов, в подавляющем большинстве случаев нежелательных. Препараты I поколения блокируют также натриевые каналы и за счет этого обладают выраженным местноанестезирующим действием.

Основные терапевтические эффекты

Антигистаминные препараты обладают широким спектром терапевтических эффектов, поскольку гистамин является медиатором большого числа реакций в организме человека. Он накапливается и сохраняется в гранулах тучных клеток, базофилах и тромбоцитах и высвобождается из них под действием иммунологических и неиммунологических стимулов. Кроме того, гистамин выступает в роли нейромедиатора, осуществляющего нейроэндокринный контроль, регуляцию функции сердечно-сосудистой системы, терморегуляцию, процесс возбуждения.

Гистамин является важнейшим медиатором аллергических и анафилактикоидных (псевдоаллергических) реакций. При этих реакциях эффекты гистамина реализуются через действие на H_1 -рецепторы. Высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов под влиянием провоцирующих факторов ведет к снижению АД, тахикардии, бронхообструкции, характерным кожным проявлениям — местным отекам (волдырям), повышению температуры и гиперемии кожи (так называемым «тройным» ответам), кожному зуду. У беременных, вследствие повышения тонуса мускулатуры матки возможно прерывание беременности. Кроме гистамина, в патогенезе аллергических реакции важную роль играют также брадикинин, простагландины, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов и другие медиаторы.

Антигистаминные препараты используются при лечении острых и хронических аллергических заболеваний, а также псевдоаллергических реакций. За счет блокады H_1 -рецепторов они устраняют отек, гипертермию и гиперемии тканей, кожный зуд, сосудистые эффекты, бронхоспазм. Их способность устранять бронхоспазм, вызванный ги-

стамином, не имеет существенного значения в лечении больных бронхиальной астмой, где в патогенетическом механизме участвуют многие другие медиаторы и биологически активные вещества. Более того, наблюдающееся при применении многих из них сгущение мокроты способно привести к усугублению бронхообструкции.

Сопутствующая блокада не только гистаминовых, но ряда других рецепторов, что наиболее выражено у препаратов I поколения, проявляется определенным спектром нежелательных действий в отношении ЦНС, сердечно-сосудистой, мочевыделительной, пищеварительной систем.

Далее суммированы особенности, характерные для антигистаминов различных поколений.

Антигистаминные препараты I поколения (седативные)

Выраженное *седативное действие* определяется тем, что, легко растворяясь в липидах, АГП I поколения хорошо проникают через ГЭБ и связываются с H_1 -рецепторами головного мозга. Возможно, этот эффект складывается из блокирования центральных серотониновых и ацетилхолиновых рецепторов. Седативное действие при приеме АГП I поколения субъективно отмечают 40–80% больных, а его отсутствие у отдельных пациентов не исключает объективного отрицательного влияния на когнитивные функции (способность к управлению автомобилем, обучению и др.). Влияние на ЦНС такое же, как при приеме алкоголя и седативных препаратов, и наблюдается при использовании даже минимальных доз этих средств. Степень проявления седативного эффекта варьирует у разных препаратов и у разных пациентов от умеренной до выраженной. Некоторые из АГП I поколения используются как снотворные (доксиламин). Все препараты I поколения потенцируют действие седативных и снотворных лекарств, наркотических и ненаркотических анальгетиков, ингибиторов моноаминоксидазы и алкоголя.

Редко вместо седатации возникает психомоторное возбуждение, проявляющееся беспокойством, нервозностью, бессонницей, которое может приводить к судорогам (чаще в среднетерапевтических дозах у детей и в высоких токсичных дозах у взрослых).

Из-за седативного эффекта большинство лекарств нельзя использовать в период выполнения работ, требующих внимания.

- ▶ *Анксиолитическое действие*, свойственное гидроксизину, может быть обусловлено подавлением активности в определенных участках подкорковой области ЦНС.

- ▶ *Атропиноподобные реакции*, связанные с антихолинергическими свойствами препаратов, наиболее характерны для этаноламинов и этилендиаминов. Проявляются сухостью во рту и носоглотке, задержкой мочи, запорами, тахикардией и нарушениями зрения. Эти свойства обеспечивают эффективность обсуждаемых средств при неаллергическом рините. В то же время они могут усилить обструкцию при бронхиальной астме (в связи с увеличением вязкости мокроты), вызвать обострение глаукомы и привести к инфравезикальной обструкции при аденоме предстательной железы и др.
- ▶ *Противорвотный и противоикушечивающий* эффекты также, вероятно, связаны с центральным холинолитическим действием препаратов. Некоторые антигистаминные средства (дифенгидрамин, прометазин, циклизин^р, меклозин) уменьшают стимуляцию вестибулярных рецепторов и угнетают функцию лабиринта, в связи с чем могут использоваться при болезнях движения.
- ▶ Ряд H_1 -гистаминоблокаторов уменьшает симптомы паркинсонизма, что обусловлено центральным ингибированием эффектов ацетилхолина.
- ▶ *Противокашлевое действие* наиболее характерно для дифенгидрамина, оно реализуется за счет непосредственного действия на кашлевой центр в продолговатом мозге.
- ▶ *Антисеротониновый эффект*, свойственный прежде всего ципрогептадину, обуславливает его применение при мигрени.
- ▶ α_1 -*Блокирующий эффект* с периферической вазодилатацией, особенно присущий АГП фенотиазинового ряда, может приводить к транзиторному снижению АД у чувствительных лиц.
- ▶ *Местноанестезирующее (кокаиноподобное) действие* характерно для большинства антигистаминных средств (возникает вследствие снижения проницаемости мембран для ионов натрия). Дифенгидрамин и прометазин являются более сильными местными анестетиками, чем прокаин (Новокаин^а). Вместе с тем они обладают системными хинидиноподобными эффектами, проявляющимися удлинением рефрактерной фазы и развитием желудочковой тахикардии.
- ▶ Быстрое развитие тахифилаксии — снижение антигистаминной активности при длительном приеме — обуславливает необходимость чередования лекарственных средств каждые 2–3 нед, а иногда и через каждые 7–10 дней.
- ▶ Антигистаминные препараты I поколения отличаются от II поколения кратковременностью воздействия при относительно бы-

стром наступлении клинического эффекта (вынужденный прием 3–4 раза в сутки).

▶ Многие препараты представлены в парентеральной форме.

Некоторые свойства антигистаминов I поколения из-за особенностей своего действия применяются при лечении отдельных патологий (мигрень, нарушения сна, экстрапирамидные расстройства, тревога, укачивание и др.), не связанных с аллергией.

В связи с низкой избирательностью действия и блокированием, помимо H_1 -гистаминовых, рецепторов ацетилхолина, адреналина, серотонина, дофамина и ионных каналов, эти препараты вызывают множество побочных эффектов: тахикардию, сухость слизистых оболочек, повышение вязкости мокроты. Они могут способствовать повышению внутриглазного давления, нарушать мочеиспускание, вызывать боли в желудке, запоры, тошноту, рвоту, увеличивать массу тела. Именно поэтому указанные препараты имеют ряд серьезных ограничений к применению среди пациентов с глаукомой, доброкачественной гиперплазией предстательной железы, сердечно-сосудистой патологией и т.д.

При остром отравлении АГП I поколения больной испытывает возбуждение, галлюцинации, атаксию, нарушение координации, судороги и др. При осмотре обращают внимание на фиксированные, расширенные зрачки на покрасневшем лице, наличие лихорадки, задержку мочи, синусовую тахикардию на электрокардиограмме (ЭКГ), что сходно с признаками отравления атропином. При передозировке АГП I поколения у детей также могут возникать возбуждение и судороги, поэтому специалисты во многих странах призывают отказаться от этой группы препаратов в детской практике или применять их под строгим контролем.

Антигистаминные препараты II поколения (неседативные)

В отличие от предыдущего поколения, они почти не обладают седативным и холинолитическим эффектами, а характеризуются избирательностью действия на H_1 -рецепторы. Однако для них в разной степени отмечен кардиотоксический эффект.

Наиболее общими для них являются следующие свойства.

- ▶ Высокая специфичность и высокое сродство к H_1 -рецепторам при отсутствии влияния на холиновые и серотониновые рецепторы.
- ▶ Быстрое наступление клинического эффекта и пролонгированное действие (одна доза активного вещества рассчитана на 12–24 ч, в отличие от 3–5 ч действия АГП I поколения). Пролонгация может достигаться за счет высокого связывания с белком, кумуляции

препарата и его метаболитов в организме, а также замедленного выведения (удобство применения: всего 1 таблетка в сутки).

- ▶ Минимальный седативный эффект при использовании препаратов в терапевтических дозах, отсутствие замедленной реакции, нарушения умственной деятельности, что объясняется слабым прохождением ГЭБ вследствие особенностей структуры этих средств. У некоторых особенно чувствительных лиц может наблюдаться умеренная сонливость, которая редко бывает причиной отмены препарата.
- ▶ Отсутствие тахифилаксии при длительном применении.
- ▶ Способность блокировать калиевые каналы сердечной мышцы, что ассоциируется с удлинением интервала $Q-T$ и нарушением ритма сердца. Риск возникновения данного нежелательного эффекта увеличивается при сочетании антигистаминных средств с противогрибковыми (кетоконазолом и итраконазолом), макролидами (эритромицином и кларитромицином), антидепрессантами (флуоксетином, сертралином и пароксетином), при употреблении грейпфрутового сока, а также у пациентов с выраженными нарушениями функции печени.
- ▶ Возможность приема препарата людям с патологией ЖКТ, сердечно-сосудистой системы и глаукомой.
- ▶ Отсутствие парентеральных форм, однако некоторые из АГП II поколения (азеластин, левокабастин, бамипин) выпускаются в виде форм для местного применения.

Принципиальное отличие препаратов, не метаболизируемых в печени, в том, что они являются активными метаболитами антигистаминных препаратов предыдущего поколения.

- ▶ Фармакологический эффект не зависит от индивидуальных особенностей метаболизма.
- ▶ Отсутствие клинически значимых взаимодействий с препаратами, тормозящими активность системы цитохромов P450.
- ▶ Нет кардиотоксичности, влияния на интервал $Q-T$.
- ▶ Полифункциональное воздействие на аллергический каскад.

Фармакокинетика

Биодоступность. Все антигистаминные препараты при приеме внутрь хорошо абсорбируются из ЖКТ (на 70–95%).

Средства I поколения характеризуются высокой степенью эффекта первого прохождения через печень с образованием неактивных метаболитов, в связи с чем их биодоступность составляет всего около 40%.

Антигистаминные препараты II поколения, будучи «пролекарствами», переходят в активную форму после окисления в печени системой цитохрома P450. Их биодоступность достигает 90% и более. При нарушении печеночного метаболизма, превышении дозы или одновременном приеме препаратов, метаболизирующихся теми же ферментами, исходное вещество накапливается в организме и возможно развитие токсических реакций.

Концентрация в крови препаратов, разработанных на основе активных метаболитов II поколения, не зависит от особенностей индивидуального метаболизма — они обладают большей стабильностью и воспроизводимостью эффекта.

Распределение и связь с белками. Антигистаминные препараты широко распределяются в организме, достигая высоких концентраций в печени, легких, головном мозге, почках, селезенке, мышцах. Их связь с плазменными белками достигает 83–90%. Средства I поколения хорошо проникают через ГЭБ, тогда как препараты II поколения значительно менее липофильны и в очень малой степени проникают в ликвор (исключение составляет цетиризин, концентрация которого в спинномозговой жидкости достигает 10% концентрации в крови). Большинство препаратов хорошо проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

Метаболизм и элиминация. Большинство антигистаминных препаратов метаболизируется в печени. Полученные метаболиты и оставшаяся неизменной часть лекарственного вещества выводятся из организма с мочой или через ЖКТ. При печеночной недостаточности их доза должна быть снижена. Большая часть введенной дозы цетиризина и акривастина выводится в неизменном виде с мочой, что требует снижения дозы у больных с нарушенной функцией почек.

Начало действия антигистаминных препаратов I поколения наблюдается через 20–60 мин после приема внутрь и длится 4–6 ч, поэтому они применяются 3–4 раза в сутки. Исключение составляет клемастин, который действует 8–12 ч (возможно до 24 ч) и применяется 2 раза в сутки. Период полувыведения для препаратов I поколения составляет 4–10 ч.

Действие препаратов II поколения отмечается через 1–2 ч после приема и длится около 20–24 ч. Период полувыведения колеблется от 7–8 до 20 ч, а для астемизола составляет 5–10 сут. Эти препараты обладают длительным действием. Равновесные концентрации в плазме достигаются через 3–5 дней от начала приема. Кратность приема

препаратов II поколения составляет 1–2 раза в сутки. Акривастин при длительности эффекта 12 ч отличается среди препаратов II поколения более быстрым наступлением эффекта (начало действия уже через 20–30 мин после приема), что позволяет использовать его для купирования нетяжелых острых аллергических реакций. Начало действие дезлоратадина наблюдается через 20–30 мин после приема и длится на протяжении 24 ч.

Нежелательные явления

Нежелательное влияние антигистаминных препаратов на *ЦНС*:

- ▶ седативное действие, заторможенность, головокружение, атаксия, онемение слизистой полости рта, свойственные прежде всего препаратам I поколения и значительно ограничивающие их применение; из новых антигистаминных препаратов седативное действие в наименьшей степени свойственно цетиризину.

Нежелательное влияние антигистаминных препаратов на *сердечно-сосудистую систему*:

- ▶ снижение АД, рефлекторная тахикардия, обусловленные адренолитическим действием препаратов (выражено при парентеральном введении);
- ▶ кардиотоксическое действие, обусловленное блокадой калиевых каналов и выражающееся в задержке реполяризации желудочков, что ведет к удлинению интервала $Q-T$, расширению зубца T , появлению желудочковых экстрасистол и тахикардии (особенно выраженной кардиотоксичностью обладают терфенадин и астемизол, которые из-за способности вызывать потенциально фатальные аритмии запрещены к применению).

Нежелательное влияние антигистаминных препаратов на *ЖКТ*:

- ▶ тошнота, боли в эпигастрии, обострение язвенной болезни (дифенгидрамин, клемастин);
- ▶ прием препаратов после еды предупреждает развитие диспептических симптомов.

Нежелательное влияние антигистаминных препаратов на *печень*:

- ▶ нарушение функции;
- ▶ повышение уровня ферментов.

Нежелательное влияние антигистаминных препаратов на *слизистую оболочку полости рта*:

- ▶ сухость, сгущение слюны, онемение (более выражены при применении препаратов I поколения).

Лекарственная зависимость:

- ▶ может наблюдаться при длительном приеме препаратов I поколения.

Редкие нежелательные действия: аллергические и анафилактические реакции, угнетение кроветворения (лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, гемолитическая анемия), увеличение массы тела (астемизол), галакторея (терфенадин).

Некоторые из указанных и многие другие нежелательные эффекты обусловлены сопутствующим м-холинолитическим эффектом. Среди них — сухость во рту, сгущение слюны, бронхиального секрета и отделяемого из носа, запор, обострение глаукомы, нарушение оттока мочи, тремор конечностей, нарушение зрения, возбуждение и бессонница у детей младших возрастных групп и стариков. Эти эффекты в большей степени свойственны препаратам I поколения.

Лекарственные взаимодействия

Антигистаминные препараты I поколения усиливают действия анальгетиков, жаропонижающих средств, средств для наркоза, местных анестетиков, м-холиноблокаторов, алкоголя. Они также потенцируют эффекты снотворных (в то же время барбитураты могут усиливать метаболизм и ослаблять действие антигистаминных препаратов), транквилизаторов, нейролептиков и других препаратов с седативными свойствами. Кофеин уменьшает их угнетающее действие на ЦНС.

При длительном применении эти ЛС снижают эффективность стероидов, антикоагулянтов и других ЛС, подвергающихся метаболизму в печени. Сочетанное применение с антихолинергическими средствами может привести к чрезмерному усилению их эффектов. Ингибиторы МАО усиливают эффект антигистаминных ЛС.

Уменьшая перистальтику, они усиливают абсорбцию средств, медленно всасывающихся из ЖКТ, и нередко ухудшают абсорбцию быстро всасывающихся лекарств (например, парацетамола).

Антигистаминные препараты II поколения, за исключением цетиризина, не сочетаются с потенциально гепатотоксичными лекарствами. Опасность возникновения лекарственного взаимодействия сопряжена с необходимостью метаболической активации в печени, а одновременное применение двух и более метаболизируемых АГП может изменить концентрации каждого из них. Важно подчеркнуть, что многие ЛС и пищевые продукты метаболизируются с участием системы цитохрома Р450 (грейпфрутовый сок, макролиды, противогрибковые препараты и т.д.). В этом случае одновременный прием метаболизируемых препа-

ратов может способствовать повышению концентрации неметаболизированного компонента в сыворотке крови и, как следствие, развитию кардиотоксического эффекта.

Кардиотоксичность *эбастина* и *рупатадина* повышается при одновременном приеме с другими средствами, удлиняющими интервал *Q-T*: макролидами (за исключением азитромицина, не ингибирующего изофермент 3A4), противогрибковыми препаратами (кетоконазолом, итраконазолом), блокаторами кальциевых каналов, антидепрессантами, противомаларийными препаратами, фторхинолонами из-за риска развития желудочковых аритмий.

Противопоказана их комбинация с диуретиками и другими препаратами, вызывающими электролитные нарушения.

Дифенгидрамин и *прометазин* являются индукторами микросомальных ферментов печени и могут усиливать биотрансформацию лекарств, метаболизирующихся этими ферментными системами, укорачивая и ослабляя эффекты этих лекарств.

Пищевые взаимодействия

Прием пищи ухудшает всасываемость АГП I поколения, поэтому их назначают натощак или через 2 ч после еды.

Прием пищи не ухудшает биодоступность АГП II поколения, но замедляет их всасывание и удлиняет время достижения максимальной концентрации в крови.

Пациентам, получающим АГП I поколения и цетиризин, нельзя принимать алкоголь, но, поскольку нельзя полностью исключить возможность взаимодействия алкоголя и с другими антигистаминными средствами, врач должен предупредить пациента о возможности усиления седативного действия алкоголя на фоне приема любых препаратов этой группы.

Противопоказания

- ▶ Аллергические и анафилактикоидные реакции на антигистаминные препараты в анамнезе.
- ▶ Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, нарушение оттока мочи, глаукома (I поколение).
- ▶ Язвенная болезнь в стадии обострения (дифенгидрамин, клоропирамин).
- ▶ Выраженные нарушения функции печени (астемизол, терфенадин).
- ▶ Выраженные нарушения функции почек (цетиризин, акривастин).
- ▶ Порфирия.

Особенности клинического применения у различных категорий пациентов

С особой осторожностью следует применять антигистаминные препараты у пациентов следующих групп риска:

- ▶ младшие возрастные группы;
- ▶ пожилой и старческий возраст;
- ▶ профессии, требующие концентрации внимания;
- ▶ беременность и лактация;
- ▶ эпилепсия;
- ▶ ИБС, сердечная недостаточность, аритмии;
- ▶ ХОБЛ;
- ▶ заболевания печени;
- ▶ нарушение выделительной функции почек (акривастин, цетиризин);
- ▶ язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- ▶ прием препаратов, с которыми есть риск нежелательных взаимодействий.

Применение при беременности

Не имеется данных о тератогенном или эмбриотоксическом действии антигистаминных препаратов у людей. Тем не менее рекомендуется избегать применения этих препаратов, особенно астемизола, у беременных.

Применение при лактации

Антигистаминные препараты проникают в грудное молоко. Описано появление сонливости у ребенка при приеме матерью антигистаминных препаратов. Рекомендуется избегать их использования при лактации.

Применение у детей

Дети относятся к категории пациентов, наиболее угрожаемых в отношении развития нежелательных эффектов антигистаминных препаратов. Безопасность многих из них у детей младших возрастных групп не установлена, поэтому следует подходить дифференцированно к выбору лекарства для ребенка, основываясь на рекомендациях по применению конкретного антигистаминного средства.

Формы выпуска

АГП выпускаются в разных лекарственных формах. Наиболее часто антигистаминные препараты используются для внутреннего приме-

ния (таблетки, реже — капсулы), у препаратов I поколения есть формы для парентерального применения (дифенгидрамин, хлоропирамин, клемастин).

Детские формы АГП для внутреннего применения используют в каплях (цетиризин, лоратадин, дезлоратадин и др.). Для местного применения АГП выпускают в виде мазей, назальных спреев и капель. Мази, содержащие АГП (например, Фенистил[®] гель), как правило, назначаются при кожных проявлениях аллергии (атопический дерматит, контактный дерматит). Местное применение этих ЛС учитывает их противозудное, анестезирующее и анальгезирующее действия. Применять их длительно не рекомендовано, так как многие из них способны вызывать гиперчувствительность и обладают фотосенсибилизирующим эффектом. При аллергическом рините и конъюнктивите АГП можно назначать в виде капель и спрея.

Некоторые АГП I поколения могут входить в состав комбинированных препаратов и назначаться при неаллергических заболеваниях, например применяться для облегчения симптомов ОРВИ: ТераФлю[®], Колдрекс[®], Фервекс[®].

Препараты

Дифенгидрамин (Димедрол[®]) — АГП I поколения, один из первых синтезированных H_1 -блокаторов. Обладает антигистаминным, противорвотным, седативным, снотворным, местноанестезирующим (при приеме внутрь), противокашлевыми действиями. При парентеральном введении, особенно у пациентов с дегидратацией, может наблюдаться снижение АД. Вызывает сухость слизистых оболочек, сгущение слюны, задержку мочеиспускания. У больных с очаговым поражением мозга, эпилепсией может провоцировать судорожный припадок. При приеме внутрь максимальный эффект развивается через 1 ч, длительность действия составляет 4–6 ч.

Применяется для купирования острых аллергических реакций легкой степени тяжести. Оказывает значительный местноанестезирующий эффект, вследствие чего иногда применяется как альтернатива при непереносимости прокаина (Новокаина[®]) и лидокаина.

Доза для взрослых составляет: внутрь 30–50 мг 2–3 раза в сутки, максимальная суточная доза — 250 мг, разовая — 100 мг; парентерально — 10–50 мг, максимальная суточная доза — 150 мг, разовая — 50 мг. Доза для детей внутрь составляет: в возрасте до года — 2–5 мг, в возрасте 2–5 лет — 5–15 мг, 6–12 лет — 15–30 мг на прием или 1–1,5 мг/кг в сутки; доза при внутримышечном введении — 0,5 мг/кг в сутки.

Выпускается в таблетках по 0,05 г и в виде 1% раствора для инъекций в ампулах по 1 мл.

В связи с выраженными побочными эффектами применение данного препарата в настоящее время ограничено.

Хлоропирамин (Супрастин^а) — относится к препаратам I поколения. Наряду с выраженным антигистаминным, обладает периферическим холинолитическим и спазмолитическим действием, а также противозудным, седативным и снотворным эффектами. При приеме внутрь быстро и полностью всасывается, максимальная концентрация в крови достигается через 2 ч и сохраняется на терапевтическом уровне 4–6 ч. Назначается для купирования острых нетяжелых аллергических реакций, лечения хронических и рецидивирующих аллергических заболеваний.

Применяется внутрь (во время еды), внутримышечно и внутривенно.

Доза для взрослых составляет: внутрь — 25 мг 3–4 раза в сутки, максимальная — 150 мг/сут; парентерально — 1–2 мл 2% раствора. Доза для детей внутрь составляет: в возрасте 1–12 мес — 6,25 мг, от 1 до 6 лет — 8,33 мг, 7–14 лет 12,5 мг 2–3 раза в сутки (или 1–3 г/кг в сутки); внутримышечно разовая доза в зависимости от возраста составляет 0,5–2,0 мл 2% раствора.

Выпускается в таблетках по 0,025 г и в виде 2% раствора для инъекций в ампулах по 1 мл.

Клемастин (Тавегил^а) — антигистаминный препарат I поколения. Обладает выраженным антигистаминным и слабыми м-холиноблокрующим и седативным действиями. При приеме внутрь почти полностью всасывается из ЖКТ. Достигает максимальной концентрации в крови через 2–4 ч. Метаболизируется в печени; элиминация через почки. Максимальный антигистаминный эффект развивается через 5–7 ч; длительность действия — до 10–12 ч.

Применяется при контактном дерматите, острой и хронической экземе, зуде, крапивнице, отеке Квинке, эритеме, ринофарингите, вазомоторном рините. В парентеральной форме используется для купирования нетяжелых острых аллергических реакций. При применении внутрь доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 1 мг 2 раза в сутки; у детей 6–12 лет по 0,5–1 мг 2 раза в сутки. Внутривенно струйно или внутримышечно вводит по 2 мг взрослым, детям внутримышечно 0,025 мг/кг в сутки за два приема.

Выпускается в таблетках по 0,001 г; в виде сиропа во флаконах по 60 и 100 мл: 0,67 мг/5 мл; в виде 0,1% раствора для инъекций в ампулах по 2 мл.

Лоратадин (Кларитин^а, Ломилан^а, Лорагексал^а, Кларисенс^а и др.) — антигистаминный препарат II поколения. Применяется для лечения и профилактики сезонных и круглогодичных аллергических ринитов, поллинозов, аллергических конъюнктивитов, хронической идиопатической крапивницы, зудящих дерматозов, ангионевротического отека, аллергических реакций на укусы насекомых, псевдоаллергических реакций на гистаминолибераторы. При приеме внутрь быстро всасывается, максимальная концентрация лоратадина в крови достигается через 1,3 ч, его активного метаболита — через 2,5 ч. Их равновесная концентрация в крови достигается к 5-му дню приема. У пожилых пациентов, с заболеваниями почек и печени метаболизм и выведение препарата замедляются.

Применяется внутрь до еды (пища замедляет достижение максимальной концентрации). Доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 10 мг в сутки. Детям от 2 до 12 лет назначается по 5 мг в сутки. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин доза составляет по 5 мг в сутки или 10 мг через день.

Выпускается в таблетках по 0,01 г; в виде суспензии оральной во флаконах по 30 и 100 мл: 5 мг/5 мл; в виде сиропа во флаконах по 60, 100 и 120 мл: 1 мг/мл.

Цетиризин (Зиртек^а, Цетрин^а, Зодак^а) занимает особое место среди АГП II поколения. Был синтезирован в 1987 г. на основе метаболита антагониста H_1 -рецепторов I поколения гидроксизина. Благодаря наличию гидроксильной группы способность его проникать через ГЭБ резко снижается. Цетиризин демонстрирует свойства, выделяющие его из ряда препаратов нового поколения. Он является одним из наиболее изученных АГП, доказавшим свою эффективность и безопасность во множестве клинических исследований, обладает дополнительной противоаллергической активностью, быстрой скоростью наступления эффекта, у него отсутствует опасность взаимодействия с другими лекарственными веществами и продуктами питания. Противоаллергический эффект включает так называемое вне- H_1 -рецепторное действие: торможение высвобождения лейкотриенов, простагландинов в слизистой оболочке носа, коже, бронхах, стабилизацию мембран тучных клеток, торможение миграции эозинофилов и агрегацию тромбоцитов. Многие авторы, как зарубежные, так и отечественные, считают цетиризин эталоном современного АГП. Для пациентов, которые плохо отвечают на другие АГП, рекомендуется именно цетиризин. Период полувыведения составляет 7–11 ч, длительность эффекта — 24 ч, что определяется не

только концентрацией в плазме, но и степенью связывания с белками плазмы крови и с рецепторами.

После курсового лечения эффект сохраняется до 3 сут, при длительном применении — до 110 нед, не наблюдается привыкания. Цетиризин практически не метаболизируется в печени и выводится преимущественно почками, поэтому может применяться у пациентов с нарушениями функции печени, но больные с почечной недостаточностью нуждаются в коррекции дозы данного препарата.

Дезлоратадин (Эриус⁺, Дезал⁺) — антигистаминный препарат II поколения.

Оказывает длительное антигистаминное действие, не обладая седативным эффектом, так как не проникает через ГЭБ. Является первичным активным метаболитом лоратадина. При приеме внутрь относительно быстро всасывается: в крови начинает определяться через 30 мин и достигает максимума концентрации через 3 ч. Связь с белками плазмы составляет 83–87%. Не является ингибитором CYP3A4 и CYP2D6. Интенсивно метаболизируется в печени путем гидроксилирования с образованием 3-ОН-дезлоратадина, соединенного с глюкуронидом. Одновременный прием пищи или грейпфрутового сока не влияет на распределение дезлоратадина.

Применяется при сезонном аллергическом рините и крапивнице.

Назначается внутрь, независимо от приема пищи. Доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 5 мг в сутки. Выпускается в таблетках по 5 мг.

Левоцетиризин (Ксизал⁺, Зодак экспресс⁺, Аллервэй⁺) — левовращающийся энантиомер цетиризина, который появился на фармацевтическом рынке России в 2005 г. По особенностям фармакокинетики левоцетиризин превосходит многие блокаторы гистамина: он не проникает внутрь клетки — обнаруживается только на клеточной мембране, что является его неоспоримым преимуществом. Доказаны его высокая биодоступность, быстрая абсорбция (пик концентрации в плазме — от 30 мин до 1 ч), низкий объем распределения (0,4 л/кг), наименьший метаболизм (как минимум 86% выводится в неизменном виде), отсутствие взаимодействия с системой CYP450, совместимость с другими ЛП, а также возможность применения у пациентов с патологией печени.

Помимо противозудного и противоаллергического, левоцетиризин обладает также выраженным противовоспалительным действием. Он создает высокие концентрации в коже и практически не проникает через ГЭБ.

Фексофенадин (Телфаст^а, Аллегра^а) — фармакологически активный метаболит терфенадина, антигистаминный препарат II поколения. Селективно блокирует периферические гистаминовые H_1 -рецепторы, стабилизирует мембраны тучных клеток, препятствует высвобождению гистамина. Быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Антигистаминный эффект проявляется через 1 ч после приема, достигает максимума спустя 2–3 ч и сохраняется в течение 12 ч и более. Связывание с белками плазмы составляет 60–70%.

Не оказывает холино- и адренолитического, седативного действия. Не вызывает изменений функции кальциевых и калиевых каналов, интервала Q–T.

Применяется при аллергическом рините (вазомоторном, сезонном), поллинозе, крапивнице.

Назначается внутрь: взрослым и детям старше 12 лет при аллергическом рините и поллинозе — 120 мг/сут однократно, при крапивнице — 180 мг/сут однократно. Детям 6–11 лет при аллергическом рините и поллинозе — по 30 мг 2 раза в сутки. У пациентов с хронической почечной недостаточностью — 30 мг однократно.

Контрольные вопросы

1. Что не свойственно для антигистаминных препаратов I поколения?
 - А. Сродство к H_1 -рецепторам.
 - Б. Седативное действие.
 - В. Холиноблокирующее действие.
 - Г. Выраженное кардиотоксическое действие.
 - Д. Местноанестезирующее действие.
2. Какое утверждение неверно для антигистаминных препаратов II поколения?
 - А. Они являются пролекарствами.
 - Б. Они подвергаются метаболизму при первичном прохождении через печень.
 - В. Они используются для профилактики сезонных аллергических заболеваний.
 - Г. Они вызывают выраженную сонливость.
 - Д. Взаимодействуют с лекарственными препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома P450.
3. Для препаратов блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов II поколения характерен следующий фармакологический эффект:
 - А. Антихолинергическое действие.
 - Б. Кардиотоксический эффект.

- В. Тахифилаксия.
 - Г. Местноанестезирующее действие.
 - Д. Антисеротониновый эффект.
4. Какой препарат обладает особо выраженным кардиотоксическим действием?
- А. Дезлоратадин.
 - Б. Терфенадин.
 - В. Цетиризин.
 - Г. Хлоропирамин.
 - Д. Акривастин.
5. Какой эффект гистамина реализуются через H_2 -рецепторы?
- А. Вазодилатация.
 - Б. Бронхоконстрикция.
 - В. Стимуляция секреции соляной кислоты.
 - Г. Увеличение автоматизма синусового узла.
 - Д. Все вышеуказанное.
6. Что служит противопоказанием к назначению АГП?
- А. Аллергические реакция на АГП в анамнезе.
 - Б. ИБС.
 - В. Гипертоническая болезнь.
 - Г. Лактация.
 - Д. Диета, содержащая молочные продукты.
7. Формы для парентерального введения существуют у следующего антигистаминного препарата.
- А. Дезлоратадин.
 - Б. Фексофенадин.
 - В. Цетиризин.
 - Г. Хлоропирамин.
 - Д. Доксиламин.
8. Что характерно для дифенгидрамина?
- А. Выраженная седация.
 - Б. Противокашлевое действие.
 - В. Противорвотное действие.
 - Г. Ксеростомия.
 - Д. Все вышеуказанное.
9. У какого антигистаминного препарата T_x равен 5–10 сут?
- А. Хлоропирамин.
 - Б. Акривастин.
 - В. Лоратадина.
 - Г. Дифенгидрамин.

Д. Астемизол.

10. Цетиризин является активным метаболитом следующего препарата:

А. Терфенадина.

Б. Хлоропирамина.

В. Лоратадина.

Г. Гидроксизина.

Д. Левокабастина.

Глава 22

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Глюкокортикоиды (ГК) — группа лекарств, в которую входят стероидные гормоны, вырабатываемые в коре надпочечников, и синтетические препараты, представляющие собой производные гидрокортизона — наиболее активного природного ГК.

В клинической практике ГК применяются в качестве противовоспалительных, антиаллергических, иммуносупрессивных средств; в ряде ситуаций используют их вазоактивные, бронхолитические, противоотечные и некоторые другие свойства.

Показания к применению в стоматологии

- ▶ Лечение немикробного поражения СОПР — мультиформной экссудативной эритемы, пемфигуса, красного плоского лишая, десквамативного гингивита и др. (местно, длительно, а при тяжелых изъязвлениях СОПР и системно).
- ▶ Лечение афтозного стоматита (местно).
- ▶ Лечение артрита височно-нижнечелюстного сустава (внутриуставно при одностороннем процессе).
- ▶ Купирование неотложных состояний — острой надпочечниковой недостаточности, анафилактического шока и других тяжелых аллергических реакций, приступа бронхиальной астмы (системно).

Классификация

ГК различаются по происхождению, длительности действия, выраженности сопутствующего минералокортикоидного эффекта, особенностям применения (местно или системно).

По происхождению выделяют природные и синтетические ГК (табл. 22.1). Очень важной характеристикой средств этой группы является фторозамещенность, поскольку она связана с рядом особенностей фармакокинетики и фармакодинамики.

ГК имеют различную глюкокортикоидную активность, разную выраженность сопутствующего минералокортикоидного эффекта и от-

Таблица 22.1. Классификация глюкокортикоидов по происхождению

Природные	Синтетические	
	нефторированные	фторированные
Кортизон. Гидрокортизон	Преднизолон. Метилпреднизолон	Триамцинолон. Дексаметазон. Бетаметазон

Таблица 22.2. Соотношение противовоспалительной (глюкокортикоидной) и минералокортикоидной активности глюкокортикоидов с различной длительностью действия, применяемых системно

Препараты	Активность	
	противовоспалительная	минералокортикоидная
Короткого действия		
Кортизон	0,8	1
Гидрокортизон	1	1
Средней длительности действия		
Преднизолон	4	0,8
Метилпреднизолон	5	0,1
Длительного действия		
Триамцинолон	5	0*
Дексаметазон	30	0*
Бетаметазон	30	0*

* Выраженность минералокортикоидной активности столь мала, что в практических условиях она может быть принята за 0.

личаются по длительности действия (табл. 22.2). Выделяются средства короткого, среднего и длительного действия. Для сопоставления эффектов отдельных препаратов в качестве препарата сравнения используется гидрокортизон, выраженность противовоспалительного (как проявления глюкокортикоидного) и минералокортикоидного эффектов которого принимается за единицу.

Сила действия ГК для наружного применения также является очень важной для практики характеристикой (табл. 22.3). При назначении ГК местно используются определенные их соединения, обладающие наименьшей абсорбцией и наибольшей выраженностью локальных эффектов.

Таблица 22.3. Классификация глюкокортикоидов для наружного применения по активности

Группа	Препараты
I. Очень сильные	Клобетазол (Клобетазола пропионат ^в) 0,05%
II. Сильные	Бетаметазон (Бетаметазона валерат ^а) 0,1%. Будесонид 0,0375%. Галометазона моногидрат 0,005%. Гидрокортизона 17-бутират 0,1%. Дексаметазон 0,025%. Мометазона фуроат 0,1%. Триамцинолон (Триамцинолона ацетонид ^а) 0,1% и 0,25%. Флуметазон (Флуметазона пивалат ^в) 0,02%. Флуоцинолона ацетонид 0,025%. Флутиказон (Флутиказона пропионат ^а) 0,05%
III. Средней силы	Преднизолон 0,25% и 0,5%. Предникарбат 0,25%. Флуокортолон 0,025%
IV. Слабые	Гидрокортизона ацетат 0,1%, 0,25%, 1% и 5%

Механизм действия

ГК обладают разнообразными механизмами действия, значимость каждого из которых меняется при обеспечении их различных эффектов.

Влияя на функцию ДНК и рибонуклеиновой кислоты (РНК), ГК стимулируют образование белков липокортинов, обладающих противоотечным действием, и один из которых ингибирует фосфолипазу- A_2 , в результате чего нарушается синтез простагландинов и лейкотриенов, играющих ключевую роль в развитии воспалительной реакции. Эффекты ГК реализуются не только через ядро («геномное» действие), но и через мембранные и цитоплазматические рецепторы («негеномное» действие), что обеспечивает высокую скорость развития некоторых из них, особенно при введении высоких доз ГК внутривенно.

Клинически значимые фармакодинамические эффекты. ГК влияют на все виды обмена, причем в первую очередь — на углеводный; воздействуют на сердечно-сосудистую систему, иммунитет и на многие другие системы и функции. Среди множества эффектов препаратов данной группы можно выделить основные терапевтические эффекты (противовоспалительный, противоаллергический, противоотечный и некоторые

другие) и эффекты, которые в зависимости от ситуации рассматриваются либо как терапевтические, либо как нежелательные (иммуносупрессивный, взаимодействие с симпатoadреналовой системой, влияние на эндокринные функции и др.).

Противовоспалительное действие. ГК угнетают все фазы воспаления. В их противовоспалительном действии играют роль многие факторы: нарушение образования простагландинов и лейкотриенов, стабилизация мембран лизосом, уменьшение проницаемости капилляров, торможение миграции нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления, угнетение пролиферации фибробластов и синтеза коллагена, подавление образования лимфоцитами и макрофагами цитокинов.

Иммуномодулирующее и противоаллергическое действие. В результате подавления разных этапов иммуногенеза ГК обладают выраженной иммуносупрессивной активностью: они тормозят миграцию стволовых и В-клеток, взаимодействие Т- и В-лимфоцитов, угнетают пролиферацию лимфоидной ткани и клеточный иммунитет. Они препятствуют взаимодействию иммуноглобулинов с тучными клетками, макрофагами, ингибируя высвобождение из них медиаторов аллергии.

Влияние на систему крови. Уже после однократного приема ГК отмечается снижение количества лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов в периферической крови с одновременным развитием нейтрофильного лейкоцитоза. Максимум изменений отмечается через 4–6 ч, восстановление исходного состояния — через 24 ч. После завершения длительного курса терапии ГК изменения в крови могут сохраняться в течение 1–4 нед. ГК стимулируют образование эритроцитов и тромбоцитов.

Взаимодействие с симпатoadреналовой системой. ГК стимулируют синтез адренорецепторов (как альфа-, так и бета-) и увеличивают их чувствительность к катехоламинам, что усиливает влияние последних на различные ткани (bronхи, сердце, сосуды).

Влияние на сердечно-сосудистую систему. ГК усиливают не только эффекты катехоламинов, но и прессорное действие ангиотензина-II. Они поддерживают тонус артериол и сократимость миокарда, увеличивают ЧСС и сердечный выброс, повышают АД.

Влияние на эндокринные функции. Возрастание уровня ГК приводит по механизму обратной связи к угнетению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (рис. 22.1), выражающемуся в торможении секреции адренокортикотропного и других тропных (например, тиреотропного) гормонов. Угнетение более выражено при длительном при-

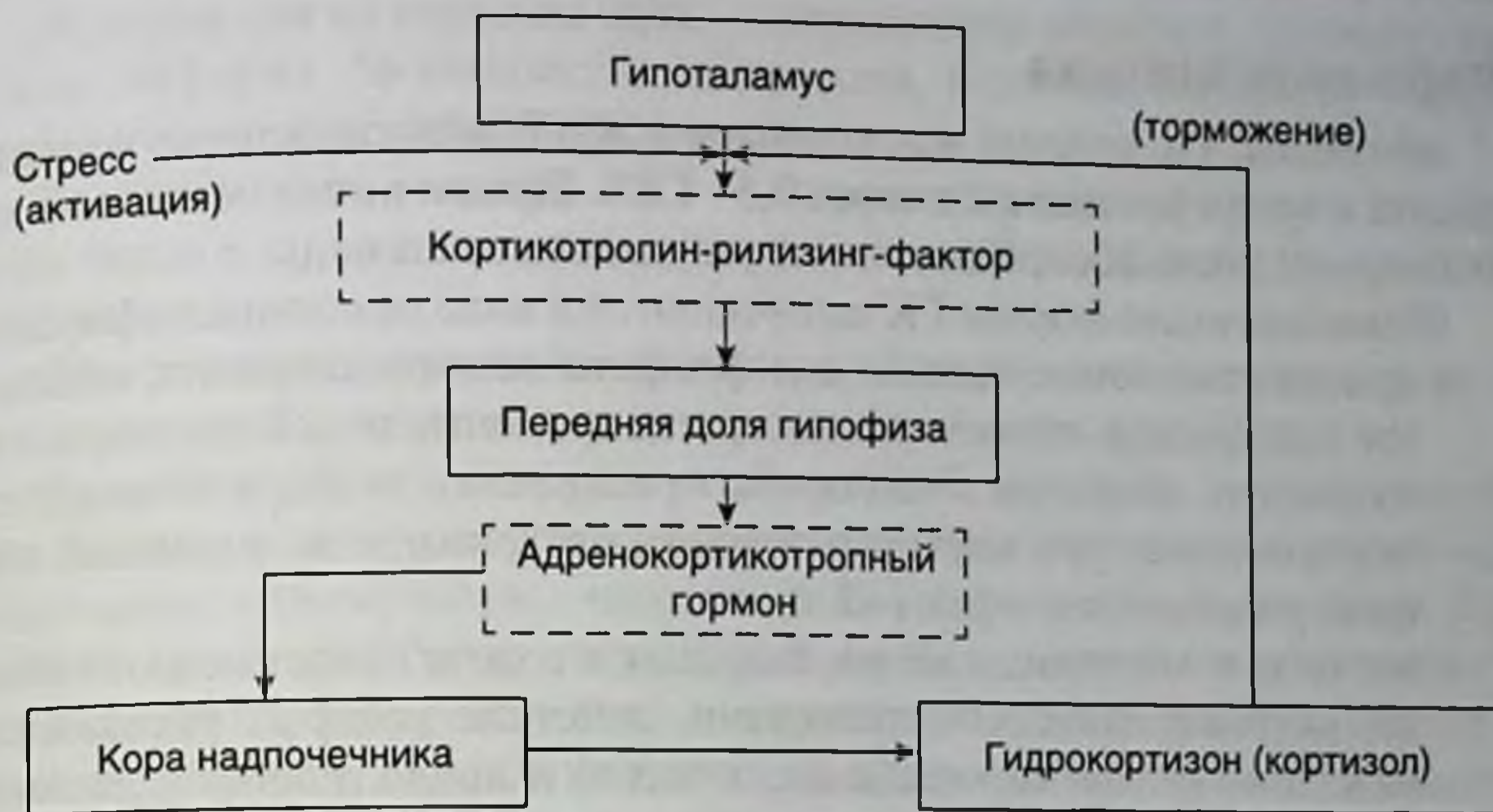


Рис. 22.1. Регуляция функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы

менении ГК и/или использовании длительно действующих препаратов. ГК снижают выработку половых гормонов.

Влияние на обмен веществ следующее.

- А. *Углеводный обмен.* За счет усиления всасывания углеводов в ЖКТ, глюконеогенеза в печени и уменьшения проницаемости мембран для глюкозы развивается гипергликемия. Возможно развитие глюкозурии и стероидного диабета.
- Б. *Белковый обмен.* В связи с угнетением синтеза и усилением распада белка, особенно в коже, мышечной и костной тканях, развиваются атрофия кожи и мышц, мышечная слабость, стрии, похудание, кровоизлияния, замедление заживления ран.
- В. *Жировой обмен.* Разнонаправленное влияние на обмен липидов в разных регионах — усиление липолиза в тканях конечностей и стимуляция липогенеза в тканях груди, шеи, лица, плечевого пояса — приводит к перераспределению подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу.
- Г. *Водно-электролитный обмен и обмен кальция.* Сопутствующая минералокортикоидная активность ГК проявляется задержкой в организме натрия и воды и усилением выведения калия. Уменьшение всасывания кальция в кишечнике способствует его выходу из костной ткани и усилению экскреции с мочой, в результате чего могут развиваться остеопороз, гипокальциемия и гиперкальциурия.

Фармакокинетика

Абсорбция. ГК хорошо всасываются в ЖКТ. Максимальная концентрация в крови достигается через 0,5–1,5 ч. Прием пищи несколько замедляет скорость абсорбции, но не уменьшает ее степень.

Инъекционные формы ГК выпускаются в виде различных эфиров:

- ▶ сукцинаты, гемисукцинаты и фосфаты водорастворимы, обладают быстрым и относительно кратковременным действием; в неотложных ситуациях являются препаратами выбора и вводятся внутривенно; при внутримышечном введении максимальный эффект развивается через 1–2 ч;
- ▶ ацетаты и ацетониды не растворимы в воде и представляют собой мелкокристаллические суспензии, действие которых развивается медленно (в течение нескольких часов) и продолжается длительно (несколько недель); они предназначены для внутри- и околосуставного введения; при внутримышечном введении медленно всасываются с началом действия через 1–2 сут, максимумом — через 4–8 сут и продолжительностью до 4 нед; внутривенно их вводить нельзя.

Связь с белками плазмы и распределение в организме. В плазме крови разные ГК на 40–95% связываются с белками (транскортином, альбуминами), создавая минимальные плазменные концентрации свободного вещества. Свободная фракция синтетических препаратов полностью распределяется в ткани, чем объясняется их более высокая активность. Проникают через плаценту, создавая высокие концентрации в тканях плода, что особенно относится к фторированным ГК.

Метаболизм и элиминация. Кортизон и преднизон в процессе метаболизма вначале превращаются в активные формы — гидрокортизон и преднизолон. В дальнейшем, как и другие ГК, они метаболизируются в печени с образованием неактивных метаболитов, причем природные быстрее, чем синтетические. Фторированные ГК метаболизируются медленнее, чем все остальные.

Экскреция неактивных метаболитов осуществляется почками. Природные ГК имеют наименьший $T_{1/2}$, фторированные препараты — наиболее длинный. При почечной недостаточности этот параметр не изменяется, поэтому коррекция дозы не производится.

Нежелательные действия

При системном применении ГК могут развиваться самые разнообразные осложнения. Риск их появления, как правило, повышается с увеличением дозы и длительности лечения.

Осложнения со стороны *ЦНС* — повышение аппетита, гиперактивность, эйфория, беспокойство, депрессии, психозы, судороги, гипертензионно-гидроцефальный синдром.

Осложнения со стороны *ЖКТ* — стероидные язвы желудка и кишечника часто с кровотечениями и перфорациями, эзофагит, панкреатит, диспепсия.

Осложнения со стороны *сердечно-сосудистой системы* и *гемостаза* — артериальная гипертензия, тахикардия, васкулиты, тромбозы.

Осложнения со стороны *эндокринной системы* — снижение устойчивости к стрессу и синдром отмены (вследствие угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы), синдром Кушинга, гипергликемия, стероидный диабет, манифестация латентного диабета, гиперлипидемия, отрицательный азотистый баланс, дис- и аменорея, замедление роста и задержка полового созревания у детей.

Осложнения со стороны *иммунной системы* — подавление иммуногенеза с активацией туберкулеза и других инфекций — бактериальных, вирусных, грибковых (у пациентов с бронхиальной астмой, использующих ингаляторы с ГК, может развиваться кандидоз полости рта), повышением риска суперинфекций и атипичным течением инфекционных заболеваний («смазывание» клинической картины).

Осложнения со стороны *водно-электролитного обмена* — усиленные потери калия, магния, кальция, задержка натрия и воды, отеки.

Осложнения со стороны *костно-мышечной системы* — миопатия, остеопороз, компрессионные переломы позвонков, другие патологические переломы, асептический некроз головки бедренной кости.

Осложнения со стороны *кожи* — кровоизлияния, утри, стрии, истончение кожи; атрофия кожи и подкожной клетчатки при внутримышечном введении (наиболее опасно введение в дельтовидную мышцу).

Осложнения со стороны *регенерации* — нарушение заживления ран (у пациентов, получающих ГК, повреждения СОПР заживают медленно, чаще развиваются инфекции, и слизистая в целом больше подвержена травматизации, что необходимо принимать во внимание при проведении стоматологических манипуляций).

Осложнения со стороны *глаз* — глаукома (с возможным экзофтальмом), задняя субкапсулярная катаракта.

Для практики очень важны время возникновения перечисленных нежелательных эффектов, а также их зависимость от дозы и некоторых других факторов (табл. 22.4).

Таблица 22.4. Время и условия возникновения нежелательных эффектов глюкокортикоидов

Условия возникновения	Нежелательные эффекты
В начале лечения (как правило, невозможно избежать)	Нарушения сна. Эмоциональная лабильность. Повышение аппетита. Увеличение массы тела
У больных групп риска и при сопутствующем применении других препаратов	Артериальная гипертензия. Гипергликемия (вплоть до развития диабета). Ульцерогенный эффект. Угревая сыпь
При поддерживающей или интенсивной терапии (риск снижается при использовании минимальных доз и щадящих режимов)	Кушингоидный синдром. Угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Инфекционные осложнения. Остеонекроз. Миопатия. Нарушение заживления ран
Поздние реакции (возможно, дозозависимые)	Остеопороз. Атрофия кожи. Катаракта. Атеросклероз. Задержка роста. Жировая дистрофия печени
Редкие и непредсказуемые осложнения	Психоз. Глаукома. Гипертензионно-гидроцефальный синдром. Эпидуральный липоматоз. Панкреатит

Лекарственные взаимодействия

Эффект ГК усиливается при сопутствующем назначении эритромицина (замедляет метаболизм ГК в печени), салицилатов (увеличивают не связанную с белками фракцию ГК), эстрогенов.

Эффект ГК ослабляют индукторы микросомальных ферментов печени — фенобарбитал, фенитоин, рифампицин и др.

ГК ослабляют действие антикоагулянтов, антидиабетических и антигипертензивных средств.

ГК усиливают действие (в том числе и нежелательные эффекты) теофиллина, адреномиметиков, иммуносупрессоров, НПВП.

Противопоказания к применению глюкокортикоидов

Выделяют абсолютные и относительные противопоказания.

Абсолютные.

- ▶ Индивидуальная непереносимость препарата.

При кратковременном лечении высокими дозами ГК *по жизненным показаниям* противопоказания отсутствуют. При планировании длительной терапии необходимо принимать во внимание относительные противопоказания.

Относительные.

- ▶ Генерализованный микоз, герпетическая инфекция, активная форма туберкулеза.
- ▶ Язвенная болезнь, дивертикулит, недавно созданный кишечный анастомоз.
- ▶ Сахарный диабет.
- ▶ Ожирение III–IV степени.
- ▶ Тяжелая артериальная гипертензия.
- ▶ Психические заболевания, эпилепсия.
- ▶ Выраженный остеопороз.
- ▶ Миастения.
- ▶ Почечная недостаточность.

Для внутрисуставного введения противопоказаниями являются: инфекционные поражения сустава и околоуставных мягких тканей, предшествующая артропластика, внутрисуставной перелом, патологически подвижный сустав, нарушения свертываемости крови.

Клинические особенности применения глюкокортикоидов

Применение при беременности и лактации. Системное применение любых ГК и местное применение триамцинолона и флуоцинолона ацетонида считаются противопоказанными при беременности (особенно в I триместре) и в период грудного вскармливания. Однако в каждом случае нужно оценивать соотношение ожидаемой пользы для матери и возможного вреда для плода. Местное применение в этих случаях требует особой осторожности.

Виды (формы) терапии ГК:

- а) *заместительная терапия* — при недостаточности коры надпочечников любой этиологии; ГК назначают в дозах, близких к суточной физиологической секреции гидрокортизона, — *физиологических*

дозах (20–30 мг гидрокортизона или 5–7,5 преднизолона); при этом кортизон или гидрокортизон вводится с учетом циркадного ритма — 2/3 дозы утром и 1/3 вечером. Другие препараты назначают один раз в день утром;

б) *супрессивная (блокирующая, подавляющая) терапия* — при адреногенитальном синдроме; ГК назначают в дозах, превышающих физиологические, — *фармакологических дозах*, что ведет к подавлению секреции адренокортикотропного гормона и последующему снижению гиперсекреции андрогенов корой надпочечников; в этом случае 1/3 суточной дозы кортизона или гидрокортизона обычно дается утром, а 2/3 дозы вечером;

в) *фармакодинамическая терапия* — наиболее частый вариант использования ГК; она подразделяется на *системную* — внутрь, внутривенно, внутримышечно и *местную* — ингаляционно (топическими формами ГК), интра- и периартикулярно, внутрикожно, аппликационно (на кожу и слизистые), эпидурально, в полости и т.д. Деление на системную и местную терапию достаточно условно, поскольку абсорбция ГК в некоторых случаях местного применения может оказаться столь велика, что развиваются системные нежелательные эффекты. Наиболее предпочтительны препараты средней продолжительности действия — преднизон, преднизолон, метилпреднизолон.

Применение в стоматологии

1. *Большинство поражений СОПР немикробной этиологии* хорошо поддается местному лечению ГК (триамцинолон, гидрокортизон, бетаметазон). Максимальный эффект наблюдается при длительном непосредственном контакте ГК с пораженным участком. При тяжелых изъязвлениях СОПР целесообразно назначение системных ГК (преднизолон и др.) В ряде случаев предпочтительным вариантом является инъекция ГК в пораженный участок (триамцинолон, гидрокортизон). При инфекционных поражениях СОПР (например, герпетических) использование ГК недопустимо.
2. При *афтозном стоматите* эффективность ГК в настоящее время считается доказанной. В этом случае чаще используется триамцинолон местно.
3. *Лечение артрита височно-нижнечелюстного сустава* ГК может проводиться как системно, так и местно. В случае моноартрита показано внутрисуставное введение бетаметазона или триамцинолона, которое облегчает боль, снимает воспалительные явления и улучшает двигательную активность.

4. При *пульпите* возможность местного применения триамцинолона (совместно с тетрациклином) изучается.
5. *Применение ГК при некоторых неотложных состояниях* — см. соответствующие разделы (см. главу 30).

Тактика ведения стоматологических больных, получающих или ранее получавших глюкокортикоиды

Пациенты, принимающие ГК, обычно не нуждаются в коррекции дозы в случае проведения у них стоматологических манипуляций. Исключение составляют лица, испытывающие сильный страх перед стоматологическими процедурами, а также подвергающиеся крупным хирургическим вмешательствам. В этих случаях возникает необходимость в дополнительном назначении ГК (табл. 22.5).

Таблица 22.5. Принципы ведения стоматологических пациентов, принимающих или принимавших глюкокортикоиды

Цель назначения или увеличения дозы ГК	Профилактика развития острой недостаточности коры надпочечников в условиях стресса
Профилактика стресса и своевременная диагностика нарушения адаптации	Оптимальная анестезия. Послеоперационное обезболивание. Контроль АД
Дополнительное назначение ГК	Не требуется: при отмене ГК более 1 года назад; суточной дозе гидрокортизона <20 мг или >40 мг (преднизолона или мазипредона <5 мг либо >10 мг); местной терапии — мази и кремы при кожных сыпях, дозированные ингаляторы при бронхиальной астме, назальный спрей. Требуется: при дозе гидрокортизона 20–40 мг/сут (преднизолона или мазипредона) 5–10 мг/сут; местной терапии (см. выше) в очень высоких дозах или на всей поверхности тела
Режимы дополнительного назначения ГК (зависят от стрессорности вмешательства и выраженности боли)	В день стоматологического вмешательства удваивается используемая утренняя доза. За день до, в день и в течение 2 дней после вмешательства удваивается используемая доза

Препараты

Гидрокортизон — природный ГК, в 4 раза уступающий по ГК активности преднизолону; по минералокортикоидной активности несколько превосходит его. Оказывает существенное влияние на водно-электролитный обмен (высока вероятность развития отеков, задержки натрия и потери калия). Гидрокортизона гемисукцинат (натрия сукцинат) используется для приготовления растворов, вводится внутривенно, обладает быстрым и относительно непродолжительным действием. Гидрокортизона ацетат идет на приготовление микрокристаллической суспензии, которая вводится в полости и ткани; ее эффект развивается медленно и сохраняется длительно.

Выпускается в таблетках по 5, 10 и 20 мг; в виде порошка для приготовления раствора для инъекций или в виде раствора для инъекций в ампулах и флаконах по 100 мг; в виде суспензии микрокристаллической в ампулах и флаконах по 5 мл по 25 мг/мл, а также в виде 1% крема и 1% мази в тубах.

Преднизолон — синтетический нефторированный ГК, наиболее часто используемый в клинической практике в связи с относительно удачным соотношением эффективности, безопасности и экономичности.

Выпускается в таблетках по 1 и 5 мг; в виде раствора для инъекций в ампулах по 15, 25 и 30 мг/мл; в виде 0,25 и 0,5% мази в тубах.

Метилпреднизолон — по сравнению с преднизолоном обладает несколько большей (на 20%) глюкокортикоидной активностью, минимальным минералокортикоидным действием, реже вызывает нежелательные реакции (особенно изменения психики, аппетита, язвенное действие). Как и преднизолон, используется в основном для фармакодинамической терапии. Предпочтителен у больных с психическими нарушениями, ожирением, язвенной болезнью, а также при проведении пульс-терапии.

Выпускается в таблетках по 4, 16 и 32 мг, в виде суспензии во флаконах по 40 мг/мл (метилпреднизолона ацетат), в виде сухого вещества во флаконах по 125, 250, 500 и 1000 мг (метилпреднизолона сукцинат).

Триамцинолон — фторированный ГК, обладающий более сильным и длительным действием, чем преднизолон; практически не имеет минералокортикоидной активности; чаще вызывает нежелательные действия, особенно миопатия, стрии, кровоизлияния, гирсутизм.

Выпускается в таблетках по 4 мг; в виде суспензии для инъекций в ампулах по 40 мг/мл; в виде 0,1% пасты для обработки полости рта; в виде 0,1% крема в тубах и 0,025% 0,1% мази в тубах и банках темного стекла.

Бетаметазон — фторированный ГК в 8–10 раз активнее преднизолона; практически не имеет минералокортикоидных свойств; не рекомендуется назначать на длительный срок из-за сильного угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Выпускается в таблетках по 0,5 мг; в виде раствора для инъекций в ампулах по 4 мг/мл; в виде раствора и суспензии для инъекций в ампулах по 2 мг бетаметазона динатрия фосфата и 5 мг бетаметазона дипропионата; в виде 0,064% крема, 0,05% и 0,1% крема или мази в тубах.

Дексаметазон — фторированный ГК в 7–8 раз активнее преднизолона; практически не обладает минералокортикоидным действием; не рекомендуется назначать на длительный срок из-за сильного угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Препарат имеет противоотечное действие, ему приписывается способность уменьшать отек мозга. В связи с этим и некоторыми другими свойствами особыми показаниями к его применению служат бактериальный менингит, отек мозга, профилактика и лечение тошноты и рвоты при химиотерапии, лечение тяжелого абстинентного синдрома при алкоголизме, профилактика синдрома дыхательных расстройств у недоношенных.

Выпускается в таблетках по 0,5 мг и в виде раствора для инъекций в ампулах по 4 мг/мл.

Контрольные вопросы

1. Что не является показанием к назначению ГК в стоматологии?
 - А. Десквамативный гингивит.
 - Б. Афтозный стоматит.
 - В. Герпетическое поражение слизистой оболочки полости рта.
 - Г. Артрит височно-нижнечелюстного сустава.
 - Д. Пемфигус.
2. Какой из перечисленных препаратов относится к фторированным ГК?
 - А. Кортизон.
 - Б. Метилпреднизолон.
 - В. Гидрокортизон.
 - Г. Триамцинолон.
 - Д. Преднизолон.
3. Какой из перечисленных препаратов при системном применении обладает наименьшей продолжительностью действия?
 - А. Гидрокортизон.
 - Б. Преднизолон.
 - В. Метилпреднизолон.

- Г. Триамцинолон.
Д. Бетаметазон.
- 4. Какой из перечисленных феноменов не относится к фармакодинамическим эффектам ГК?**
- А. Замедление выделения из организма натрия и воды.
Б. Стимуляция глюконеогенеза в печени.
В. Усиление всасывания кальция в кишечнике.
Г. Угнетение всех фаз воспаления.
Д. Стимуляция образования эритроцитов.
- 5. Какой из видов терапии невозможно проводить с помощью ГК?**
- А. Заместительную терапию.
Б. Этиотропную терапию.
В. Супрессивную терапию.
Г. Фармакодинамическую терапию.
Д. Можно проводить любой вид терапии.
- 6. Какой из перечисленных нежелательных эффектов могут вызвать ГК?**
- А. АВ-блокаду сердца.
Б. Артериальную гипотензию.
В. Бронхообструкцию.
Г. Артериальную гипертензию.
Д. ИБС.
- 7. Эффект ГК усиливается при сопутствующем назначении:**
- А. Рифампицина.
Б. Эритромицина.
В. Фенобарбитала.
Г. Фенитоина (Дифенина®).
Д. Ампициллина.
- 8. Клиническое действие каких препаратов ослабляют ГК?**
- А. НПВП.
Б. Антикоагулянтов.
В. Симпатомиметиков.
Г. Иммуносупрессантов.
Д. Антигистаминных средств.
- 9. К относительным противопоказаниям к назначению ГК не относится:**
- А. Сахарный диабет.
Б. Язвенная болезнь желудка.
В. Выраженный остеопороз.
Г. Тяжелая артериальная гипертензия.
Д. Длительно текущий ревматоидный артрит.

10. В каких случаях стоматологические больные, получающие ГК, нуждаются в увеличении их дозы?
- А. При наличии тяжелой сердечно-сосудистой патологии.
 - Б. В случаях анамнестических указаний на аллергические реакции на местные анестетики в анамнезе.
 - В. В случаях когда эти пациенты испытывают сильный страх перед стоматологическими процедурами.
 - Г. При наличии сахарного диабета, по поводу которого пациент получает инсулин.
 - Д. При выраженном остеопорозе.

Глава 23

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИММУНИТЕТ

Иммуномодуляторами называются вещества, оказывающие разнонаправленное действие на иммунную систему в зависимости от ее исходного состояния (повышают пониженные и понижают повышенные показатели иммунного статуса) (Р.М. Хаитов). Под иммуномодуляторами в отечественной литературе ранее понимали ЛС, оказывающие «нормализующий» эффект на иммунную систему, то есть приводящие ту или иную функцию к норме независимо от ее исходного состояния (повышение или снижение). Существование таких препаратов сегодня представляется спорным. Однако имеются и широко используются иммуномодулирующие препараты, которые «отсекают» избыточный воспалительный ответ, но, в отличие от иммунодепрессантов, не снижают функции иммунной системы до значений ниже нормальных. Вторичным эффектом этих препаратов может быть нормализация тех процессов в иммунной системе, которые оказались подавлены в результате избыточного воспаления.

Местный иммунитет

А. Мембраны клеток слизистой оболочки полости рта.

Б. Слюна:

- полиморфноядерные нейтрофилы;
- ферменты, принимающие участие в местном механизме клеточного лизиса и защиты (лизоцим, кислая фосфатаза, эстераза и т.п.);
- лактоферрин (белок, связывающий железо и делающий его недоступным для метаболизма бактерий);
- секреторный иммуноглобулин А (sIgA).

В. Десневая жидкость:

- полиморфноядерные нейтрофилы;
- лактоферрин.

Общий иммунитет

А. Неспецифические иммунные реакции:

- полиморфноядерные нейтрофилы и макрофаги;
- медиаторы воспалительной реакции, хемотаксиса и окислительно-восстановительных реакций, продуцируемые макрофагами и полиморфноядерными нейтрофилами;
- интерферон- γ (необходим для взаимодействия иммунокомпетентных клеток), интерлейкин-2 (повышает секрецию иммуноглобулинов В-лимфоцитами и усиливает местные клеточные защитные реакции), продуцируемые CD4 (Т-лимфоциты — хелперы).

Б. Специфический иммунитет:

- лимфоидная ткань полости рта (синтез sIgA);
- клеточные элементы специфического иммунитета слизистой оболочки;
- Т-лимфоциты (в зависимости от специализации усиливают местный иммунный ответ на появление чужеродного антигена или уничтожают его);
- плазмциты, В-лимфоциты (синтез и секреция иммуноглобулинов);
- специфический гуморальный иммунитет — иммуноглобулины G, M, A поступают в место иммунного конфликта из крови или синтезируются в полости рта плазмцитами после специфической стимуляции.

Иммуностимуляторы — это препараты, активирующие те или иные звенья иммунной защиты при их исходно нормальном или сниженном функциональном состоянии. Иммуностимуляторы воздействуют на целые подсистемы врожденной и/или адаптивной иммунной системы, поэтому их защитное действие является «неспецифическим», направленным против больших групп микроорганизмов. Даже те иммуностимуляторы, основной мишенью которых является адаптивный иммунитет, обладают так называемым поликлональным эффектом, то есть действуют одновременно на много клонов Т- и В-клеток. В этом состоит отличие иммуностимуляторов от вакцин, которые активируют сравнительно небольшое количество клонов Т- и В-клеток, специфичных к вакцинным антигенам. Стимуляторы иммунитета используют в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся клинически признаками вторичной иммунной недостаточности, которая характеризуется часто рецидивирующими, хроническими инфекциями.

Классификация иммуномодуляторов

1. *Природные иммуномодуляторы экзогенного происхождения* — продукты микроорганизмов (бактериальные вакцины):
 - системного действия (Бронхо-мунал[▲], Рибомунил[▲]);
 - местного действия (ИРС-19[▲], Имудон[▲]).
2. *Эндогенного происхождения:*
 - А. Экстракты иммунорегуляторных пептидов тимуса:
 - естественные [тимуса экстракт (Тималин[▲], Тактивин[▲], Миелопид[®], Тимактид[®]);
 - синтезированные (тимоген).
 - Б. Цитокины (интерлейкины, интерфероны и др.).
3. *Химически чистые и синтезированные вещества:*
 - известные препараты, обладающие иммуномодулирующими свойствами [левамизол, метилурацил, натрия нуклеинат, бендазол (Дибазол[▲])];
 - полученные с помощью направленного химического синтеза [азоксимера бромид (Полиоксидоний[▲])];
 - аналоги иммуномодуляторов эндогенного происхождения [глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид[▲]), Имунофан[▲]].
4. *Иммуноглобулины.*

Комбинированные бактериальные вакцины содержат рибосомные фракции и протеогликаны мембранной части бактериальной клетки или лиофилизированные лизаты бактерий, являющихся наиболее частыми возбудителями инфекций органов дыхания (Бронхо-мунал[▲], Рибомунил[▲], ИРС-19[▲]) или полости рта (Имудон[▲]) (табл. 23.1).

Препараты системного действия (Бронхо-мунал[▲], Рибомунил[▲]) повышают образование специфических антител к наиболее распространенным возбудителям инфекций полости рта и органов дыхания, фагоцитарную активность; стимулируют функции Т- и В-лимфоцитов, продукцию сывороточных и секреторных иммуноглобулинов, интерлейкинов, интерферона α . После приема препаратов бактериальный лизат накапливается в пейеровых бляшках слизистой оболочки ЖКТ, в частности расположенных в тонком кишечнике. Антиген-презентирующие клетки в пейеровых бляшках активируются бактериальным лизатом и впоследствии стимулируют другие типы клеток (В-лимфоциты), отвечающие за специфический иммунитет. Количество циркулирующих В-лимфоцитов возрастает, что приводит к увеличению выработки поликлональных антител, особенно IgG сыворотки и IgA, секретируемых слизистой оболочкой дыхательных путей и слюнными железами.

Таблица 23.1. Состав бактериальных вакцин

Бронхо-мунал*	Рибомунил*	ИРС-19*	Имудон*
<i>S. pneumoniae.</i>	<i>K. pneumoniae.</i>	<i>S. pneumoniae</i> (6).	<i>Lactobacillus</i>
<i>H. influenzae.</i>	<i>S. pneumoniae.</i>	<i>H. influenzae</i> type B.	<i>acidophilus.</i>
<i>K. pneumoniae.</i>	<i>S. pyogenes.</i>	<i>K. pneumoniae.</i>	<i>L. helveticus.</i>
<i>K. ozaenae.</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>S. aureus.</i>	<i>L. lactis.</i>
<i>S. aureus.</i>		<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>L. fermentatum.</i>
<i>S. viridans.</i>		<i>baumanni</i> variety.	<i>S. pyogenes</i> (2).
<i>S. pyogenes.</i>		<i>Moraxella catarrhalis.</i>	<i>S. faecium.</i>
<i>Moraxella</i>		<i>Neisseria subflava flava</i> variety.	<i>S. faecalis.</i>
<i>catarrhalis</i>		<i>Neisseria subflava perflava</i> variety.	<i>S. sanguis.</i>
		<i>S. pyogenes</i> group A.	<i>S. aureus.</i>
		<i>S. dysgalactiae</i> group C.	<i>K. pneumoniae.</i>
		<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Corynebacterium</i>
		<i>Enterococcus faecalis.</i>	<i>pseudodiphtheriae.</i>
		<i>Streptococcus</i> group G	<i>Fusobacterium fusiforme.</i>
			<i>Candida albicans</i>

Оказывают влияние на неспецифический иммунитет, увеличивают количество и активность клеток миелоидного и лимфоидного ряда.

Показания к применению: профилактика и лечение хронических респираторных инфекций и инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта (в составе комплексной терапии в качестве иммуномодулирующего средства) у детей в возрасте старше 6 мес и у взрослых.

Противопоказания: реакции гиперчувствительности. Бронхо-мунал* и Рибомунил* не применяются у беременных, кормящих женщин и детей до 6 мес. С осторожностью бактериальные вакцины используют у больных с системными, аутоиммунными заболеваниями, вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Нежелательные действия. Аллергические реакции: нечасто — реакции гиперчувствительности (сыпь эритематозная, сыпь генерализованная, эритема, отек, отек век, отек лица, периферические отеки, припухлость, припухлость лица, зуд, генерализованный зуд); частота неизвестна — крапивница, ангионевротический отек. Со стороны нервной системы: частота неизвестна — головная боль, лихорадка, усталость. Со стороны пищеварительной системы: часто — диарея, боль в животе; частота неизвестна — тошнота, рвота. Со стороны дыхательной системы: часто — кашель; нечасто — одышка. Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — сыпь.

Лекарственные взаимодействия: возможно совместное применение с антибактериальными, противовирусными и противогрибковыми препаратами. Между приемом пероральных вакцин и Бронхо-мунала^а следует сделать перерыв 4 нед.

Режим дозирования: принимают внутрь в разовой дозе (в зависимости от возраста пациента) 1 раз/сут.

Препараты местного действия: ИРС-19^а, Имудон^а влияют на состояние местного иммунитета слизистых полости рта и верхних дыхательных путей.

ИРС-19^а повышает специфический и неспецифический иммунитет. При распылении образуется мелкодисперсный аэрозоль, который покрывает слизистую оболочку носа, что приводит к быстрому развитию местного иммунного ответа. Специфическая защита обусловлена секреторными иммуноглобулинами типа А (IgA), препятствующими фиксации и размножению возбудителей инфекции на слизистой оболочке. Неспецифическая иммунозащита проявляется в повышении фагоцитарной активности макрофагов, увеличении содержания лизоцима в слюне.

Показания к применению: лечение острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей и бронхов, профилактика хронических заболеваний верхних дыхательных путей и бронхов; восстановление местного иммунитета после перенесенного гриппа или других вирусных инфекций; подготовка к плановому оперативному вмешательству на ЛОР-органах и послеоперационный период у детей в возрасте старше 3 мес и у взрослых.

Противопоказания: аутоиммунные заболевания; повышенная чувствительность к компонентам комбинации.

Дозировка: применяют интраназально, взрослым 1–2 впрыска 1 раз в сутки.

Нежелательное действие. Дерматологические реакции: эритемоподобные и экземоподобные реакции; тромбоцитопеническая пурпура и узловатая эритема; аллергические реакции: крапивница, ангионевротический отек, приступы астмы и кашель; в начале лечения — ринофарингит, синусит, ларингит, бронхит; редко (в начале лечения) — тошнота, рвота, боль в животе, диарея.

Особые указания: в начале лечения могут иметь место такие реакции, как чиханье и усиление выделений из носа. Как правило, они носят кратковременный характер. Если эти реакции примут тяжелое течение, следует уменьшить кратность введения или отменить его. В начале лечения в редких случаях возможно повышение температуры тела $\geq 39^\circ\text{C}$. В данном случае ЛС следует отменить. Однако следует различать такое состояние от

повышения температуры тела, сопровождающегося недомоганием, которое может быть связано с развитием заболеваний ЛОР-органов. В случае появления клинических симптомов бактериальной инфекции следует рассмотреть целесообразность назначения системных антибиотиков. При применении у пациентов с бронхиальной астмой возможно учащение приступов. В этом случае рекомендуется прекратить лечение.

Имудон[®] представляет собой поливалентный антигенный комплекс, смесь лизатов бактерий, состав которой соответствует возбудителям, наиболее часто вызывающим воспалительные процессы в полости рта и глотки. Активирует фагоцитоз, способствует увеличению количества иммунокомпетентных клеток, повышает выработку лизоцима и интерферона, иммуноглобулина А в слюне.

Показания: лечение и профилактика инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки: фарингит; хронический тонзиллит; предоперационная подготовка и послеоперационный период после тонзиллэктомии; поверхностные и глубокие пародонтозы, пародонтит, стоматит (в том числе афтозный), глоссит; эритематозный и язвенный гингивит; дисбактериоз полости рта; инфекции после удаления зубов, имплантации искусственных зубных корней; изъязвления, вызванные зубными протезами.

Противопоказания: аутоиммунные заболевания; детский возраст до 3 лет; беременность, период лактации; повышенная чувствительность к активному веществу.

Дозировка: внутрь; режим дозирования индивидуальный, в зависимости от показаний, возраста пациента и клинической ситуации.

Побочные действия. Аллергические реакции: редко — кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек, повышение температуры тела. Со стороны пищеварительной системы: редко — тошнота, рвота, боли в животе. Со стороны дыхательной системы: редко — обострение бронхиальной астмы, кашель. Дерматологические реакции: очень редко — узловатая эритема. Со стороны свертывающей системы крови: очень редко — геморрагический васкулит, тромбоцитопения.

Особые указания: пациентам с бронхиальной астмой, у которых прием препаратов, содержащих бактериальные лизаты, вызывает обострение заболевания (приступ бронхиальной астмы), применять препарат не рекомендуется. Дети в возрасте от 3 до 6 лет должны рассасывать таблетки под обязательным наблюдением взрослых.

Продигиозан[®] (Prodigosanum).

Фармакологическое действие: высокополимерный липополисахаридный комплекс, выделенный из микроорганизма *Bac. prodigosum*.

Стимулирует фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов. Благодаря неспецифическому иммуностимулирующему действию способен подавлять воспалительные процессы, вызванные грамположительными и грамотрицательными бактериями и их комбинациями.

Показания: применяют при бактериальных инфекционно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области, в том числе воспалительных заболеваниях пародонта, инфекционно-аллергических поражениях слизистой оболочки полости рта и губ, хроническом рецидивирующем афтозном стоматите.

Способ применения: вводят внутримышечно, интраназально или в виде аэрозолей. Внутримышечное введение используют для повышения общей противoinфекционной резистентности. Интраназальное введение или применение в виде аэрозоля повышает активность факторов местного иммунитета.

Побочное действие: возможны болезненность, краснота, припухлость в месте инъекции, кратковременное повышение температуры тела до 38 °С, головная боль, боли в суставах. При назначении чрезмерно высоких доз или частом введении препарата возможно угнетение основных иммунокомпетентных клеток.

Взаимодействие с другими препаратами: применяют вместе с антибиотиками и другими противoinфекционными препаратами. Эффективность повышается при одновременном назначении анаприлина. Повышение температуры можно предотвратить назначением жаропонижающих препаратов.

Противопоказания: нарушения деятельности ЦНС, тяжелая патология сердечно-сосудистой системы, острая лихорадка, беременность.

Прополис (Propolis).

Фармакологическое действие: является продуктом жизнедеятельности пчел, содержит растительные смолы, эфирные масла и воск, пыльцу, секрет слюнных желез пчел, минеральные элементы, ряд природных соединений (флавоны, флавононы, флавонолы, производные коричной кислоты и др.). Оказывает антибактериальное и противогрибковое, противовоспалительное, болеутоляющее действие; способствует ускорению процессов регенерации.

Показания: в стоматологии применяют для лечения инфекционно-воспалительных поражений слизистой оболочки полости рта и губ, афтозных и язвенных стоматитов, воспалительных заболеваний тканей пародонта, глоссита, фузоспириллеза.

Способ применения: для медицинского использования разрешены следующие препараты, содержащие прополис: аэрозоль «Пропо-

сол» — препарат, содержащий (из расчета на 100 г) прополиса 6 г, глицерина 14 г, спирта этилового (95%) 80 г и хладон. Аэрозолем орошают область поражения в первые дни 2—3 раза в день, после ликвидации острых воспалительных явлений — 1—2 раза в день до полного выздоровления.

Форма выпуска: аэрозольные баллоны по 50 г.

Мазь «Пропоцеум» содержит 10% экстракт прополиса. Применяется местно для аппликаций при афтозном и язвенном стоматитах, язвенно-некротическом гингивите, травматических поражениях слизистой оболочки полости рта и губ. Наносят 1—2 раза в сутки, длительность курса лечения составляет 2—3 нед.

Противопоказания: аллергические заболевания, индивидуальная повышенная чувствительность к прополису.

Сок каланхоэ (*Succus Kalanchoes*).

Фармакологическое действие: сок из свежих листьев и зеленой части стеблей растения каланхоэ перистое семейства толстянковых (*Crassulaceae*). Обладает местным противовоспалительным свойством, способствует очищению ран от некротических тканей, стимулирует заживление ран.

Показания: применяют при активно текущих воспалительных реакциях в тканях пародонта, язвенных поражениях слизистой оболочки рта бактериальной природы, инфицированных ранах, термических и механических повреждениях слизистой оболочки полости рта и губ.

Способ применения: назначают местно в виде аппликаций подогретого до 37°C препарата на пораженную область на 10—15 мин 3—4 раза в день. Длительность курса составляет 15 дней. При нанесении на ожоговые и эрозивные поверхности в первые дни препарат разводят равным количеством 1—2% раствора прокаина (Новокаина*) для уменьшения болезненности.

Стекловидное тело* (*Corpus vitreum*).

Фармакологическое действие: биогенный стимулятор из стекловидного тела глаз скота, оказывает обезболивающее действие, способствует рассасыванию рубцовой ткани, стимулирует репаративный остеогенез.

Показания: применяется при хронических заболеваниях тканей пародонта, сопровождающихся деструктивными явлениями, парестезиями полости рта, гиперестезией твердых тканей зубов; в качестве обезболивающего средства при невралгиях; для размягчения и рассасывания рубцовой ткани.

Способ применения: вводят по 2 мл подкожно ежедневно. Длительность курса при невралгиях составляет 8—10 дней, при лечении заболеваний пародонта и рубцовых изменений — 20—25 дней.

Противопоказания: инфекционные заболевания, острые воспалительные процессы, общее истощение, нефрит, цирроз печени, сердечная недостаточность, злокачественные опухоли.

ФИБС для инъекций (FIBS pro injectionibus).

Фармакологическое действие: является биогенным стимулятором из отгона лиманной грязи, содержит коричную кислоту и кумарины. Оказывает неспецифическое стимулирующее действие, способствует регенерации тканей.

Показания: применяют при вялотекущих воспалительных и дистрофических процессах в тканях пародонта на фоне понижения уровня факторов иммунной защиты организма.

Способ применения: вводят под слизистую оболочку в переходную складку или под кожу по 1 мл препарата ежедневно. На курс назначают 30–35 инъекций.

Противопоказания: абсолютными противопоказаниями являются злокачественные новообразования, гормональные расстройства, аллергические заболевания и декомпенсированные формы заболеваний внутренних органов. Не рекомендуется применение при активно текущих воспалительных процессах в пародонте.

Препараты эндогенного происхождения.

Иммуномодуляторы эндогенного происхождения можно условно разделить на иммунорегуляторные пептиды и цитокины.

А. Иммунорегуляторные пептиды — это комплексы полипептидных фракций, выделенных из вилочковой железы крупного рогатого скота (тактивин, тималин). Активируют систему Т-лимфоцитов, нормализуют их количество, реакции клеточного иммунитета, усиливает фагоцитоз. Нормализует процессы микроциркуляции за счет влияния на реологические свойства крови, стимулирует процессы регенерации. Лечение этими препаратами следует проводить под контролем параметров иммунной системы.

Показания к применению:

- ▶ замещающая терапия при первичном и вторичном дефиците тимических гормонов;
- ▶ вторичные иммунодефицитные состояния, сопровождающиеся рецидивирующими бактериальными и грибковыми инфекциями различной локализации

Применяют при острых и хронических гнойных инфекционно-воспалительных поражениях костей и мягких тканей челюстно-лицевой области, для профилактики и лечения острых и хронических бактери-

альных и вирусных инфекций у пациентов с нарушениями клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Способ применения: вводят внутримышечно. Содержимое флакона разводят в 1–2 мл изотонического раствора натрия хлорида. Препарат вводят ежедневно в течение 5–10 дней. При необходимости курс повторяют через 1–6 мес. Для лечения средних и тяжелых форм генерализованного пародонтита препарат вводят под слизистую оболочку в области переходной складки. Для безболезненного введения возможно разведение на 0,5% растворе прокаина (Новокаина^{*}). На курс назначают 3–5 инъекций, кратность проведения — 2 раза в год.

Противопоказания:

- ▶ гиперчувствительность;
- ▶ беременность с наличием резус-конфликта (тактивин, тималин);
- ▶ бронхиальная астма [тимуса экстракт (Тактивин^{*})];
- ▶ одновременный прием двух препаратов этой группы.

Нежелательные действия:

- ▶ аллергические реакции;
- ▶ обострение гнойных инфекций [тимуса экстракт (Тактивин^{*})].

Тимоген^{*} — иммунорегуляторные пептиды вилочковой железы, полученные синтетическим путем.

Фармакологическое действие: иммуностимулятор, являющийся синтетическим дипептидом, соединением глутамина и триптофана. Стимулирует клеточный иммунитет. Действие тимогена сходно с действием тималина.

Показания: см. тимуса экстракт (Тималин^{*}).

Способ применения: назначают местно и внутримышечно. Местно применяют 0,01% раствор путем закапывания в нос для профилактики вирусных инфекций, а также введением в корневые каналы для лечения хронических и обострившихся хронических периодонтитов.

При внутримышечном впрыскивании суточная доза составляет 0,1 мг (1 мл 0,01% раствора). На курс применяют 3–5–10 инъекций ежедневно или через день. Для лечения разлитого пародонтита возможно введение под слизистую оболочку, в области переходной складки.

Побочное действие: не отмечено.

Взаимодействие с другими препаратами: см. тимуса экстракт (Тималин^{*}).

Б. Цитокины и антицитокиновые препараты.

Цитокины — гликопротеины, которые вырабатываются различными клетками иммунной системы, являются медиаторами иммунной и воспалительной реакций, регуляторами уже развившегося

иммунного ответа. Цитокины также являются регуляторами эмбрионального развития, некоторых нормальных физиологических функций организма, защитных реакций при внедрении патогенов и при развитии опухолей, формирования аллергических, аутоиммунных и иных иммунопатологических процессов, восстановления поврежденных тканей при травмах. К основным классам цитокинов относятся интерлейкины, интерфероны, колониестимулирующие факторы, факторы некроза опухолей и семейство трансформирующих факторов роста.

К цитокинам относятся интерфероны (ИФН), интерлейкины (ИЛ), ростовые и колониестимулирующие факторы, хемокины, медиаторы из группы фактора некроза опухолей, трансформирующие ростовые факторы и некоторые другие молекулы. В полости рта цитокины продуцируются лимфоцитами и макрофагами, встроенными в эпителий слизистой оболочки. Источником цитокинов в ротовой жидкости являются сывороточный транссудат и слюнные железы, а также они вырабатываются эпителиальными клетками слизистой оболочки полости рта при контакте с микроорганизмами. В патогенезе хронического пародонтита особая роль принадлежит таким цитокинам, как ИЛ-8, ИЛ-4, опухоль-некротизирующий фактор альфа (ФНО- α). Клинические симптомы хронического по своему характеру воспалительного процесса в пародонте отражают особые черты его патогенеза, в частности превалирование деструктивных изменений и нарушений функции над процессами, направленными на восстановление локального и системного гомеостаза. Ряд важных симптомов воспаления в пародонте связан с сосудистыми расстройствами и функцией таких цитокинов, как ИЛ-8, ИЛ-1, ФНО- α . Главная мишень действия ИЛ-8 — нейтрофилы. Он индуцирует высвобождение нейтрофилами лактоферрина и лейкотриена B_4 , непосредственно участвует в осуществлении воспалительных реакций, стимулирует секрецию гистамина базофилами. К противовоспалительным цитокинам относится ИЛ-4, который продуцируется преимущественно Т-лимфоцитами. Основная функция ИЛ-4 — это контроль пролиферации, дифференцировки и функций В-лимфоцитов, то есть антительного ответа. ИЛ-4 оказывает свое действие, связываясь со специфическими рецепторами, экспрессируемыми на клеточных мембранах, воздействуя на покоящиеся В-клетки, делая их чувствительными к действию различных стимулов, а также повышает пролиферативную активность Т- и В-лимфоцитов и ингибирование натуральных киллеров (НК). ИЛ-4 угнетает антителозависимую цитотоксичность и антителозависимый фагоцитоз, блокирует спон-

танную и индуцированную продукцию провоспалительных цитокинов. Основной задачей ФНО- α является защита организма от антигенов. ФНО- α увеличивает адгезию нейтрофилов к сосудистой стенке и их миграцию в ткани при воспалении и повреждении. Предполагают, что именно ФНО- α является ключевым медиатором, осуществляющим гипералгезию при воспалении. Высокие концентрации ФНО- α способны повредить сосудистую стенку и повысить проницаемость капилляров, вызвать активацию нейтрофилов и внутрисосудистое микротромбообразование, а также активацию остеокластов и хондроцитов. В целом активность цитокинов — показатель местного иммунного статуса пациентов с хроническим пародонтитом. Снижение уровня ФНО- α свидетельствует о несостоятельности противомикробной защиты организма.

Эндогенные цитокины служат моделью для создания большой группы как естественных, так и рекомбинантных иммуномодулирующих препаратов. К первой группе относятся ИФН- α (Лейкинферон[®]) и Суперлимф[®], ко второй группе — ИЛ-1 β (Беталейкин[®]), ИЛ-2 (Ронколейкин[®]), молграмостим. К настоящему времени в клинической практике естественные цитокины почти полностью вытеснены рекомбинантными аналогами. ИФН- α (Лейкинферон[®]) представляет собой комплекс цитокинов 1-й фазы иммунного ответа в их естественном соотношении, выработка которых индуцируется *in vitro* вакцинным штаммом вируса болезни Ньюкасла в лейкомасте здоровых доноров. Препарат содержит ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор ингибции миграции макрофагов, ФНО- α , комплекс ИФН- α . Суперлимф[®] представляет собой также комплекс естественных цитокинов, продуцируемых *in vitro* при индукции мононуклеаров периферической крови свиней Т-митогеном — фитогемагглютинином. Препарат содержит ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО, фактор, ингибирующий миграцию фагоцитов, трансформирующий фактор роста β . Суперлимф[®] предназначен прежде всего для местного применения и считается практически первым цитокиновым препаратом для локальной иммунорекции. ИЛ-2 (Ронколейкин[®]) — лекарственная форма рекомбинантного ИЛ-2, одного из центральных регуляторных цитокинов иммунной системы человека. Препарат получают с помощью методов иммунной биотехнологии из клеток-продуцентов рекомбинантного штамма непатогенных пекарских дрожжей, в генетический аппарат которых встроен ген человеческого ИЛ-2. ИЛ-1 β (Беталейкин[®]) — лекарственная форма рекомбинантного ИЛ-1 β , играющего важную роль в активации факторов врожденного иммунитета, а также в развитии

воспаления и первых этапов иммунного ответа. Препарат получают с помощью методов иммунной биотехнологии из клеток рекомбинантного штамма кишечной палочки, в генетический аппарат которых встроен ген человеческого ИЛ-1 β (табл. 23.2).

ИФН и индукторы ИФН обладают выраженным иммуномодулирующим действием с преимущественной активностью в отношении врожденной иммунной системы (см. табл. 23.2). Их главный фармакологический эффект — противовирусный. Однако ИФН как составная часть общей цитокиновой сети организма — иммунорегуляторные молекулы, оказывающие действие на все клетки иммунной системы.

Таблица 23.2. Интерфероны и индукторы интерферонов

Группа	Название препарата	Состав
Интерфероны	Интерферон- α (Интерферон лейкоцитарный человеческий [*])	Лейкоцитарный ИФН из донорской крови человека
	Интерферон- α -2b (Реальдирон [*])	Рекомбинантный ИФН- α -2b
	Интерферон- α -2b (Интрон А [*])	Рекомбинантный ИФН- α -2b
	Интерферон- α -2b (Реаферон ЕС [*]), Интерферон- α -2b (Виферон [*])	Рекомбинантный ИФН- α -2b
	Интерферон- α -2a (Роферон-А [*])	Рекомбинантный ИФН- α -2b
	Интерферон- β -1b (Бетаферон [*])	Рекомбинантный ИФН- β -1b
	Интерферон- α -2b (Виферон [*])	Рекомбинантный ИФН- α -2b, витамин Е, аскорбиновая кислота
Индукторы интерферонов	Тилорон (Амиксин [*])	2,7-Бис(этиламино)этоксифлуорена-9-дигидрохлорид
	Умифеновир (Арбидол [*])	Этилового эфира 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-диметиламинометил-2-фенилметилиндол-3-карбоновой кислоты гидрохлорид
	Меглюмина акридонacetат (Циклоферон [*])	Соль акридонуксусной кислоты и N-метилглюкамина
	Оксодигидроакридинилацетат натрия (Неовир [*])	2-(9-оксо,10-дигидроакридин-10-ил) ацетат натрия
	Гозалидон [®] , мегосин, кагоцел, саврац, Рагосин [®]	Полифенолы растительного происхождения

Сильными индукторами ИФН служат также нуклеиновые кислоты и их различные производные, особенно Полудан^а и рибонуклеат натрия (Ридостин^а).

Цитокины применяют системно, включают в комплексную терапию для коррекции иммунодефицитных состояний при инфекционных заболеваниях, стимуляции противоопухолевого иммунитета, профилактики осложнений при лучевой и химиотерапии, трансплантации органов и тканей. Лечение цитокинами проводится врачом-иммунологом под контролем показателей иммунного статуса. Применение цитокинов противопоказано при беременности.

Антицитокиновые препараты. Развитие ряда иммунопатологических процессов коррелирует с экспрессией генов цитокинов в тканях и с их сывороточными уровнями. При увеличении уровней цитокинов выше физиологически нормальных значений они могут выступать в роли медиаторов патологических изменений в тканях при целом ряде заболеваний. В связи с этим одна из возможностей терапевтического воздействия на систему цитокинов направлена на снижение их концентрации в организме, чтобы избежать чрезмерных проявлений воспалительной реакции и острофазового ответа, вызванных гиперпродукцией эндогенных цитокинов. Данное направление получило широкое распространение в последние годы под названием «антицитокиновая терапия». Антицитокиновая терапия — антипод лечебного использования цитокинов и направлена на удаление из организма, подавление синтеза или блокирование действия эндогенных цитокинов, прежде всего — ИЛ-1 β и ФНО.

В клинической практике активно применяются следующие специфические ингибиторы:

- ▶ естественные синтезируемые клетками ингибиторы: рецепторный антагонист ИЛ-1 — РАИЛ-1, рецепторный антагонист ИЛ-36 — РАИЛ-36, циркулирующий белок, связывающий ИЛ-18, и др.;
- ▶ терапевтические моноклональные антитела к цитокинам или их рецепторам, гуманизированные либо полностью человеческие;
- ▶ растворимые рецепторы, связывающие молекулы цитокинов, в том числе рекомбинантные молекулы рецепторов либо гибридные молекулы, сконструированные из Fc-фрагмента иммуноглобулина человека и связывающих доменов рецепторов цитокинов;
- ▶ низкомолекулярные ингибиторы внутриклеточных сигнальных молекул для подавления синтеза цитокинов, например ингибитор киназы Jak-3;
- ▶ синтетические блокаторы рецепторов хемокинов, например блокатор хемокинового рецептора CCR5 — маравирок.

В отличие от ФНО, у ИЛ-1 существует естественный ингибитор, конкурирующий за взаимодействие с рецепторами с обеими формами ИЛ-1: ИЛ-1 α и ИЛ-1 β и поэтому названный рецепторным антагонистом ИЛ-1 (РАИЛ-1). Он служит естественным буфером для контроля за гиперпродукцией ИЛ-1, постоянно находясь в циркуляции в концентрации 300–800 пг/мл, в результате конститутивной экспрессии гена и продукции ретикулоэндотелиальными клетками печени. В настоящее время рекомбинантный оригинальный РАИЛ человека — анакинра — зарегистрирован во многих странах для лечения ревматоидного артрита, других форм артритов, аутовоспалительных синдромов и некоторых других заболеваний.

Для антицитокиновой терапии в клинической практике наиболее часто применяется блокирование цитокина ФНО. Известно, что ФНО участвует в патогенезе заболеваний различной этиологии: ревматоидного артрита, псориаза и псориатического артрита, болезни Крона и некоторых других. Доказано, что блокирование активности ФНО с помощью специфических лекарственных препаратов (ингибиторов ФНО) считается высокоэффективным терапевтическим подходом, а препараты этого класса получили мировое признание и включены в стандарты лечения во многих странах.

Для связывания и блокирования биологической активности ФНО были предложены различные антитела и растворимые ингибиторы, в частности:

- ▶ химерное (мышь-человек) моноклональное антитело — инфликсимаб;
- ▶ моноклональное человеческое антитело — адалимумаб;
- ▶ Fab-фрагмент гуманизированного мышинового моноклонального антитела, связанный с полиэтиленгликолем, — цертолизумаба пэгол;
- ▶ рекомбинантный белок, содержащий фрагмент клеточного рецептора ФНО и фрагмент константной области тяжелой цепи иммуноглобулина человека, — этанерцепт (Энбрел[®]).

Клиническое применение блокаторов ФНО или ИЛ-1 дает очень быстрый эффект примерно у 70% больных ревматоидным артритом (РА). Через 24 ч после начала антицитокиновой терапии у больных снижаются уровни ИЛ-6 и острофазовых белков в плазме периферической крови, подавляются миграция лейкоцитов и активация эндотелиальных клеток. Эта терапия особенно эффективна в начальных стадиях развития РА, когда повреждения ткани суставов еще минимальны. Разрабатываются способы генотерапии путем введения гена

рецепторного антагониста ИЛ-1 прямо в клетки синовиальной оболочки суставов.

Третьим по времени внедрения антицитокиновых препаратов, но никак не меньшим по значимости медиатором воспаления является ИЛ-6, обладающий целым рядом провоспалительных функций. ИЛ-6 — один из важнейших медиаторов острой фазы воспаления и лихорадочной реакции, участвует в метаболизме костной, мышечной и жировой тканей. Основное проявление биологической активности ИЛ-6 в организме — провоспалительное действие, усиление функциональной активности фибробластов и остеокластов, что может приводить к деградаци хряща в области суставов. ИЛ-6 участвует в патогенезе многих заболеваний, в том числе некоторых опухолевых процессов и системных воспалительных заболеваний. Повышенные уровни ИЛ-6 обнаружены в синовиальной жидкости больных РА. Установлено, что гиперпродукция ИЛ-6 может приводить к хроническому аутоиммунному воспалительному процессу у человека. Помимо локальных провоспалительных эффектов, это связано с индукцией синтеза аутоантител, в частности ревматоидных факторов и антител к цитруллинированным белкам, играющим важную роль в иммунопатогенезе РА. В связи с этим ИЛ-6 становится еще одной патогенетически важной мишенью для проведения антицитокиновой терапии. Рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела к ИЛ-6 человека селективно связываются с ИЛ-6 и блокируют биологическую активность данного цитокина, ингибируя таким образом сигнальный путь ИЛ-6-зависимой клеточной активации. Моноклональные антитела к ИЛ-6 — олокизумаб, силтуксимаб[®] и сирукумаб[®] показали сильное противовоспалительное действие, позволяющее подавлять клинические проявления ряда аутоиммунных заболеваний, в частности РА. Препараты также могут быть наиболее перспективными у трудно поддающихся терапии пациентов с неадекватной эффективностью или непереносимостью блокаторов ФНО. Они также перспективны при лечении онкологических заболеваний (множественная миелома, карцинома почки). В период пандемии коронавирусной инфекции (Coronavirus Disease 2019) COVID-19 для лечения цитокинового шторма получили распространение препараты тоцилизумаб и сарилумаб — рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела к человеческому рецептору ИЛ-6 из подкласса иммуноглобулинов IgG1. Препараты селективно связываются и подавляют как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R). Противопоказаниями для назначения ингибито-

ров рецепторов ИЛ-6 являются: сепсис, подтвержденный патогенами, отличными от COVID-19; вирусный гепатит В; сопутствующие заболевания, связанные, согласно клиническому решению, с неблагоприятным прогнозом; иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов; нейтропения составляет $<0,5 \times 10^9/\text{л}$; повышение активности аспартатаминотрансферазы или аланинаминотрансфераза более чем в 5 раз превышает верхнюю границу нормы; тромбоцитопения $<50 \times 10^9/\text{л}$.

В последние годы большой интерес в плане антицитокиновой терапии также вызывает провоспалительный цитокин ИЛ-17 — медиатор воспаления, секретируемый клонами Т-лимфоцитов-хелперов. Основными функциями данного цитокина считается стимуляция продукции и секреции хемокинов эпителиальными клетками, что обеспечивает привлечение полиморфноядерных нейтрофилов и моноцитов в очаг воспаления. Значительная роль в патогенезе РА, рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний отводится именно ИЛ-17. Показано, что повышенная продукция ИЛ-17 ведет к развитию гиперреактивности иммунной системы, патологическому воспалению и может служить причиной развития иммунопатологии.

Проведенные эксперименты показали, что мыши, лишенные гена ИЛ-17, резистентны к развитию экспериментального коллаген-индуцированного артрита. Именно поэтому Т-клеточные клоны, секретирующие ИЛ-17, сегодня считаются главными индукторами РА. Синовиальные Т-лимфоциты активируют тканевое воспаление в зоне суставов за счет синтеза ИЛ-17, стимулирующего привлечение и функциональную активацию нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов и синовиальных фибробластов, синтез ими провоспалительных цитокинов и хемокинов, продукцию простагландинов и металлопротеиназ. В связи с этим блокирование биологической активности ИЛ-17 является весьма перспективным направлением антицитокиновой терапии РА и других аутоиммунных заболеваний. Эта цель может быть достигнута путем лечебного применения моноклональных антител против ИЛ-17 человека либо против ИЛ-12 и ИЛ-23, которые участвуют в дифференцировке Th17 — главных продуцентов ИЛ-17.

Антицитокиновая терапия не может служить панацеей при любом варианте развития воспаления и всегда должна назначаться с учетом иммунопатогенеза конкретного заболевания и индивидуальных особенностей его протекания у каждого больного. Каждый цитокин важен, уникален и незаменим, и это также однозначно подтверждают данные

анализа клинических проявлений при наследственных дефектах генов конкретных цитокинов. Для антицитокиновой терапии в этом плане важно, что можно убрать любой цитокин из цепочки или сети. Удаление одного звена цепи нарушает весь ход развития тканевого воспаления. Тогда возникает закономерный вопрос: а какой же антицитокиновый препарат применить у конкретного больного для проведения биологической терапии иммуноопосредованных заболеваний? В клинической практике существуют несколько биомаркеров, помогающих сделать такой выбор при назначении терапии. У больных РА в транскриптоме клеток синовиальной оболочки суставов найдено 4 основных фенотипа, каждый из которых отличается уникальным спектром экспрессируемых генов, отражающих количественный и качественный состав активированных резидентных и привлеченных клеток. Обнаруженные фенотипы коррелируют с разным клиническим ответом на терапию моноклональными антителами против ФНО и против ИЛ-6 и могут стать важным шагом в направлении персонализированной биологической терапии аутоиммунных заболеваний (Daien C., Morel J., 2014; Dennis G., Holweg C., Kummerfeld S. et al., 2014).

Химически чистые и синтезированные вещества.

К высокомолекулярным химически чистым иммуномодуляторам, полученным с помощью направленного химического синтеза, относится препарат азоксимера бромид с молекулярной массой около 100 кДа — *Полиоксидоний**. По своему химическому строению азоксимера бромид (*Полиоксидоний**) близок к веществам природного происхождения. N-оксидные группировки, имеющиеся в препарате, широко встречаются в организме человека, поскольку через образование N-оксидов происходит метаболизм азотистых соединений. Препарат обладает широким спектром фармакологического воздействия на организм: иммуномодулирующим, детоксицирующим, антиоксидантным и мембранопротекторным. В основе иммуномодулирующего действия азоксимера бромида (*Полиоксидония**) лежат следующие механизмы:

- ▶ повышение способности нейтрофилов поглощать и убивать поглощенные бактерии, например *S. aureus*;
- ▶ модуляция синтеза провоспалительных цитокинов мононуклеарами периферической крови здоровых доноров, что проявляется в понижении повышенных и повышении пониженных уровней ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО;
- ▶ усиление цитотоксической активности НК-клеток, особенно при их исходно сниженных уровнях;

- ▶ активация элиминации из организма чужеродных частиц;
- ▶ повышение естественной резистентности организма к экспериментальным бактериальным и вирусным инфекциям;
- ▶ усиление антителообразования к Т-зависимым и Т-независимым антигенам как животного, так и микробного происхождения.

Азоксимера бромид (Полиоксидоний[®]) также является активным антиоксидантом.

Синтетический пептид Гепон[®] оказывает иммуномодулирующее и противовирусное действие. В основе этих видов активности препарата лежат следующие фармакологические механизмы:

- ▶ мобилизация и активация клеток моноцитарно-макрофагального ряда;
- ▶ индукция синтеза ИФН- α и β ;
- ▶ подавление репликации вирусов в клетке;
- ▶ ингибирование продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО;
- ▶ стимуляция синтеза антител к различным антигенам инфекционной природы.

Интегральный эффект Гепона[®] на механизмы иммунной защиты — повышение устойчивости организма к патогенным и условно-патогенным вирусам, бактериям и грибам. Действие Гепона[®] особенно заметно при лечении больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), так как Гепон[®] снижает концентрацию вируса в крови, увеличивает содержание CD4 Т- и NK-клеток в периферической крови, повышает функциональную активность CD8 Т-киллеров, играющих важную роль в защите организма от вирусной инфекции, повышает уровень антител к ВИЧ и возбудителям оппортунистических инфекций.

Азоксимера бромид (Полиоксидоний[®]) и Гепон[®] применяются при вторичных иммунодефицитах у пациентов с инфекционными, онкологическими заболеваниями.

Противопоказаниями к их назначению являются беременность, реакции гиперчувствительности.

Иммуноглобулины.

К эндогенным иммуномодулирующим препаратам относятся также иммуноглобулины: иммуноглобулин человека нормальный (Интраглобин[®], Октагам[®], Пентаглобин[®], Сандоглобулин[®] и др.). Получают иммуноглобулины из плазмы здоровых людей, тестированной на наличие антител к ВИЧ, вирусу гепатита С, HbsAg. Нативный иммуноглобулин содержит антитела различной специфичности, обладают неспецифическим иммуномодулирующим действием.

Применяются для срочной профилактики и лечения инфекционных, инфекционно-воспалительных заболеваний, гипо- и агаммаглобулинемии. Главное применение иммуноглобулинов — заместительная терапия. Они относятся к группе жизненно необходимых лекарственных средств.

Противопоказанием для их назначения являются аллергические реакции на введение препаратов крови.

С осторожностью следует применять у пациентов, страдающих системными, иммунными заболеваниями. Иммуноглобулины для внутримышечного введения запрещено вводить внутривенно. После окончания введения препарата необходимо наблюдение за состоянием пациента не менее 30 мин.

Нежелательные действия — гиперемия кожи в месте введения, повышение температуры тела, озноб, редко аллергические реакции.

Если иммуноглобулин вводился пациенту в первые 2 нед после вакцинации против кори, краснухи, паротита, то вакцинацию следует повторить, но не ранее чем через 3 мес после внутримышечного и 6 мес после внутривенного введения иммуноглобулина.

Контрольные вопросы

1. Пациенту с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени показан:

- А. Бронхо-мунал⁺.
- Б. ИРС-19⁺.
- В. Рибомунил⁺.
- Г. Имудон⁺.
- Д. Все выше перечисленное.

2. Имудон⁺:

- А. Увеличивает содержание IgA.
- Б. Увеличивает содержание IgG в крови.
- В. При его применении повышается активность ферментов крови.
- Г. Все вышеуказанное правильно.
- Д. Все вышеуказанное неправильно.

3. При применении ИРС-19⁺ возможны нежелательные эффекты:

- А. Лихорадка.
- Б. Дерматологические реакции.
- В. Обострение астмы.
- Г. Тошнота, рвота, боль в животе, диарея.
- Д. Все вышеуказанное.

4. Укажите иммуномодулятор из группы бактериальных вакцин:

- А. Рибомунил^а.
- Б. Тимуса экстракт (Тималин^а).
- В. Интерферон.
- Г. Метилурацил.
- Д. Иммуноглобулин.

5. Противопоказания для назначения интерферона:

- А. Пожилой возраст.
- Б. Герпес.
- В. Острое респираторное заболевание.
- Г. Стоматит.
- Д. Беременность.

Глава 24

ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ГЕМОСТАЗ

Лекарственные средства, влияющие на гемостаз, представлены препаратами, которые препятствуют образованию тромба или воздействуют на уже сформировавшийся тромб, и препаратами, ускоряющими коагуляцию (антигеморрагические ЛС).

Гемостаз представляет собой физиологический процесс, который осуществляется в четыре этапа:

- ▶ локальная вазоконстрикция;
- ▶ адгезия и агрегация тромбоцитов с образованием тромбоцитарного («белого») тромба;
- ▶ активация свертывающей системы крови с формированием фибрина и образованием «красного» тромба;
- ▶ фибринолиз (тромболизис).

Существует физиологическое равновесие свертывающей и антисвертывающей системы крови. При наличии факторов риска создаются условия для патологического тромбообразования, тромбоэмболий (табл. 24.1) и возникновения кровотечений и кровоточивости (табл. 24.2).

Кровотечения могут развиваться на фоне лекарственной терапии или патологических процессов, на уровне тромбоцитов, сосудистой стенки или факторов свертывания, травм, операций, экстракции зуба, а также заболеваний, сопровождающихся эрозией или разрывом сосудистой стенки.

Тромбоцитопения (нормальный уровень тромбоцитов 150 000–400 000 в мкл^{-1}) — снижение количества тромбоцитов $<150\,000$ в мкл^{-1} , может наблюдаться при лучевой терапии, заболеваниях соединительной ткани, лейкозе, как побочное действие гепарина. При снижении количества тромбоцитов $<50\,000$ в мкл^{-1} перед стоматологическими операциями необходимо проведение трансфузии тромбоцитов. Тромбоцитопения при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (болезнь Верльгофа) требует назначения глюкокортикоидов. Агрегация тромбоцитов нарушается при применении антиагрегантов, НПВП, вальпроата натрия и ряда других ЛС.

Таблица 24.1. Факторы риска тромбообразования и тромбозов

Виды тромбозов	Факторы риска
Артериальные тромбозы	Нарушение липидного обмена и ожирение. ИБС. Артериальная гипертензия. Фибрилляция предсердий. Сахарный диабет. Курение. Малоподвижный образ жизни
Венозные тромбозы и тромбозы	Возраст старше 40 лет. Злокачественные опухоли. Оперативные вмешательства и травмы. Беременность и роды. Варикозное расширение вен. Химиотерапия. Оральные контрацептивы. Авиапутешествия на длительные расстояния

Примечание. Факторами риска артериальных и венозных тромбозов могут быть бактериальные и вирусные инфекции, в особенности COVID-19.

Таблица 24.2. Факторы риска кровотечений и кровоточивости

Локализация	Факторы риска
Тромбоциты	Тромбоцитопения. Нарушения агрегации тромбоцитов, в том числе вызванные ЛС
Сосудистая стенка	Повышение проницаемости
Система коагуляции	Врожденный дефицит факторов свертывания крови (гемофилия и др.). Терапия антикоагулянтами

Повышение проницаемости сосудистой стенки отмечается при дефиците витамина С, длительной глюкокортикоидной терапии. В этих случаях наложение швов обеспечивает достаточный гемостаз при кровотечениях, сопровождающих стоматологические процедуры.

Дефицит факторов свертывания наблюдается при врожденных заболеваниях (гемофилия — дефицит VIII фактора; врожденный дефицит IX фактора, фактора Виллебранда), при передозировке гепарина или непрямых антикоагулянтов. В этом случае наиболее надежным методом лечения является введение факторов свертывания.

24.1. АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Антикоагулянты — это ЛС, которые тормозят биологическую активность основных плазменных факторов свертывающей системы или их синтез.

Классификация

Все антикоагулянты подразделяются на две основные группы:

- *прямые* антикоагулянты: нефракционированный и низкомолекулярные гепарины (надропарин кальция, эноксапарин натрия и др.), селективные ингибиторы фактора Ха (фондапаринукс натрия, апиксабан, ривароксабан), селективный ингибитор тромбина (дабигатрана этексилат);
- *непрямые* антикоагулянты: варфарин.

Показания к применению в стоматологии

- Профилактика и лечение тромбозов лицевых вен и кавернозного синуса.
- Профилактика тромбообразований и тромбозов при наличии у пациента факторов риска.
- Неотложные состояния — острый коронарный синдром, тромбоз легочной артерии и периферических вен.

Прямые антикоагулянты

Гепарины

К препаратам гепарина относят нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ). Гепарин представляет собой природное соединение из класса мукополисахаридов и находится в тучных клетках. Молекулярная масса природного гепарина колеблется от 12 до 15 кДа. Путем фракционирования из природного НФГ получают НМГ, которые имеют молекулярную массу до 5000 Да. Их представителями являются эноксапарин натрия, далтепарин натрия, надропарин кальция и другие препараты.

НМГ имеют следующие преимущества перед НФГ:

- более предсказуемый антикоагуляционный эффект;
- более высокую биодоступность при подкожном введении;
- более продолжительное действие и меньшую кратность введения;
- возможность применения без лабораторного контроля;
- геморрагические осложнения и тромбоцитопения наблюдаются значительно реже;

- удобнее для применения, так как выпускаются в шприцах в фиксированных дозах.

НМГ вытесняют НФГ в клинической практике, так как их более высокая стоимость компенсируется лучшей переносимостью, простотой применения и отсутствием необходимости в лабораторном контроле.

Механизм действия препаратов гепарина

В основе действия НФГ лежит способность активировать антитромбин III, который ингибирует плазменные факторы свертывания, такие как тромбин (фактор II), фактор IXa, фактор Xa и др. Антитромбин III в присутствии гепарина активируется более чем в 1000 раз, что вызывает гипокоагуляцию. НМГ связываются только с фактором Xa и практически не ингибируют свертывание крови на уровне тромбина.

Основной клинический эффект: антикоагуляционный.

Фармакокинетика

Абсорбция. Все виды гепарина вводятся внутривенно или подкожно, так как при приеме внутрь гепарин разрушается. Из-за непредсказуемости фармакокинетики и, следовательно, эффекта гепарины категорически нельзя вводить внутримышечно. Местное применение в виде кремов, гелей умеренно эффективно только при поражении поверхностных вен.

Биодоступность. При подкожном введении для НФГ составляет 20%, НМГ — 80%. При внутривенном введении эффект наступает немедленно. Максимальное действие развивается через 5–10 мин и продолжается до 4 ч. $T_{1/2}$ НФГ составляет 1–5 ч и зависит от дозы. НМГ имеют $T_{1/2}$ — 3–4 ч, у пациентов пожилого возраста и при почечной недостаточности возрастает до 6–7 ч.

Распределение в организме. Гепарины не проходят через плацентарный барьер и не выделяются с грудным молоком.

Метаболизм и элиминация. Гепарины метаболизируются под действием гепариназы, выводятся почками. При подкожном введении кратность введения НФГ — 2 раза в сутки. НМГ элиминируются медленнее, поэтому возможно их введение один раз в сутки.

Лабораторный контроль эффективности и безопасности гепарина

При применении НФГ в лечебных дозах для контроля уровня гипокоагуляции основным тестом является активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ; АПТВ). Увеличение АЧТВ в 2,0–2,5 раза соответствует терапевтической гипокоагуляции.

Увеличение АЧТВ $>3,0-3,5$ раза чревато опасностью развития кровотечения. При внутривенной инфузии лечебных доз определение АЧТВ осуществляется каждые 4–6 ч, а при подкожном введении — через 6 ч после инъекции. При опасности развития кровотечения (увеличение АЧТВ $>3,0-3,5$ раза) введения гепарина приостанавливается, доза снижается. При развитии кровотечения используется антагонист — протамина сульфат.

Назначение профилактических доз НФГ, любых доз НМГ не требует контроля АЧТВ.

Нежелательные реакции

Кровоточивость и кровотечения разной степени тяжести (гематомы в местах инъекций, кровотечения из пептических язв, почек, в суставы, из операционной раны, из лунки после экстракции зуба) могут наблюдаться у 5–10% пациентов, применяющих НФГ, и в 2–3 раза реже на фоне применения НМГ.

Факторы риска кровотечений при назначении прямых антикоагулянтов:

- свежий хирургический разрез;
- травма;
- экстракция зуба;
- тромбоцитопения;
- злоупотребление алкоголем (риск увеличивается в 7 раз);
- возраст >60 лет (риск увеличивается в 3 раза);
- уровень мочевины $>8,3$ ммоль/л (риск увеличивается в 1,5 раза);
- женский пол (риск увеличивается в 2 раза).

Тромбоцитопения:

- а) обратимая* (транзиторная, ранняя) характеризуется образованием тромбоцитарных агрегатов в первые 3–5 сут лечения и не нуждается в коррекции;
- б) необратимая* (иммунная, поздняя) может наблюдаться на 5–10-е сутки терапии в виде синдрома «белого тромба» (в 0,2% случаев) и даже диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома). Синдром «белого тромба» представляет локализованную агрегацию тромбоцитов на фоне системной тромбоцитопении и сопровождается ишемией, инфарктом, гангреной с летальностью до 25%. Ограничение продолжительности курса гепаринотерапии позволяет снизить риск развития тромбоцитопении. Лечение заключается в отмене гепарина и применении прямых ингибиторов тромбина или фондапаринукса натрия.

Аллергические и анафилактические реакции.

Кожа: образование болезненных узелков в местах подкожного введения; при длительном применении НФГ — дизостия (жжение) в области подошв, обратимая гнездная алопеция.

Костно-мышечная система: остеопороз.

Иммунная система: снижение уровня Т- и В-лимфоцитов.

Синдром отмены («реактивация»): тромбообразование после отмены гепарина у пациентов с нестабильной стенокардией.

Лекарственные взаимодействия

Гипокоагуляционный эффект гепарина возрастает при сочетании с декстранами, алкалоидами спорыньи, ацетилсалициловой кислотой и другими НПВП, дипиридамолом.

Ослабление эффекта гепарина возможно в результате инактивации при введении в одном шприце с глюкозой, аминогликозидами и эритромицином.

Особенности клинического применения

НФГ назначается пациентам в условиях стационара. В целях профилактики тромбозов и тромбоемболий применяется 10–15 тыс. МЕ/сут в 2–3 приема подкожно или 4–6 введений внутривенно струйно. Подкожное введение проводится через тонкую короткую иглу перпендикулярно в кожную складку в подвздошной и подключичной области.

Лечебные дозы составляют от 20 тыс. до 60 тыс. МЕ/сут. Их вводят внутривенной инфузией, болюсно (4–6 раз в сутки) или подкожно. Инфузия начинается со струйного введения 5 тыс. МЕ, в дальнейшем — 30 МЕ/кг в час. При использовании лечебных доз предпочтительнее инфузия препарата, так как при болюсном введении возможны перепады гипо- и гиперкоагуляции.

Продолжительность курса обычно 5–7 дней. В целях избежания синдрома «рикошета» высокие дозы НФГ снижают постепенно.

Для профилактики тромбоемболий в послеоперационном периоде пациентам группы риска НФГ и НМГ вводят за 0,5–2 ч до операции и прекращают по окончании постельного режима. Введение низких доз гепарина до операции обусловлено тем, что тромбообразование в глубоких венах начинается во время операции.

Противопоказания к назначению препаратов гепарина следующие.

Абсолютные:

- гепарин-индуцированная тромбоцитопения;
- тяжелые аллергические реакции в анамнезе;

- геморрагический синдром;
- язвенная болезнь в период обострения.

Относительные:

- печеночная или почечная недостаточность;
- тяжелая артериальная гипертензия;
- невозможность определения АЧТВ при назначении лечебных доз НФГ;
- ДВС-синдром (при позднем назначении).

Тактика ведения стоматологических пациентов, получающих препараты гепарина

При необходимости срочная стоматологическая процедура выполняется при минимальной выраженности гипокоагуляции — через 4–6 ч после внутривенного введения одной дозы гепарина. Если инфузия гепарина продолжается, рекомендуется введение протамина сульфата внутривенно из расчета 1 мг на 100 МЕ гепарина. Проводится контроль АЧТВ. При развитии кровотечения достаточно проведения местного гемостаза.

Препараты

Гепарин натрия (НФГ) — аморфный порошок белого цвета с желтоватым оттенком, растворимый в воде и 0,9% растворе хлорида натрия, выпускается в ампулах и флаконах с активностью 5 тыс., 10 тыс., 20 тыс. и 25 тыс. ЕД в 1 мл.

Эноксапарин натрия (Клексан^{*}, Эниксум^{*}, Кленикс^{*}, Анфибра^{*}, Фленокс НЕО^{*}, Гемапаксан^{*}).

При умеренном риске развития тромбозов вводится в дозе 20 мг (2500 ЕД), при высоком — 40 мг, коронарном синдроме — 80 мг. Выпускается в шприцах для подкожного введения по 20–100 мг (0,2–1 мл).

Надропарин кальция (Фраксипарин^{*}).

Для профилактики послеоперационных тромбозов вводится по 0,2–0,4 мл до операции и 0,3–0,6 мл в послеоперационном периоде в соответствии с массой пациента (50–95 кг). Для лечения венозных тромбозов дозы 0,5–1,0 мл вводятся 2 раза в сутки (при массе пациента 55–90 кг). Выпускается в виде одноразового шприца-ампулы, содержит дозу 0,3–1 мл (2850–9500 антиХа).

Далтепарин натрия (Фрагмин^{*}).

Для профилактики послеоперационных тромбозов вводится по 0,2 мл 1 раз в сутки, для лечения по 100–120 МЕ/кг каждые 12 ч. Выпускается в ампулах по 1 мл в виде раствора для внутривенного введения и шприцах для подкожного введения по 0,2 мл (2500 и 5000 МЕ).

Бемипарин натрия (Цибор).

Для профилактики послеоперационных тромбозов вводится по 0,2 мл 1 раз в сутки. Выпускается в шприцах для подкожного введения по 0,2 мл (2500 и 3500 МЕ).

Парнапарин натрия (Флюксум⁺).

Выпускается в шприцах для подкожного введения по 0,3–0,6 мл. Используется в дозе 3200–6400 МЕ 1–2 раза в сутки.

В последние годы, помимо препаратов гепарина, на фармацевтическом рынке появились новые прямые антикоагулянты, воздействующие на факторы свертывания: селективные ингибиторы фактора Ха (*фондапаринукс натрия, апиксабан, ривароксабан*) и ингибитор тромбина *дабигатрана этексилат*. Целью их создания явился поиск альтернативы традиционной антикоагулянтной терапии (НФГ/НМГ + варфарин) для профилактики инсульта и системных эмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий, а также лечения и профилактики венозной тромбоэмболии у хирургических больных.

Фондапаринукс натрия.**Механизм действия**

Селективно угнетает фактор Ха, избирательно связываясь с анти-тромбином III и многократно (\approx в 300 раз) усиливая его активность в отношении фактора Ха.

Не инактивирует тромбин (фактор IIa) и не влияет на агрегацию тромбоцитов.

Основной клинический эффект: антикоагуляционный.

Фармакокинетика

При подкожном введении быстро всасывается (биодоступность — 100%). При однократном суточном введении равновесная концентрация в плазме крови достигается через 3–4 дня. $T_{1/2}$ — 17 ч. Выводится почками в неизменном виде (64–77%). При нарушении функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) скорость выведения снижается в 5 раз. $T_{1/2}$ при умеренно выраженной почечной недостаточности составляет 29 ч, при тяжелой — 72 ч.

Нежелательные реакции

Кровотечения.

ЖКТ: тошнота, запор, диарея, боли в животе.

Местные: раздражение кожи, гематома, гипотензия в области введения.

Общие: слабость, повышение температуры, гипотензия, головокружение.

Показания

Профилактика венозных тромбоземболических осложнений в ортопедии и абдоминальной хирургии, тромбозы глубоких вен, тромбоз эмболия легочной артерии.

Противопоказания

- ▶ Геморрагический синдром.
- ▶ Острый период инфекционного эндокардита.
- ▶ Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <20 мл/мин).
- ▶ Масса тела <50 кг.
- ▶ Возраст до 18 лет.

Особенности применения

Фондапаринукс натрия (*Арикстра*[®]) вводится подкожно в переднебоковую поверхность брюшной стенки, перпендикулярно в кожную складку для профилактики венозных тромбоземболических осложнений 2,5 мг 1 раз в сутки, для лечения тромбоза глубоких вен — 5–10 мг 1 раз в сутки. Длительность терапии — 5–10 дней. Для пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству по поводу перелома костей тазобедренного сустава, продолжительность введения препарата может быть увеличена до 24 дней. Выпускается в шприцах в виде раствора 2,5 мг/0,5 мл для подкожного введения.

Новые прямые оральные антикоагулянты

- Селективные ингибиторы фактора Ха: апиксабан, ривароксабан.
- Селективный ингибитор тромбина (фактора IIa): дабигатрана этексилат.

Механизм действия

Апиксабан и ривароксабан ингибируют свободный и связанный фактор Ха, снижают активность протромбиназы, опосредованно подавляя агрегацию тромбоцитов. Эффект не зависит от антитромбина III. Активность действия прямо пропорциональна повышению концентрации в крови и максимальна при достижении пиковой концентрации в плазме крови.

Дабигатрана этексилат конкурентно связывается с активным центром тромбина, предотвращая превращение растворимого фибриногена в нерастворимый фибрин. Оказывает ингибирующее воздействие как на свободный тромбин, так и на тромбин, связанный с фибриновым сгустком, а также на тромбин-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

Основной клинический эффект: антикоагуляционный.

Основные фармакокинетические параметры новых прямых оральных антикоагулянтов (НОАК) представлены в табл. 24.3.

Таблица 24.3. Сравнительная фармакокинетическая характеристика новых прямых оральных антикоагулянтов

Параметры	Апиксабан	Ривароксабан	Дабигатрана этексилат
Пролекарство	Нет	Нет	Да
Биодоступность, %	50	100 (с пищей)	6
Связь с белками, %	87	95	35
$T_{1/2}$, ч	12	7–11	12–17
Почечный клиренс, %	25	35	80

Нежелательные реакции

Кровотечения: чаще желудочно-кишечные, подкожные кровоизлияния.

ЖКТ: боли, чувство дискомфорта в эпигастрии.

Аллергические реакции: крапивница, анафилактический шок.

Общие: головная боль, головокружение, меноргии (апиксабан).

Лекарственные взаимодействия

Гипокоагуляционный эффект НОАК возрастает при сочетании с ингибиторами СУРЗА4 (макролидами, кетоконазолом, верапамилом, лопинавиром), НФГ и НМГ.

Ослабление эффекта возможно в результате взаимодействия с индукторами СУРЗА4 (рифампицином, фенитоином, фенобарбиталом); ингибиторы протонной помпы снижают биодоступность апиксабана.

Показания

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений после больших ортопедических операций, тромбозы глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, профилактика тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Противопоказания

- ▶ Клинически значимое кровотечение.
- ▶ Тяжелые нарушения функции печени.
- ▶ Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин для дабигатрана этексилата и < 15 мл/мин для апиксабана и ривароксабана).

- ▶ Беременность, грудное вскармливание.
- ▶ Возраст до 18 лет.

Особенности применения

Для профилактики венозных тромбозов после эндопротезирования в ортопедии апиксабан назначают по 2,5 мг 2 раза в сутки, ривароксабан 10 мг 1 раз в сутки, дабигатрана этексилат 220 мг 1 раз в сутки. Длительность терапии составляет от 2 до 5 нед. Для лечения тромбоза глубоких вен суточная доза апиксабана составляет 10–20 мг в 2 приема, ривароксабана — 10–30 мг, дабигатрана этексилата — 300 мг в 1 прием. Длительность терапии — до 6 мес. У пациентов с фибрилляцией предсердий для профилактики системной тромбэмболии применяется апиксабан по 5 мг 2 раза в сутки или дабигатрана этексилат по 150 мг 2 раза в сутки пожизненно. При среднетяжелом и тяжелом течении инфекции COVID-19 назначают апиксабан по 2,5 мг 2 раза в сутки или ривароксабан по 10 мг 1 раз в сутки в течение 3–4 нед. У пациентов, принимающих НОАК согласно инструкции, не требуется проведения рутинного лабораторного контроля уровня антикоагуляции.

Тактика ведения стоматологических пациентов, получающих НОАК

В случаях когда стоматологическое вмешательство не сопровождается клинически значимым риском развития кровотечения и имеется возможность механической остановки кровотечения, например при выполнении экстракции зуба, установке имплантата, отмена НОАК не требуется. Целесообразно проводить операцию через 12–24 ч после последнего приема препаратов, то есть в момент минимальной концентрации НОАК в крови. Антикоагулянтная терапия НОАК возобновляется через 6–12 ч после окончания операции. При развитии кровотечения достаточно проведения местного гемостаза.

Перед выполнением стоматологических операций с высоким риском развития кровотечения рекомендуется прекратить прием НОАК за 24–48 ч до планового оперативного вмешательства. У пациентов с нарушением функции почек может потребоваться более ранняя отмена препаратов. При сочетанном назначении НОАК с антиагрегантами время подготовки к хирургическому вмешательству увеличивается на 12 ч.

Препараты

Апиксабан (Эликвис[®]) выпускается в таблетках по 2,5 мг и 5 мг.

Ривароксабан (Ксарелто[®]) выпускается в таблетках по 2,5 мг, 10 мг, 15 мг и 20 мг.

Дабигатрана этексилат выпускается в таблетках по 75 мг, 110 мг и 150 мг.

Непрямые антикоагулянты

В группу непрямых антикоагулянтов входят *производные кумарина* (варфарин и др.) и *производные индандиона* (фениндион и др.). В настоящее время основным препаратом является варфарин, так как он реже вызывает аллергические реакции и дает более предсказуемый антикоагуляционный эффект.

Механизм действия

Непрямые антикоагулянты ингибируют цикл преобразований витамина К, участвующего в синтезе различных факторов свертывания крови (II, VII, IX, X и др.), поэтому их также называют *антагонистами витамина К*.

Основной клинический эффект: антикоагуляционный.

Фармакокинетика

Варфарин всасывается быстро и полностью. Максимальная концентрация в плазме создается через 12–36 ч. Эффект развивается постепенно через 8–12 ч после введения и сохраняется в течение 2–5 сут после отмены препарата. Варфарин на 97–99% связывается с белками плазмы и легко вытесняется из этого соединения другими ЛС. Метаболизм осуществляется в печени. При назначении варфарина необходимо учитывать особенности индивидуальной активности ферментного комплекса, влияющего на эффект гипокоагуляции, а также цитохрома P450, отвечающего за инактивацию препарата.

Лабораторный контроль эффективности и безопасности варфарина

В настоящее время стандартным методом контроля является международное нормализованное отношение (МНО), которое в норме составляет 0,7–1,1.

Определения других параметров свертывающей системы не требуется.

Исследования проводятся до назначения препарата, на 3-й день приема, затем через день в течение 1 нед и в дальнейшем один раз в месяц при стабильности показателей.

Критерий эффективности (терапевтическая гипокоагуляция): увеличение МНО в 2–2,5 раза. При проведении стоматологических манипуляций опасность кровотечений возникает при МНО > 3.

Нежелательные реакции

Полость рта: кровотечения из десен, кровоизлияния на твердом нёбе и слизистой, стоматит, боль, воспаление слюнных желез, экхимозы на слизистой.

Кровотечения и кровоточивость: носовые кровотечения, гематурия, меноррагии, внутричерепные кровоизлияния. При развитии кровотечений наряду с введением препаратов витамина К необходимо ввести свежемороженную плазму или другой концентрат факторов свертывания.

Гематологические эффекты: «рикошетные» тромбозы, агранулоцитоз.

Аллергические реакции: отек Квинке.

Кожа: пятнистые и везикулярные поражения кожи, некроз кожи в области лица, ушных раковин.

Особые реакции: синдром «фиолетовых пальцев» в виде багровой эритемы ступней и больших пальцев, венозная гангрена конечностей.

Тератогенное действие.

Лекарственные взаимодействия

Особенностью варфарина является большая зависимость эффекта от многих факторов: пол, диета, сопутствующие заболевания и лекарственная терапия. Более 250 ЛС, включая растительные (зверобой, гинкго билоба и др.), могут с ними взаимодействовать.

Усиление эффекта непрямых антикоагулянтов наблюдается при гипоальбуминемии, дефиците витамина К, алкоголизме, заболеваниях печени, а также на фоне применения ингибиторов микросомальных ферментов печени (Ко-тримоксазол^а, метронидазол и др.); ЛС, вытесняющих антикоагулянты из связи с белками (салицилаты и др.); подавляющих микрофлору кишечника (антибиотики); ЛС, снижающих всасывание витамина К в кишечнике (цитостатики); анаболических гормонов; алкоголя; антиагрегантов; грейпфрутового и клюквенного сока.

Снижению эффекта способствуют индукторы микросомальных ферментов печени (барбитураты, рифампицин и др.); активированный уголь, антациды (нарушение абсорбции); диуретики (особенно у больных с сердечной недостаточностью); оральные контрацептивы.

Варфарин может усиливать эффект гипогликемических ЛС, карбамазепина и ослаблять действие оральных контрацептивов.

Контроль МНО является мерой профилактики кровотечений при неустановленных лекарственных взаимодействиях варфарина, в том числе и с фитопрепаратами.

Варфарин назначают при развившихся тромбозах как с целью ограничения их дальнейшего роста, так и с профилактической целью.

Профилактика тромбозов проводится при наличии искусственных клапанов сердца, у пациентов с мерцательной аритмией и наличием в анамнезе ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки и др. Препарат назначается на 2–3-й день гепаринотерапии и в течение 2–3 дней применяются одновременно, при этом доза гепарина постепенно снижается до его отмены.

В большинстве случаев варфарин назначается пожизненно.

Тактика ведения стоматологических пациентов, получающих варфарин

У пациентов, принимающих варфарин, повышается риск развития кровотечений при выполнении стоматологических процедур, сопровождающихся кровоточивостью. Следует учитывать, что НПВП, назначаемые как анальгетики при зубной боли, могут удлинять МНО до 4 и более, в зависимости от принятой дозы.

При необходимости выполнения операции с минимальным риском кровотечения препарат отменяется за 48 ч и проводится оценка МНО. Вмешательство безопасно при МНО <3,0. При вмешательстве с высоким риском кровотечения проводится профилактика кровотечений (аминокапроновая, транексамовая кислоты) и локальный гемостаз с использованием гемостатической губки. При продолжающемся кровотечении из слизистых оболочек положительный эффект может быть достигнут назначением транексамовой кислоты внутривенно, возможно применение плазмы, криопреципитата.

Дозирование

Начальная доза варфарина подбирается эмпирически, с 2–5 мг/сут, на 2-й день рекомендуется увеличить начальную дозу на 33–50%. Коррекция ее проводится на 3–4-й день после оценки МНО. Препарат назначается 1 раз в сутки в одно и то же время.

Выпускается в таблетках по 2,5 мг.

24.2. АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

К антитромбоцитарным средствам относятся препараты, тормозящие агрегацию тромбоцитов на разных уровнях их активации.

Классификация

- ▶ Ингибиторы циклооксигеназы-1 (ацетилсалициловая кислота).
- ▶ Ингибиторы фосфодиэстеразы (дипиридамол).

- ▶ Блокаторы рецепторов аденозиндифосфата (АДФ) (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор).
- ▶ Блокаторы рецепторов гликопротеиновых комплексов IIb/IIIa (абциксимаб, Монафрам[®]).

Показания к применению

- ▶ Профилактика артериальных тромбозов при наличии у пациента факторов риска.
- ▶ Неотложные состояния — острый коронарный синдром, транзиторные нарушения мозгового кровообращения.

Антитромбоцитарные препараты малоэффективны для профилактики венозных тромбозов, где основными препаратами являются не прямые антикоагулянты или гепарины. Антитромбоцитарные препараты тормозят агрегацию тромбоцитов на разных уровнях активизации тромбоцитов.

Ацетилсалициловая кислота

Механизм действия

Ацетилсалициловая кислота (АСК) необратимо ингибирует циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) и блокирует синтез тромбоксана A_2 в тромбоцитах на весь период их жизни (до 14 сут). Антиагрегационный эффект сохраняется в течение 7 сут, даже после однократного приема проявляется при малых дозах — 30–325 мг.

Основные клинические эффекты: антиагрегационный, а также противовоспалительный, жаропонижающий, анальгезирующий, которые зависят от дозы.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ. АСК имеет $T_{1/2}$, равный 15 мин, под действием эстераз желудка и печени от АСК отщепляется салицилат, $T_{1/2}$ которого составляет 4–6 ч. Метаболизируется в печени, выводится почками. При использовании лекарственных форм АСК, предназначенных для всасывания в кишечнике, максимальный уровень в плазме создается через 3–4 ч. Биодоступность составляет 40–50%.

Нежелательные реакции

ЖКТ: даже низкие дозы могут вызвать изменения со стороны слизистой (образование эрозий, язв).

Повышенная кровоточивость.

Аллергия: кожная сыпь, бронхоспазм.

Лекарственные взаимодействия

При одновременном применении с гепарином, НОАК, варфарином, другими антитромбоцитарными препаратами повышается риск кровотечений.

Показания

- ▶ Первичная профилактика артериальных тромбозов при наличии факторов риска.
- ▶ Профилактика повторного инфаркта миокарда.
- ▶ Острый коронарный синдром.
- ▶ Профилактика инсульта, преходящего нарушения мозгового кровообращения, системных тромбоэмболий после операций на сосудах.

Противопоказания к назначению АСК

- ▶ Геморрагические проявления и факторы риска развития кровотечений (предоперационный, ранний послеоперационный, предродовый и послеродовый периоды).
- ▶ Язва желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.
- ▶ Агранулоцитоз.
- ▶ Тромбоцитопения, лейкопения.
- ▶ Непереносимость, включая аспириновую астму.
- ▶ Беременность до 12 нед.

Тактика ведения стоматологических больных

Выполнение стоматологических процедур на фоне применения ацетилсалициловой кислоты (Аспирина[®]) может сопровождаться кровоточивостью. Наложение швов или тампонирование лунки после экстракции зуба, как правило, обеспечивает хороший гемостаз.

Дозирование

АСК (АСК-кардио[®], Аспикор[®], Кардиомагнил[®], Тромбо АСС[®] и др.) применяется в дозе 50–325 мг/сут внутрь 1 раз в день, перед едой, запивая большим количеством воды. Назначают на длительный срок, суточная доза определяется индивидуально в зависимости от клинической ситуации.

Выпускается в виде таблеток по 50; 75; 100; 150; 250 и 300 мг.

Дипиридамо́л

Механизм действия

Ингибирует фермент фосфодиэстеразу, повышая содержание циклического аденозинмонофосфата (АМФ) в тромбоцитах, что обеспечивает ослабление их агрегации и адгезии.

По антитромбоцитарной активности в рекомендуемой дозе уступает другим препаратам, поэтому обычно используется в комбинации с АСК.

Дополнительные фармакодинамические эффекты: расширение коронарных артерий; улучшение микроциркуляции в сетчатой оболочке глаза, почечных клубочках; снижение тонуса мозговых сосудов, эффективен при динамических нарушениях мозгового кровообращения. В акушерской практике корригирует плацентарный кровоток, предупреждает дистрофические изменения в плаценте, устраняет гипоксию тканей плода.

Фармакокинетика

При приеме внутрь быстро всасывается, биодоступность — 37–66%. Быстро проникает в ткани, накапливается в большом количестве в сердце и эритроцитах. Метаболизируется в печени, выводится с желчью. $T_{1/2}$ составляет около 10 ч.

Нежелательные реакции

Сердечно-сосудистая система: тахикардия, брадикардия, «приливы» крови к лицу, синдром коронарного обкрадывания (при использовании доз >225 мг/сут), снижение АД (особенно при быстром внутривенном введении).

ЖКТ: тошнота, рвота, диарея.

Гематотоксичность: лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, изменения функциональных свойств тромбоцитов, агранулоцитоз, кровотечения (редко).

Аллергические реакции.

Прочие: общая слабость, головокружение, ощущение заложенности уха, шум в голове, головная боль, гиперемия кожи лица, артрит, миалгия, ринит.

Лекарственные взаимодействия

Антиагрегантное действие усиливается при приеме непрямых антикоагулянтов, АСК, цефалоспоринов. Производные ксантина (в том числе содержащиеся в чае и кофе) ослабляют антитромботическое действие. Дипиридамо́л усиливает действие вазодилататоров, антигипертензивных ЛС.

Показания

- ▶ Профилактика артериальных тромбозов.
- ▶ Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения.
- ▶ Профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности.
- ▶ Нарушения микроциркуляции любого генеза (в составе комплексной терапии).

Противопоказания

- ▶ Гиперчувствительность.
- ▶ Острый коронарный синдром.
- ▶ Распространенный атеросклероз коронарных артерий.
- ▶ Тяжелая печеночная недостаточность.
- ▶ Патологические состояния, сопровождающиеся повышенным риском кровотечения.
- ▶ Возраст до 12 лет.

Дозирование

Дипиридамол (Курантил[®]) применяют внутрь 1 раз в день, за 1 ч до еды. Режим дозирования подбирается индивидуально в зависимости от клинической ситуации. Максимальная суточная доза — 450 мг. Выпускается в таблетках 25; 50 и 75 мг.

Тактика ведения стоматологических больных, принимающих дипиридамол.

Риск кровоточивости в целом небольшой, однако возрастает при сочетании дипиридамола с АСК. При проведении стоматологических процедур пациенты нуждаются в тщательном наблюдении. При возникновении кровоточивости проводится местный гемостаз.

Блокаторы рецепторов аденозиндифосфата

Механизм действия

Различают *блокаторы рецепторов АДФ обратимого* (тикагрелор) и *необратимого действия* (клопидогрел, прасугрел).

Тикагрелор характеризуется более быстрым началом терапевтического действия и обеспечивает более выраженное ингибирование активации тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом. В то же время восстановление функции тромбоцитов после отмены тикагрелора происходит быстрее по сравнению с клопидогрелом.

Фармакокинетика

Основные фармакокинетические характеристики блокаторов рецепторов АДФ представлены в табл. 24.4.

Таблица 24.4. Фармакокинетика блокаторов рецепторов аденозиндифосфата

Параметры	Клопидогрел	Прасугрел	Тикагрелор
Пролекарство	Да	Да	Нет
Метаболизм в печени	CYP2C19	CYP3A4	CYP3A4
Биодоступность, %	50	70	36
$T_{1/2}$, ч	6–8	7,4	7–9
Элиминация: почки/ЖКТ, %	50 / 46	68 / 27	57 / 43

Клопидогрел и прасугрел являются пролекарствами, превращаются в активные формы в печени с участием системы цитохрома P450.

Полиморфизм гена, кодирующего изофермент CYP2C19 системы цитохрома P450, может изменять эффективность терапии клопидогрелом, влияя на скорость трансформации пролекарства в активный метаболит. Так, приблизительно у 30% представителей европеоидной расы выявляется вариация активности изофермента CYP2C19, что приводит к снижению концентрации активного метаболита и недостаточному эффекту стандартных доз препарата. Прасугрел обладает более быстрым и мощным ингибирующим эффектом, чем стандартные дозы клопидогрела, с меньшим числом не отвечающих на терапию пациентов. После отмены препарата возвращение к исходному уровню агрегации наступает через 7–10 сут. Ингибирование агрегации тромбоцитов имеет дозозависимый характер.

При применении тикагрелора ингибирование 89% тромбоцитов достигается через 2–4 ч после приема и поддерживается в течение 2–8 ч. После отмены препарата действие сохраняется в течение 4–5 сут.

Нежелательные реакции

Кровотечения и кровоизлияния в ткани (на фоне приема прасугрела частота кровотечений почти в 3 раза выше, чем при применении клопидогрела и тикагрелолола).

Гематотоксичность: лейкопения, тромбоцитопения.

ЖКТ: боли в животе, диспепсия.

Нейротоксичность: головокружение, головная боль, шум в ушах, астения.

Аллергические реакции: зуд, крапивница.

Лекарственные взаимодействия

Гепарин, НОАК, варфарин и НПВП повышают риск развития кровотечения при совместном назначении с блокаторами рецепторов АДФ.

Применение клопидогрела и тикагрелора в сочетании с АСК значительно повышает эффективность антиагрегантной терапии.

Ингибиторы изофермента CYP2C9 цитохрома P450 (омепразол, эзомепразол, флуоксетин, флуконазол, ципрофлоксацин, карбамазепин) снижают образование активного метаболита в печени и эффективность терапии клопидогрелом. При необходимости одновременного назначения ингибиторов протонной помпы одновременно с клопидогрелом следует использовать пантопразол или рабепразол. Индукторы CYP3A4 (рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал) снижают эффективность тикагрелора.

Показания

- ▶ Профилактика ишемических нарушений у больных атеросклерозом.
- ▶ Профилактика атеротромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом.

Противопоказания

- ▶ Гиперчувствительность.
- ▶ Нарушение гемопоэза (нейтропения, тромбоцитопения и др.).
- ▶ Тяжелая печеночная недостаточность.
- ▶ Активное кровотечение и патологические состояния с риском развития кровотечения.
- ▶ Беременность, грудное вскармливание.
- ▶ Возраст до 18 лет.

Препараты

Клопидогрел (Плавикс[•], Деклот 75[•], Зилт[•] и др.) — таблетки по 75 и 300 мг, выпускаются комбинированные препараты, содержащие клопидогрел и АСК (Клопидогрел Плюс[•], Коплавикс[•], Плагрил А[•]).

Прасугрел (Эффиент[•]) выпускается в таблетках по 5 и 10 мг.

Тикагрелор (Брилинта[•]) выпускается в таблетках 60 и 90 мг.

Режим дозирования препаратов подбирается индивидуально в зависимости от клинической ситуации. Тактика ведения стоматологических больных, принимающих блокаторы рецепторов АДФ, сходна с приемом АСК.

Блокаторы рецепторов гликопротеиновых комплексов IIb/IIIa (абциксимаб, Монафрам[•]) вводятся только внутривенно, используются у пациентов с острым коронарным синдромом при коронарной ангиопластике в специализированных кардиохирургических стационарах.

24.3. АНТИГЕМОМОРРАГИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Представлены трансфузионными средами (свежезамороженная плазма, криопреципитат, концентраты тромбоцитов) и средствами фармацевтического гемостаза. При кровотечениях, обусловленных приемом гепарина, применяется его антагонист протамина сульфат (Протамин®).

Нередко в клинической практике для остановки кровотечения используются препараты с недоказанной эффективностью, такие как витамин С, кальция хлорид, кальция глюконат и др. Это задерживает выявление причин и источников кровотечения, применение эффективных препаратов.

Показания к применению в стоматологии

- ▶ Неотложные состояния — кровотечения.
- ▶ Кровотечения и их профилактика в полости рта (после экстракции зуба и стоматологических процедур). При выполнении стоматологических процедур, сопровождающихся кровоточивостью, как правило, используются средства местного гемостаза.

Классификация

Группа включает следующие препараты:

- ▶ лизин-содержащие аминокислоты (аминокапроновая, транексамовая кислоты);
- ▶ ингибиторы фибринолиза (апротинин);
- ▶ препараты витамина К;
- ▶ препараты, влияющие на сосудистую стенку (этамзилат);
- ▶ антагонист гепарина: протамина сульфат.

Механизм действия

Синтетические производные лизина — аминокапроновая кислота (АКК) и транексамовая кислота (ТК) ингибируют фибринолиз, блокируя связь плазминогена (плазмина) с фибрином.

Апротинин ингибирует сериновые протеазы и калликреин, который путем активации плазминогена ускоряет фибринолиз, а в малых дозах, как и производные лизина, нарушает связь плазминогена с фибрином.

Основные клинические эффекты: антифибринолитический.

Фармакокинетика

Апротинин при внутривенном введении быстро распределяется в межклеточном пространстве, $T_{1/2}$ — 5–10 ч. Около 80% препарата свя-

зано с белками крови. Метаболизируется, выводится почками. При нарушении функции почек коррекция дозы не требуется.

АКК применяется только внутривенно, ТК — внутривенно и внутрь. Биодоступность ТК при приеме внутрь — 30–50%, не зависит от пищи. Для АКК $T_{1/2}$ составляет около 80 мин, для ТК — 2–3 ч. Препараты выводятся почками преимущественно в неизменном виде. При нарушении функции почек концентрация в крови резко возрастает, поэтому требуется коррекция режима дозирования. Антифибринолитическая концентрация ТК в различных тканях сохраняется в течение 17 ч, в плазме — до 7–8 ч.

Нежелательные реакции

Аллергические реакции: крапивница, анафилактический шок (*апротинин*).

ЖКТ: тошнота, рвота, диарея.

Сердечно-сосудистая система: гипотензия.

ЦНС: головная боль, головокружение, сонливость.

Особенности применения

АКК и ТК применяются при кровотечениях, обусловленных системным (например, в послеоперационном периоде) или местным фибринолизом (кровотечения после экстракции зуба, носовые кровотечения и др.), в том числе у больных гемофилией или принимающих антикоагулянты. Апротинин используется при кровотечениях на фоне гиперфибринолиза при использовании фибринолитиков.

Противопоказания

- ▶ Тяжелые нарушения функции почек.
- ▶ Гиперкоагуляция.
- ▶ Венозный или артериальный тромбоз в анамнезе.
- ▶ Беременность и роды.
- ▶ Непереносимость и повышенная чувствительность к препаратам.

Особенности остановки кровотечения при экстракции зуба

В слизистой полости рта и слюне отмечается высокое содержание активатора плазминогена, этим объясняется высокая эффективность АКК и ТК при кровотечениях, связанных со стоматологическими процедурами. У пациентов с гемофилией применение АКК и ТК может предотвратить развитие кровотечения после удаления зуба. АКК применяют по 50–60 мг/кг внутрь каждые 4 ч, ТК — по 20–25 мг/кг каждые 8 ч внутрь до полной остановки кровотечения из лунки. В виде водного раствора для полоскания (1 г каждые 6 ч) ТК эффективна для профилактики кровотечений у больных гемофилией, которым предстоит

удаление зуба, а также на фоне терапии непрямymi антикоагулянтами. АКК эффективна при кровотечениях после экстракции зуба, носовых кровотечениях у пациентов с умеренной тромбоцитопенией.

Препараты

Аминокапроновая кислота — раствор для инфузий 50 мг/мл. Для достижения быстрого эффекта вводят до 100 мл со скоростью 50–60 капель в минуту в течение 15–30 мин, затем 20 мл каждый час в течение около 8 ч или до полной остановки кровотечения. В случае продолжающегося или повторного кровотечения инфузию повторяют каждые 4 ч.

Транексамовая кислота (Транексам*, Трместон* и др.).

Таблетки (250 и 500 мг) назначают независимо от приема пищи 1000–1500 мг 2–3 раза/сут в течение 6–8 дней. Раствор 50 мг/мл или 100 мг/мл, вводят внутривенно медленно.

Апротинин (Контрикал*, Гордокс* и др.) выпускается в виде раствора для внутривенного введения, 10 тыс. КИЕ/мл. Вводится внутривенно со скоростью 5–10 мл/мин.

Препараты витамина К (менадиона натрия бисульфит, фитоменадион).

В организм жирорастворимый витамин К₁ в неактивной форме поступает с зелеными овощами, а К₂ синтезируется кишечной флорой.

Менадиона натрия бисульфит (Викасол*) — единственный препарат витамина К, зарегистрированный в РФ. Способствует синтезу витамин К-зависимых факторов свертывания в печени. Эффект после его приема наступает медленно и практически бесполезен для быстрого устранения действия антагонистов витамина К. Менадион стимулирует К-витамин-редуктазу, активизирующую витамин К и обеспечивающую его участие в печеночном синтезе К-витаминозависимых плазменных факторов гемостаза.

Фитоменадион — синтетический водорастворимый аналог витамина К₁ — высокоэффективный антагонист варфарина, в РФ не зарегистрирован.

Фармакокинетика

Менадион всасывается в тонком кишечнике в присутствии желчи, эффект развивается через 24 ч. Применяется по 15–30 мг/сут внутрь и 10–15 мг/сут внутримышечно. Часто ошибочно применяется при кровотечениях другой этиологии.

Нежелательные реакции

Аллергические реакции (крапивница, бронхоспазм).

Прочие: гипербилирубинемия, гипотензия, гемолитическая анемия.

Показания

- ▶ Кровоточивость (кровотечения) на фоне гипопротромбинемии.
 - ▶ Передозировка варфарина в комбинации с другими гемостатиками.
- Выпускается в таблетках по 0,015 г и в виде раствора 10 мг/мл в ампулах.

Этамзилат (Дицинон[®]).

Способствует снижению проницаемости сосудистой стенки. При внутривенном введении начало эффекта наблюдается через 5–15 мин, продолжительность действия — 4–6 ч. Применяется для профилактики капиллярных кровотечений при хирургических вмешательствах, в том числе и в стоматологии. Неэффективен при кровотечениях, вызванных антикоагулянтами.

Нежелательные реакции: парестезии, боли в эпигастрии, гиперемия лица, снижение АД.

Выпускается в таблетках по 0,25 г, ампулах по 2 мл, 12,5% раствор.

Протамина сульфат.

Антагонист гепарина, применяется при кровотечениях, вызванных передозировкой гепарина, или для нейтрализации гепарина при операциях с использованием аппарата искусственного кровообращения. Эффект развивается мгновенно, продолжается до 2 ч.

Нежелательные реакции: брадикардия, артериальная гипотензия, тошнота. Противопоказан при тромбоцитопении.

Вводится из расчета 1 мг протамина на 100 ЕД гепарина, но не более 50 мг на введение внутривенно струйно или капельно, выпускается в 1% растворе во флаконах для инъекций.

Гемостатическая губка.

Средство для местного применения, представляет собой пластины пористой структуры желтого цвета толщиной до 9 мм со специфическим запахом. Состав: в 1 г — коллаген, субстанция-раствор 2% 49 г (0,98 г сухого коллагена), нитрофурал (Фурацилин[®]) 0,0075 г, борная кислота 0,0125 г.

Оказывает местное гемостатическое, антисептическое и регенерирующее действие. При контакте с кровоточащей поверхностью происходит адгезия и агрегация тромбоцитов, способствующая остановке капиллярно-паренхиматозного кровотечения. Коллаген подвергается постепенному рассасыванию в организме в течение 3–6 нед, что позволяет оставлять материал в месте применения без последующего удаления.

Применение гемостатической губки в стоматологии.

После экстракции зуба при продолжающемся кровотечении необходимо поместить в лунку гемостатическую губку в соответствии

с размером кровоточащей поверхности и наложить сухой марлевый тампон. При травматичном удалении зуба поверх губки могут быть наложены швы.

Контрольные вопросы

1. Для профилактики венозных тромбозов в хирургии применяется:
 - А. Ацетилсалициловая кислота.
 - Б. Менадиона натрия бисульфит (Викасол[®]).
 - В. Низкомолекулярный гепарин.
 - Г. Дипиридамол.
2. Кровоточивость во время проведения стоматологических манипуляций может быть обусловлена приемом:
 - А. Витамина К.
 - Б. Ципрофлоксацина.
 - В. Аминогликозидов.
 - Г. Варфарина.
3. Перед выполнением стоматологической манипуляции у пациента, принимающего варфарин, необходимо исследовать:
 - А. Время свертывания.
 - Б. Время кровотечения.
 - В. МНО.
 - Г. АПТВ.
4. Стоматологические манипуляции безопасны при уровне МНО:
 - А. <3,0.
 - Б. 3,5.
 - В. 3–4.
 - Г. 4–5.
5. При назначении гепарина может наблюдаться:
 - А. Гипогликемия.
 - Б. Афтозный стоматит.
 - В. Гипертензия.
 - Г. Тромбоцитопения.
6. В качестве антиагреганта применяется:
 - А. Ибупрофен.
 - Б. Варфарин.
 - В. Эноксапарин натрия.
 - Г. Ацетилсалициловая кислота (Аспирин[®]).
7. При применении низкомолекулярных гепаринов необходимо:
 - А. Контролировать АПТВ.
 - Б. Контролировать время свертывания.

В. Отказаться от лабораторного контроля.

Г. Контролировать МНО.

8. При проведении экстракции зуба у пациента, принимающего НОАК, необходимо:

А. Отменить ЛС за 48 ч до операции.

Б. Контролировать МНО.

В. Отмена НОАК не требуется.

Г. После операции назначить менадиона натрия бисульфит (Викасол[®]).

9. Антикоагуляционный эффект варфарина усиливается при взаимодействии с:

А. Рифампицином.

Б. Парацетамолом.

В. Витамином В₆.

Г. Карбамазепином.

Д. Метронидазолом.

10. Для остановки кровотечения после экстракции зуба применяется:

А. Менадиона натрия бисульфит (Викасол[®]).

Б. Витамин С.

В. Гемостатическая губка.

Г. Протамина сульфат.

Д. Этамзилат.

Глава 25

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ, ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ, ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Показания к применению в стоматологии

В стоматологической практике антимикробные препараты (АМП) по частоте применения уступают только обезболивающим средствам. Амбулаторно стоматолог проводит лечение пациентов с локализованными формами одонтогенной и пародонтальной инфекции, в условиях стационара оказывается помощь при распространенных формах инфекций и их осложнениях. Решающими в терапии этих заболеваний являются стоматологические манипуляции и хирургическое пособие.

АМП в стоматологии назначают и с профилактической целью, например для профилактики инфекционного эндокардита при выполнении некоторых стоматологических манипуляций у пациентов с органической патологией клапанного аппарата сердца, сосудистым шунтированием, протезированными клапанами сердца и др.

Наряду с этим могут быть изменения в полости рта (например, стоматит) как проявление осложнений антимикробной терапии. Неоправданное и неадекватное использование АМП может значительно повлиять на резистентность микрофлоры в различных локусах организма, привести к снижению эффективности терапии других заболеваний.

Общие особенности антимикробных препаратов

АМП — это ЛС, избирательно угнетающие жизнедеятельность микроорганизмов. Под избирательностью понимается активность только

в отношении возбудителей инфекции при сохранении жизнеспособности клеток хозяина, действие на определенные роды и виды микроорганизмов. Они подразделяются на антибактериальные, противовирусные и противогрибковые.

Все АМП объединяет ряд уникальных свойств:

- ▶ мишень (рецептор) АМП находится не в тканях человека, а в микроорганизме;
- ▶ активность АМП может снижаться со временем, что обусловлено развитием лекарственной устойчивости (резистентности).

Резистентные возбудители представляют опасность не только для пациента, от которого они были выделены, но и для других людей. Борьба с резистентностью является глобальной задачей.

АМП делятся на природные (собственно антибиотики: пенициллин), полусинтетические (модификация природных молекул: амоксициллин, цефазолин) и синтетические (сульфаниламиды, нитрофураны). Сегодня такая систематизация утратила актуальность, так как ряд природных АМП получают путем синтеза (хлорамфеникол), а некоторые антибиотики (фторхинолоны) являются синтетическими соединениями.

АМП подразделяются на отдельные группы и классы. Неверно рассматривать все препараты, входящие в один класс или поколение, как взаимозаменяемые. Так, среди цефалоспоринов III поколения клинически значимой активностью в отношении синегнойной палочки обладают только цефтазидим и цефоперазон, а из фторхинолонов лучше всего на нее действует цiproфлоксацин.

На протяжении многих лет АМП классифицировались по широте спектра своей антимикробной активности. С позиций сегодняшнего дня деление на препараты широкого и узкого спектра действия является условным. При оценке спектра активности необходимо учитывать приобретенную антибиотикорезистентность. Например, тетрациклины, которые изначально были активны в отношении большинства клинически значимых микроорганизмов, «потеряли» значительную часть своего спектра активности из-за развития резистентности у пневмококков, стафилококков, энтеробактерий и др. Цефалоспорины III поколения обычно рассматриваются как препараты с широким спектром активности. Однако они не действуют на метициллин-резистентные стафилококки, энтерококки, многие анаэробы, хламидии, микоплазмы.

Выделяют следующие основные механизмы резистентности бактерий к АМП (рис. 25.1):

- а) изменение мишени действия антибиотиков;
- б) ферментативная инактивация антибиотика;

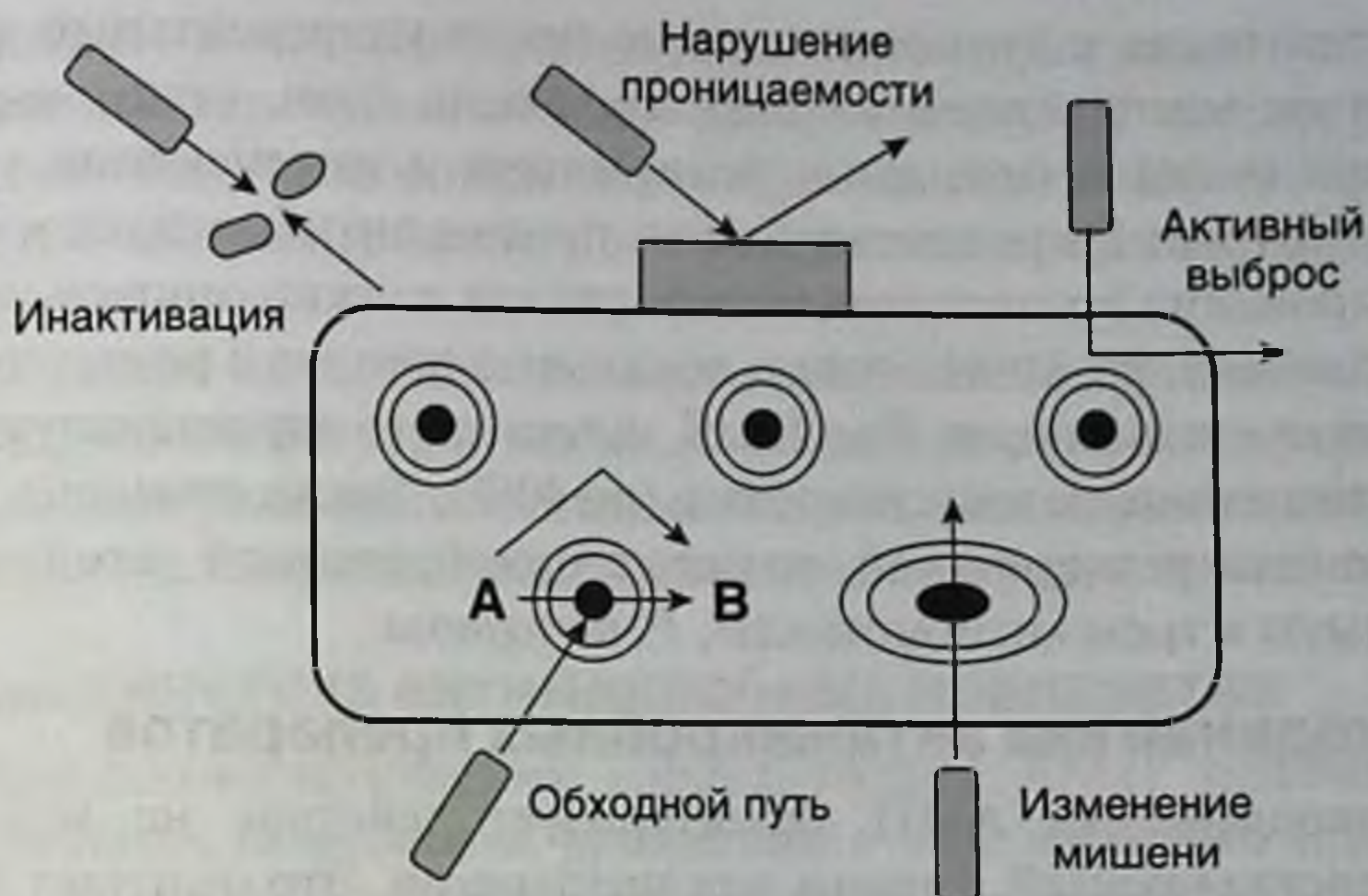


Рис. 25.1. Механизмы резистентности к антибактериальным препаратам

- в) активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс);
- г) нарушение проницаемости микробной клетки для антибиотика;
- д) формирование метаболических «шунтов».

Механизмы резистентности можно наблюдать на примере различных групп антибиотиков:

- а) изменение мишени действия макролидов и линкозамидов вследствие метилирования на рибосомах (этот механизм обеспечивает развитие устойчивости стрептококков);
- б) выработка β -лактамаз — ферменты, разрушающие β -лактамные антибиотики. При этом наиболее опасны β -лактамазы расширенного спектра, которые чаще наблюдаются у бактерий из рода *Klebsiella* и *E. coli*. Они способны разрушать пенициллины и цефалоспорины всех поколений;
- в) транспортные системы для выведения антибиотика из микробной клетки (эффлюкс) у *P. aeruginosa* обеспечивают снижение ее чувствительности к карбапенемам;
- г) снижение проницаемости микробной клетки ведет к формированию устойчивости одновременно к нескольким группам антибиотиков;
- д) появление у бактерий фермента дигидрофолатредуктазы, нечувствительного к ингибированию триметопримом, который входит в состав ко-тримоксазола, препятствует блоку синтеза фолиевой кислоты и обуславливает резистентность бактерий и к ко-тримоксазолу.

Резистентность к антибиотикам не носит универсальный характер и зависит от места возникновения инфекции (дом, стационар), типа стационара (чаще в отделении реанимации и интенсивной терапии, гнойной хирургии), предшествующего приема антибиотиков и пр.

Планирование применения антибиотиков должно опираться на глобальные данные, региональные и локальные данные о резистентности. Например, в стационарах России *S. aureus* часто характеризуются высокой метициллин-резистентностью (до 40%). Также отмечено распространение полирезистентной, то есть с приобретенной устойчивостью как минимум к трем антибиотикам, *P. aeruginosa*.

Фармакодинамика антимикробных препаратов

Фармакодинамика АМП характеризует действие на микроорганизм, представляющий мишень для препаратов. Это отличает АМП от других ЛС, действующих на специфические рецепторы человеческого организма. Эффект зависит от спектра и степени активности АМП в отношении того или иного вида микроорганизмов. Количественным выражением активности АМП является его минимальная подавляющая концентрация (МПК): чем она меньше, тем более активен АМП.

В последние годы трактовка фармакодинамики АМП расширилась. Она предполагает взаимоотношение концентраций препарата в организме с его антимикробной активностью, а также между временем поддержания концентрации препарата и его активностью, поэтому выделяют две группы антибиотиков: (1) с дозозависимой и (2) время-зависимой антимикробной активностью.

Для первой группы (аминогликозиды, фторхинолоны) степень гибели бактерий прямо коррелирует с концентрацией антибиотика в сыворотке крови, поэтому целью режима дозирования является достижение максимально переносимой концентрации препарата.

Для второй группы, например β -лактамов, важным является длительное поддержание концентрации на относительно невысоком уровне (в 4–5 раз выше МПК). Повышение концентрации не влияет на эффективность терапии. Режимы дозирования должны быть направлены на поддержание в сыворотке крови и очаге инфекции концентрации, в 4–5 раз превышающей МПК. Достаточно, чтобы она сохранялась в течение 40–60% временного интервала между введениями.

По типу действия выделяют АМП, вызывающие гибель микроорганизма (бактерицидное, фунгицидное, вирицидное действие) и приостанавливающие размножение микроорганизма (бактериостатическое, фунгистатическое, виристатическое действие). Одни и те же АМП

могут обладать и «цидным», и «статическим» действием. Это определяется видом микроорганизма, концентрацией АМП и длительностью экспозиции. Так, ванкомицин в отношении стрептококков оказывает бактериостатическое действие, а в отношении стафилококков — бактерицидное.

Тип действия имеет значение при выборе АМП в различных клинических ситуациях. Бактерицидные АМП являются препаратами выбора при тяжелых инфекциях (сепсисе, менингите, эндокардите, тяжелых инфекциях головы и шеи и др.) или у пациентов с нарушениями иммунитета.

Фармакокинетика антимикробных препаратов

Из фармакокинетических характеристик АМП наиболее важными являются *способность проникать в очаг инфекции* и создавать в нем концентрации, достаточные для «цидного» или «статического» действия. Именно поэтому антимикробная активность препарата *in vitro*, отображением которой является величина МПК, — только ориентир для обеспечения клинической и микробиологической эффективности.

Для АМП, которые принимаются внутрь, важнейшее значение имеет такой параметр, как биодоступность (F), то есть *способность проникать в системный кровоток*. Например, предпочтение при приеме внутрь отдается амоксициллину (биодоступность 75–80%), нежели ампициллину (40%). Биодоступность не является неизменным параметром и, создавая современные лекарственные формы, ее удается повысить. Например, если амоксициллин в таблетках или капсулах имеет биодоступность около 75–80%, то у специальной растворимой формы (*Флемоксин солютаб*) она превышает 90%.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) влияет на кратность введения АМП. Учитывая, что большинство АМП выводится почками, у пациентов определяют креатинин сыворотки крови и рассчитывают его клиренс (КК) по формуле Кокрофта–Голта (Cockcroft, Gault, 1976) у взрослых и по формуле Шварца (Schwarz, 1987) у детей.

$$КК = \frac{(140 - Age) \times m}{0,8 \times Cr},$$

где КК — клиренс креатинина, мл/мин; Age — возраст; *m* — идеальная масса тела, кг; Cr — креатинин сыворотки крови, мкмоль/л.

$$КК \text{ (для женщин)} = 0,85 \times КК \text{ (для мужчин)}.$$

Нежелательные лекарственные реакции антимикробных препаратов

Основной особенностью нежелательной лекарственной реакцией (НЛР) антибиотиков является действие на нормальную микрофлору человека. В большинстве случаев изменения микробиоты клинически не проявляются и не требуют коррекции. Однако в некоторых случаях может развиваться антибиотикоассоциированная диарея, оральная или вагинальная кандидоз, что требует лечения, основанного прежде всего на клинической картине.

Следует отметить, что широко распространенное мнение о способности этих препаратов угнетать иммунитет является серьезным заблуждением. Все АМП, способные вызвать иммуносупрессию у человека, отсеиваются еще на стадии доклинических исследований. Более того, ряд антибиотиков способны стимулировать определенные звенья иммунной реакции, например макролиды, линкозамиды, фторхинолоны.

Аллергические реакции на антибиотики принципиально не отличаются от аллергических реакций на другие ЛС. Следует помнить о трех основных моментах.

Риск аллергии на антибиотики существенно преувеличивается. Не существует «аллергии на все антибиотики», так как это препараты с разным химическим строением. Аллергия может быть на препараты, входящие в определенный класс, например β -лактамы (пенициллины, цефалоспорины и др.). Именно поэтому абсолютно неверным является диагноз: «Аллергия на антибиотики».

Наиболее часто аллергические реакции встречаются на β -лактамы, особенно пенициллины. Важнейшими средствами профилактики являются: (а) сбор анамнеза; (б) проведение кожных аллергических проб для выявления сенсибилизации; (в) проведение провокационных проб (при невозможности использовать другой антибиотик, проводятся специалистом).

Антигистаминные препараты не предотвращают развитие сенсибилизации к АМП, поэтому их не следует назначать вместе с антибиотиками.

В последнее время особое внимание уделяется негативному влиянию ряда АМП на работу сердца, которое может проявляться удлинением интервала $Q-T$ и нарушением ритма по типу «пируэт».

Таким образом, между АМП одного класса или химической группы есть определенные сходства. При их назначении следует учитывать особенности каждого АМП, а также результаты, полученные в контролируемых клинических испытаниях.

25.1. АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Бета-лактамы антибиотики

К β -лактамам антибиотикам (β -лактамам), общим элементом химической структуры которых является β -лактамное кольцо, относятся пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы. Наличие β -лактамного кольца обуславливает одинаковый механизм действия — нарушение образования клеточной стенки бактерий и бактерицидный эффект, а также развитие в некоторых случаях перекрестной аллергии. Пенициллины и цефалоспорины могут инактивироваться под действием β -лактамаз, вырабатываемых рядом бактерий. Карбапенемы значительно более устойчивы к β -лактамазам.

Пенициллины

Пенициллины являются первыми АМП, разработанными на основе активных веществ, продуцируемых микроорганизмами. В настоящее время группа пенициллинов насчитывает более десятка препаратов, которые, обладая рядом общих свойств, отличаются по происхождению, особенностям структуры, спектру активности и фармакокинетике (табл. 25.1).

Общими свойствами пенициллинов являются бактерицидное действие, низкая токсичность, широкий диапазон дозировок, перекрестная

Таблица 25.1. Классификация пенициллинов

Типы	Препараты
<i>Природные</i>	Бензилпенициллин. Бензилпенициллина новокаиновая соль [▲] . Бензатина бензилпенициллин. Феноксиметилпенициллин
<i>Полусинтетические</i>	
Антистафилококковые	Оксациллин
Аминопенициллины	Ампициллин. Амоксициллин
Карбоксипенициллины	Тикарциллин.
Уреидопенициллины	Пиперациллин
Ингибиторозащищенные	Амоксициллин + клавулановая кислота. Ампициллин + сульбактам. Тикарциллин + клавулановая кислота. Пиперациллин + тазобактам

аллергия между всеми пенициллинами. В некоторых случаях отмечается перекрестная аллергия на пенициллины и другие β -лактамы.

Природные пенициллины

Бензилпенициллин (Пенициллин)

Первый природный антибиотик, который продолжает сохранять важную роль в терапии ряда инфекций. Обладает высокой активностью в отношении ряда клинически значимых микроорганизмов (стрептококков, менингококков и др.) и низкой токсичностью. Недостатками являются приобретенная резистентность стафилококков, пневмококков, гонококков, многих анаэробов, а также высокая алергогенность.

Спектр активности. Из грамположительных кокков наиболее чувствительны стрептококки (особенно β -гемолитический стрептококк группы А). Среди пневмококков есть резистентные штаммы, причем последние часто устойчивы к другим АМП. Энтерококки малочувствительны. Большинство стафилококков (*S. aureus*^{*}, *S. epidermidis*) резистентны, так как вырабатывают β -лактамазы. Из грамотрицательных кокков высокочувствительны менингококки (*N. meningitidis*). Большинство гонококков (*N. gonorrhoeae*) устойчивы в связи с выработкой β -лактамаз.

Пенициллин действует на листерии, возбудителей дифтерии, сибирской язвы, спирохеты.

Антианаэробная активность распространяется на многие спорообразующие (клостридии — *C. tetani*, *C. perfringens*) и неспорообразующие (пептококк, пептострептококки и др.) анаэробы, актиномицеты. Возможно присутствие резистентных штаммов среди анаэробов — *Prevotella* spp. и *F. nucleatum*. *B. fragilis* — наиболее частый возбудитель интраабдоминальных и тазовых инфекций, устойчив к пенициллину.

Фармакокинетика. Разрушается в желудке. Хорошо всасывается при внутримышечном введении. Создает высокие концентрации в мягких тканях, но плохо проникает через ГЭБ. Выводится почками. $T_{1/2}$ составляет 0,5 ч.

Нежелательные реакции. Чаще всего отмечаются *аллергические реакции*: крапивница, сыпь, отек Квинке, лихорадка, эозинофилия, бронхоспазм. Наиболее опасен анафилактический шок. Для его предупреждения необходимо учитывать алергологический анамнез, наблюдать за пациентом в течение 30 мин после первого введения, проводить кожные пробы (только в условиях специализированных алергологических отделений). При развитии клинической симптоматики анафилактического шока незамедлительно внутримышечно (дельтовидная

* PRSA — penicillin-resistant (пенициллин-резистентный) *S. aureus*.

мышца) вводится 0,5 мл 0,1% раствора эpineфрина (Адреналина[•]), затем глюкокортикоиды (гидрокортизон 500 мг внутривенно), антигистаминные ЛС (дифенгидрамин 25 мг внутримышечно). При необходимости эpineфрин (Адреналин[•]) вводится повторно в той же дозе.

Изменения в полости рта проявляются в виде стоматита, хейлита, острого глоссита, почернением или обложенностью языка.

При использовании очень высоких доз, при почечной недостаточности и эндолюмбальном введении возможны *нейротоксические реакции* (тремор, судороги).

Лекарственные взаимодействия. Синергизм при сочетании с аминогликозидами в действии на грамположительные кокки (нельзя смешивать в одном шприце или инфузионной системе вследствие физико-химической несовместимости!).

Показания к применению. Стрептококковые инфекции (тонзиллофарингит, рожа, скарлатина, острая ревматическая лихорадка, некротизирующий фасциит), внебольничная пневмококковая пневмония, менингит у детей старше 2 лет и взрослых, бактериальный эндокардит (в сочетании с гентамицином или стрептомицином), сифилис, лептоспироз, клещевой боррелиоз (болезнь Лайма), сибирская язва, газовая гангрена, столбняк, актиномикоз.

Феноксиметилпенициллин

По спектру активности не отличается от пенициллина, но стабилен при приеме внутрь. Биодоступность — 60%, пища существенно на нее не влияет. $T_{1/2}$ — 1 ч. Иногда вызывает умеренные НЛР со стороны ЖКТ (дискомфорт, тошноту и др).

Применяется при нетяжелых формах стрептококковых инфекций кожи и мягких тканей, тонзиллофарингите. В стоматологии применяется при язвенно-некротическом гингивите, периодонтальном абсцессе, одонтогенном остеомиелите, перикороните, целлюлите.

Пролонгированные производные пенициллина (депо-пенициллины)

К данной группе относятся бензилпенициллин (*Бензилпенициллина новокаиновая соль[•]*) с продолжительностью действия около 24 ч, бензатина бензилпенициллин, действующий до 3–4 нед (*Бициллин-1[•]*), и комбинированные препараты, созданные на их основе (*Бициллин-3[•]*, *Бициллин-5[•]*). Представляют собой мелкокристаллические суспензии, вводятся только внутримышечно. Медленно всасываются из места введения, не создают высоких концентраций в крови. Не проникают через ГЭБ.

Нежелательные реакции. Возможны *инфильтраты* в месте введения. Специфичными являются *сосудистые осложнения*: ишемия и гангрена конечностей в случае введения в артерию, эмболия сосудов легких и головного мозга при введении в вену, повреждение седалищного нерва. Для профилактики сосудистых осложнений необходимо строгое соблюдение техники введения.

Применяются при сифилисе и для профилактики ревматической лихорадки.

Антистафилококковые пенициллины

Представители данной группы пенициллинов устойчивы к действию пенициллиназы (из группы β -лактамаз), которую продуцируют 80–90% штаммов *S. aureus*.

Оксациллин

Основное клиническое значение — активность против пенициллинорезистентного золотистого стафилококка (PRSA). В остальном уступает пенициллину. Серьезной проблемой является распространение штаммов *S. aureus*, устойчивых к оксациллину (метициллину*), получивших название MRSA (meticillin-resistant *S. aureus*).

Биодоступность при приеме внутрь — 20–30%, которая еще больше снижается после еды. Использовать лучше парентерально. Выводится почками и с желчью. $T_{1/2}$ — 0,5 ч.

Нежелательные реакции. См. бензилпенициллин. Иногда отмечается *гепатотоксичность* (повышение активности трансаминаз печени, чаще при использовании в высоких дозах и у детей) и *гематотоксичность*.

Показания к применению. Стафилококковые инфекции (кроме вызванных MRSA). В стоматологии применяется при стафилококковых инфекциях мягких тканей челюстно-лицевой области и шеи, остеомиелите неодонтогенного происхождения.

Аминопенициллины

Ампициллин

Спектр активности. В отличие от природных и антистафилококковых пенициллинов, действует на аэробные грамотрицательные энтеробактерии (кишечную палочку, сальмонеллы, шигеллы) и *H. influenzae*,

* Метициллин — первый антистафилококковый пенициллин. Снят с производства ввиду отсутствия преимуществ перед оксациллином, но термин MRSA сохраняется.

однако в последнее время появилось много резистентных штаммов. По действию на стрептококки, менингококки, спирохеты, анаэробы примерно равен пенициллину. Устойчивы PRSA и большинство грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций.

Фармакокинетика. Биодоступность при приеме натощак 30–40%, после еды почти в 2 раза ниже. Плохо проходит через ГЭБ. Выводится с мочой и желчью, создавая в них высокие концентрации. $T_{1/2}$ — 1 ч.

Нежелательные реакции. См. бензилпенициллин. Со стороны ЖКТ возможны боли, тошнота, рвота, диарея. У 5–10% пациентов может развиваться «ампициллиновая» сыпь неаллергической природы, имеющая макулопапулезный характер, не сопровождающаяся зудом и исчезающая без отмены препарата. Факторы риска развития сыпи: инфекционный мононуклеоз, цитомегалия, хронический лимфолейкоз, сопутствующий прием аллопуринола.

Показания к применению. Внебольничные инфекции нижних и верхних отделов дыхательных путей, менингит, бактериальный эндокардит (в сочетании с гентамицином или стрептомицином), сальмонеллез, инфекции желчевыводящих путей, лептоспироз.

В стоматологии применяется при невозможности приема амоксициллина внутрь.

Амоксициллин

Производное ампициллина с улучшенной фармакокинетикой (табл. 25.2). Наиболее часто применяемый в мировой практике пероральный антибиотик. По спектру активности близок ампициллину, лучше действует на пневмококк и *Helicobacter pylori*.

Таблица 25.2. Сравнительная характеристика ампициллина и амоксициллина

Показатели	Ампициллин	Амоксициллин
Активность против		
Пневмококка	++	+++
<i>H. pylori</i>	+	+++
Путь введения	Внутрь, внутримышечно, внутривенно	Внутрь
Всасывание в ЖКТ	40%	75–95%
Влияние пищи на биодоступность	↓ в 2 раза	Не влияет
Уровень в мокроте	Низкий, нестабильный	Высокий, стабильный
Нежелательные реакции	Диарея (часто)	Диарея (редко)

Фармакокинетика. При приеме внутрь всасывается быстрее и в 2–2,5 раза лучше, чем ампициллин. Биодоступность (до 95%) не зависит от пищи. Создает более высокие и более стабильные концентрации в крови и бронхолегочном секрете. Активно секретруется с желудочным соком и создает в нем высокую концентрацию. В нижних отделах ЖКТ концентрации препарата низкие (не применяется при кишечных инфекциях). Экскретируется с мочой. $T_{1/2}$ составляет 1–1,3 ч.

Нежелательные реакции. См. ампициллин. Диарея возникает значительно реже.

Показания к применению. См. ампициллин. Эрадикация *H. pylori*, клещевой боррелиоз, профилактика бактериального эндокардита и сибирской язвы. В стоматологии широко применяется при одонтогенных и пародонтальных инфекциях, верхнечелюстном одонтогенном синусите.

Карбоксипенициллины, уреидопенициллины

Главной особенностью карбоксипенициллинов долгое время была активность против *P. aeruginosa*. В настоящее время в связи с высоким уровнем вторичной резистентности синегнойной палочки эти препараты утратили свое значение. В стоматологической практике не используются.

Ингибиторозащищенные пенициллины

Основным механизмом резистентности бактерий к β -лактамам является выработка ими β -лактамаз, которые разрушают β -лактамное кольцо. Этот защитный механизм является одним из ведущих для грамположительных кокков, грамотрицательных бактерий (*E. coli*, *Klebsiella* spp.), анаэробов (*B. fragilis* и др.). Клавулановая кислота (клавуланат), сульбактам, тазобактам, авибактам ингибируют β -лактамазы. На их основе созданы комбинированные препараты, получившие название ингибиторозащищенных пенициллинов.

Амоксициллин + клавулановая кислота

Состоит из амоксициллина и клавуланата калия. Соотношение компонентов в препаратах для приема внутрь составляет 2:1, 4:1 и 8:1, для парентерального введения — 5:1.

Спектр активности. Действует на все микроорганизмы, чувствительные к амоксициллину, а также на грамотрицательную флору, которая продуцирует β -лактамазы (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *Klebsiella* spp. и др.) и практически все анаэробы, включая *B. fragilis*.

Фармакокинетика. Хорошо всасывается при приеме внутрь, пища практически не влияет на биодоступность. Хорошо распределяется в организме и создает высокие концентрации в тканях и секретах, включая легкие, среднее ухо, синусы. Выводятся почками. $T_{1/2}$ составляет 1,2 ч.

Нежелательные реакции. См. амоксициллин. За счет присутствия клавуланата возможно появление диспептических расстройств, повышение активности трансаминаз.

Показания к применению. См. амоксициллин. Кроме того, нозокомиальная пневмония, интраабдоминальные и тазовые инфекции, инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов, желчевыводящих и мочевыводящих путей, сепсис, периоперационная антибиотикопрофилактика.

В стоматологии используется при инфекциях челюстно-лицевой области и шеи (гнилостно-некротическая флегмона лица и шеи, флегмона глубоких клетчаточных пространств шеи), при осложнениях одонтогенных инфекций.

Ампициллин + сульбактам

Состоит из ампициллина и сульбактама в соотношении 2:1. Практически не отличается по антимикробному спектру от амоксициллина + клавулановой кислоты, имея аналогичные показания.

Тикарциллин + клавулановая кислота, пиперациллин + тазобактам

Имеют более широкий спектр активности по сравнению с амоксициллином + клавулановой кислотой и ампициллином + сульбактамом. Действуют на многие нозокомиальные штаммы энтеробактерий, активны в отношении анаэробов. Вводятся только внутривенно. Применяются при тяжелых нозокомиальных инфекциях.

Цефалоспорины

Достоинствами цефалоспоринов являются бактерицидное действие, низкая токсичность. В зависимости от спектра активности цефалоспорины разделяются на четыре поколения (табл. 25.3), а также на препараты для парентерального введения и перорального приема. Среди парентеральных цефалоспоринов выделяется подгруппа ингибиторозащищенных.

Нежелательные реакции. В целом цефалоспорины хорошо переносятся. Иногда могут наблюдаться *аллергические реакции* — крапивница, кореподобная сыпь, лихорадка и др. Риск их развития, особенно на цефалоспорины I поколения, повышен у пациентов с аллергией

Таблица 25.3. Классификация цефалоспоринов

Типы	Поколения			
	I	II	III	IV, V
Парентеральные	Цефазолин	Цефутоксим	Цефотаксим. Цефтриаксон. Цефтазидим. Цефоперазон	Цефепим. Цефтаролина фосамил
Ингибиторо- защищенные			Цефоперазон + сульбактам. Цефтазидим + авибактам	Цефтолозан + тазобактам
Пероральные	Цефалексин	Цефутоксим (Цефутоксима аксетил*). Цефаклор	Цефиксим. Цефтибутен. Цефдиторен	

Таблица 25.4. Сравнительный спектр активности цефалоспоринов

Возбудители	Клинически значимая активность			
	I	II	III	IV, V
<i>Streptococcus</i> spp.	++	++	+++	+++ +++
<i>S. pneumoniae</i>	+	+	+++	+++ +++
<i>Staphylococcus</i> spp. (PRSA)	+++	+++	++	+++ +++
<i>Staphylococcus</i> spp. (MRSA)	-	-	-	- +++
<i>H. influenzae</i>	-	++	+++	+++ +++
<i>M. catarrhalis</i>	-	++	+++	+++ +++
<i>E. coli</i>	+	++	+++	+++ +++
<i>P. mirabilis</i>	+	++	+++	+++ +++
<i>Klebsiella</i> spp.	-	+	+++	+++ +++
<i>Shigella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp.	-	+	+++	+++ +++
	-	+	+++	+++ +++

Окончание табл. 25.4

Возбудители	Клинически значимая активность			
	I	II	III	IV, V
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	—	—	++	++ —
Анаэробы	—	—	—	— —

* Активны цефтазидим, цефоперазон, цефепим.

на пенициллины. Перекрестная аллергия встречается в 5–10% случаев. При наличии в анамнезе аллергических реакций немедленного типа (крапивница, анафилактический шок и др.) на пенициллины цефалоспорины I поколения применять не следует. В сомнительных случаях можно начинать лечение с приема пробной дозы перорального препарата. Могут отмечаться лейкопения, повышение активности трансаминаз, симптомы со стороны ЖКТ (боли, тошнота, рвота, диарея).

Цефалоспорины I поколения

Обладают узким антимикробным спектром. Наибольшее клиническое значение имеет активность против стрептококков и стафилококков, за исключением MRSA и энтерококков.

Цефазолин

Основной цефалоспорин I поколения.

Спектр активности. Действует на стрептококки, стафилококки (включая PRSA). Устойчивы MRSA, энтерококки, большинство штаммов гемофилов и энтеробактерий.

Фармакокинетика. Вводится парентерально 2–3 раза в сутки. Плохо проникает через ГЭБ. Выводится в неизменном виде преимущественно с мочой (80%) и частично с желчью. $T_{1/2}$ составляет 2 ч.

Показания к применению. Стрептококковые и стафилококковые инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов; периоперационная антибиотикопрофилактика.

Цефалексин

Пероральный цефалоспорин. Биодоступность — 95%, $T_{1/2}$ — 1 ч. Применяется при тонзиллофарингите, инфекциях кожи, мягких тканей, костей, суставов.

Цефалоспорины II поколения

Цефуроксим, Цефуроксима аксетил*

Спектр активности. По действию на грамположительные кокки подобны цефазолину. Более активны против грамотрицательных бактерий: *E. coli*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и др.

Фармакокинетика. Хорошо распределяются в организме, проникая во многие органы и ткани, проходят через ГЭБ при воспалении оболочек мозга. Выводятся преимущественно с мочой. $T_{1/2}$ составляет 1,5 ч.

Цефуроксим (Цефуроксима аксетил*) представляет собой пролекарство, эфир цефуроксима для приема внутрь. В процессе всасывания гидролизуется с высвобождением цефуроксима. Биодоступность при приеме во время или сразу после еды выше (50–70%), чем натошак (37%).

Показания к применению. Средний отит; синусит; внебольничная пневмония; инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов, мочевыводящих путей; периоперационная антибиотикопрофилактика; ступенчатая терапия.

Цефалоспорины III поколения

Высокая активность против грамотрицательных энтеробактерий, включая многие нозокомиальные штаммы. Некоторые из препаратов (цефтазидим, цефоперазон) действуют на синегнойную палочку.

Цефалоспорины III поколения первоначально применялись только в условиях стационара для лечения тяжелых инфекций. При тяжелых и смешанных инфекциях их необходимо применять в сочетании с метронидазолом, иногда с ванкомицином.

Цефотаксим

Первый «базовый» цефалоспорин III поколения.

Спектр активности. Среди грамположительных кокков наиболее чувствительны стрептококки (в том числе многие пенициллинорезистентные пневмококки). Высокоактивен против гонококков, менингококков, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, многих грамотрицательных энтеробактерий (кишечная палочка, протей, клебсиеллы и др.). Активность против анаэробов низкая.

Фармакокинетика. Хорошо проходит через ГЭБ. Выводится почками. $T_{1/2}$ составляет 1 ч.

Показания к применению. Синусит; внебольничная и нозокомиальная пневмония; тяжелые инфекции мочевыводящих путей, кожи, мягких тканей, костей, суставов; кишечные инфекции (шигеллез, саль-

монеллез); интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами); менингит; сепсис.

Цефтриаксон

По спектру активности сходен с цефотаксимом. Применяется по тем же показаниям. Отличия от цефотаксима: значительно больший $T_{1/2}$ — 5–7 ч (самый длительный среди всех цефалоспоринов), поэтому может применяться 1 раз в сутки, двойной путь выведения — с мочой и желчью, поэтому не требуется коррекции дозы при почечной недостаточности.

Цефтазидим

Отличия от цефотаксима: высокая активность против *P. aeruginosa*; слабее действует на грамположительные кокки (стрептококки, стафилококки); более длительный $T_{1/2}$ — 2 ч.

Показания к применению. Нозокомиальные, включая синегнойную, инфекции.

Цефоперазон

Отличия от цефотаксима: действует на синегнойную палочку; выводится из организма с желчью и мочой (не требуется коррекции дозы при почечной недостаточности); хуже проникает через ГЭБ; $T_{1/2}$ — 2 ч; может вызывать гипопротромбинемию; обладает дисульфирамоподобным эффектом.

Показания к применению. См. цефотаксим (кроме менингита и гонореи).

Цефдиторен

Пероральный цефалоспорин III поколения. Среди всех пероральных цефалоспоринов имеет наиболее сбалансированный спектр активности в отношении возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей и инфекций кожи и мягких тканей. Имеет соответствующие показания к применению. Выпускается в виде пролекарства — цефдиторена пивоксила.

Таблица 25.5. Сравнительная характеристика цефотаксима, цефтриаксона, цефтазидима и цефоперазона

Показатели	Цефотаксим	Цефтриаксон	Цефтазидим	Цефоперазон
Спектр активности				
<i>S. aureus</i>	+++	+++	+	++
<i>S. pneumoniae</i>	+++	+++	+	++
<i>P. aeruginosa</i>	—	—	+++	++

Окончание табл. 25.5

Показатели	Цефотаксим	Цефтриаксон	Цефтазидим	Цефоперазон
Кратность введения (раз в сутки)	3–4	1–2	2–3	2–3
Прохождение через ГЭБ	++	++	++	+
Лечение менингита	Да	Да	Да	Нет
Дисульфирамоподобный эффект	Нет	Нет	Нет	Да
Гипопротромбинемия	Нет	Нет	Нет	Да

Цефалоспорины IV поколения

Представителем цефалоспоринов IV поколения является **цефепим**, обладает более высокой, чем препараты предыдущих поколений, устойчивостью к действию β -лактамаз, вырабатываемых нозокомиальными штаммами энтеробактерий. Активен в отношении *P. aeruginosa*.

Применяется при тяжелых, преимущественно нозокомиальных инфекциях.

Цефалоспорины V поколения

К цефалоспоринам V поколения относится **цефтаролина фосамил**. Главным отличием его от других цефалоспоринов и вообще всех β -лактамных антибиотиков является активность в отношении MRSA.

Применяется при тяжелой внебольничной пневмонии и осложненных формах инфекций кожи и мягких тканей.

Ингибиторозащищенные цефалоспорины

Главной особенностью ингибиторозащищенных цефалоспоринов (**цефоперазона + сульбактама**, **цефтазидима + авибактама** и **цефтолозона + тазобактама**) является активность в отношении анаэробной флоры, а также — особенно двух последних — в отношении *P. aeruginosa* и других грамотрицательных бактерий, устойчивых к другим препаратам. Применяются при тяжелых формах нозокомиальных инфекций.

Карбапенемы

Карбапенемы имеют структурное сходство с другими β -лактамами, но обладают более широким спектром активности, включающим многие штаммы грамотрицательных бактерий, устойчивые к цефалоспоринам

III–IV поколений, синегнойную палочку и анаэробы; характеризуются высокой устойчивостью к действию β -лактамаз расширенного спектра. К карбапенемам относятся имипенем, меропенем, эртапенем и дорипенем. Применяются при тяжелых внебольничных и нозокомиальных инфекциях, вызванных полирезистентными микроорганизмами и смешанной флорой, включая анаэробы.

Имипенем

Используется в комбинации с циластатином в соотношении 1:1. Циластатин является ингибитором почечного фермента дегидропептидазы I. В случае применения без циластатина имипенем разрушается этим ферментом и не создает терапевтические концентрации в моче.

Таблица 25.6. Карбапенемы в сравнении с цефалоспорины III–IV поколений

Спектр активности	Карбапенемы	Цефалоспорины
Грамотрицательные бактерии, продуцирующие БЛРС	+++	–
MRSA	–	–
Энтерококки	++*	–
Анаэробы	+++	+
Перекрестная резистентность с другими β -лактамами	Нет	Возможна
Монотерапия	Как правило	Не всегда**

БЛРС — β -лактамазы расширенного спектра.

* Только имипенем в отношении *E. faecalis*.

** Часто применяются в сочетании с метронидазолом и/или аминогликозидами.

Фармакокинетика. Хорошо распределяется в организме. Через ГЭБ проходит при воспалении оболочек мозга. Выводится почками. $T_{1/2}$ составляет 1 ч. Применяется внутривенно только капельно.

Нежелательные реакции. Иногда наблюдаются симптомы нейротоксичности (тремор, судороги), особенно у пожилых людей, при использовании высоких доз, быстром введении, у пациентов с тяжелыми заболеваниями ЦНС, почечной недостаточности.

Меропенем

Отличия от имипенема: более активен против грамотрицательной флоры; слабее действует на стафилококки и стрептококки, не обладает просудорожной активностью (может быть использован при менингите).

Дорипенем

По активности в отношении грамположительных микроорганизмов сопоставим с имипенемом, в отношении грамотрицательной флоры — с меропенемом. Более активен, чем имипенем и меропенем, в отношении *P. aeruginosa*. Не применяется у детей до 18 лет. Может вводиться внутривенно только в виде медленной инфузии.

Эртапенем

Имеет сопоставимую активность с имипенемом в отношении стафилококков, стрептококков (включая пневмококки), представителей семейства *Enterobacteriaceae*, анаэробов. Неактивен против энтерококков и неферментирующих микроорганизмов. За счет длительного $T_{1/2}$ может применяться 1 раз в сутки.

Тетрациклины

Основными представителями тетрациклинов являются природный антибиотик тетрациклин и полусинтетический препарат доксициклин. Общими свойствами являются бактериостатическое действие, широкий спектр активности и высокая частота развития НЛР.

Спектр активности. Тетрациклины имеют очень широкий *природный* спектр активности, но в настоящее время клиническое значение имеет активность в отношении хламидий, микоплазм, геликобактера, иерсиний, пропионобактерий, спирохет, риккетсий, возбудителей особо опасных инфекций (холеры, сибирской язвы, бруцеллеза, чумы, туляремии), тропической малярии. Многие штаммы *S. pneumoniae* и *H. influenzae* устойчивы к тетрациклинам.

Фармакокинетика. Доксициклин имеет высокую биодоступность — 90–100%, не зависящую от пищи. Тетрациклины создают высокие концентрации в дентине, эмали, жидкости в гингивальной бороздке. Плохо проходят через ГЭБ, в высокой степени проникают через плаценту и в грудное молоко. Экскреция тетрациклина осуществляется преимущественно через почки, доксициклина — через ЖКТ. $T_{1/2}$ тетрациклина — 8 ч, доксициклина — 15–24 ч.

Нежелательные реакции. Чаще при применении тетрациклина. Со стороны ЖКТ: глоссит с атрофией сосочков и почернением языка, стоматит, ксеростомия, эзофагит, боли в животе, тошнота, рвота, диарея. Нарушение образования костной и зубной ткани (замедление линейного роста костей, дисколорация зубов, дефекты эмали). При использовании тетрациклинов во 2-й половине беременности или у грудных детей могут быть изменения в молочных зубах. Если тетрациклины приме-

нялись в период формирования зубной эмали (в возрасте от 2 мес до 8 лет), то возможна дисколорация постоянных зубов и дефекты эмали. Аллергические реакции (сыпь, крапивница и др.), симптомы гепатотоксичности, нефротоксичности, фотосенсибилизация (чаще вызывает доксициклин), синдром псевдоопухоли мозга.

Лекарственные взаимодействия. Антациды, содержащие катионы Ca, Mg, Al, препараты железа снижают биодоступность тетрациклинов за счет образования нерастворимых комплексных соединений. Карбамазепин и барбитураты снижают концентрацию доксициклина в крови. Тетрациклины снижают эффект эстроген-содержащих оральных контрацептивов из-за нарушения гидролиза конъюгатов эстрогенов в кишечнике, происходящего при участии бактериальной флоры.

Показания к применению. Применение ограничено в связи с высоким уровнем резистентности и риском нежелательных реакций. Используются для лечения хламидиоза, риккетсиоза, угревой сыпи, диареи путешественников. В стоматологии используются при лечении актиномикоза, лимфаденита шейно-лицевой области, ассоциированного с болезнью кошачьей царапины. Смесь тетрациклина и лидокаина в виде сиропа может применяться для местного лечения афтозного стоматита, язвенно-некротического гингивита. Могут быть использованы в 1–2 дозах при периодонтите.

Противопоказания к применению. Возраст до 8 лет, беременность, кормление грудью, тяжелая патология печени, почечная недостаточность (тетрациклин).

Глицилциклины

В связи с распространением резистентности к тетрациклинам путем модификации структуры миноциклина было разработано новое поколение тетрациклинов — глицилциклины, единственным представителем которых на сегодняшний день является **тигециклин**.

Спектр активности. Препарат обладает бактериостатическим действием, обусловленным подавлением синтеза белка в микробной клетке. Благодаря специфическому и более прочному механизму связывания с бактериальной рибосомой тигециклин способен преодолевать два основных механизма резистентности микроорганизмов к тетрациклинам — модификацию мишени и активное выведение из клетки (эффлюкс). Тигециклин обладает широким спектром активности, охватывающим многие грамположительные, грамотрицательные и анаэробные микроорганизмы.

Фармакокинетика. Тигециклин применяется только внутривенно. Хорошо распределяется в организме и характеризуется длительным $T_{1/2}$ — 37–67 ч.

Нежелательные реакции. Поскольку тигециклин имеет структурное сходство с тетрациклинами, он способен вызывать нежелательные реакции, сходные с таковыми у тетрациклинов.

Лекарственные взаимодействия. Тигециклин может снижать клиренс варфарина и повышать его концентрацию в крови. Тигециклин способен увеличивать протромбиновое время/МНО и АЧТВ, поэтому при его применении одновременно с антикоагулянтами необходимо мониторировать показатели коагулограммы.

При применении одновременно с оральными контрацептивами тигециклин может снижать их эффективность.

Показания к применению. Внебольничная пневмония, осложненные инфекции кожи и мягких тканей, осложненные интраабдоминальные инфекции.

Противопоказания к применению. Возраст до 8 лет, беременность, кормление грудью, тяжелая патология печени.

Макролиды

Основой структуры данной группы АМП является макроциклическое кольцо. В зависимости от числа атомов углерода в кольце они подразделяются на 14-членные (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин), 15-членные (азитромицин) и 16-членные (мидекамицин, спирамицин, джозамицин).

Общие свойства. Обладают бактериостатическим эффектом, умеренным иммуномодулирующим, противовоспалительным и прокинетическим эффектами.

Спектр активности включает грамположительные кокки (стрептококки, стафилококки, кроме MRSA), некоторые анаэробы (*Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus* spp.), внутриклеточные микробы (хламидии, микоплазмы, легионеллы, кампилобактеры), спирохеты, дифтерийную палочку, возбудитель коклюша. Азитромицин более активен в отношении *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, кларитромицин — в отношении *H. pylori*. Возможна перекрестная резистентность к эритромицину и кларитромицину. Кокковая флора, устойчивая к 14- и 15-членным макролидам, может сохранять чувствительность к 16-членным (спирамицин, мидекамицин).

Фармакокинетика. Всасывание в ЖКТ зависит от препарата, его лекарственной формы и приема пищи. Биодоступность эритромицина,

азитромицина, мидекамицина снижается в присутствии пищи. Концентрации макролидов в тканях значительно выше, чем в сыворотке крови, наблюдаются высокие внутриклеточные концентрации. Макролиды проникают через плаценту и в грудное молоко. Метаболизируются в печени, выводятся преимущественно через ЖКТ.

Нежелательные реакции. Хорошо переносятся. Возможны диспептические расстройства, гепатотоксичность (чаще при использовании эритромицина, реже при применении спирамицина и джозамицина). Редко аллергические реакции (сыпь, крапивница), удлинение интервала $Q-T$. Кларитромицин может изменять вкусовые ощущения.

Лекарственные взаимодействия. Макролиды (в большей степени эритромицин и кларитромицин) ингибируют метаболизм не прямых антикоагулянтов, теофиллина, карбамазепина, циклоспорина и др. Нельзя сочетать макролиды с цизапридом в связи с опасностью развития тяжелых сердечных аритмий. Рифампицин усиливает метаболизм макролидов.

Показания к применению. Инфекции дыхательных путей, особенно вызванные атипичными возбудителями (микоплазмы, хламидии, легионеллы), эрадикация *H. pylori* (кларитромицин), урогенитальный хламидоз, угревая сыпь. У беременных могут применяться эритромицин, спирамицин. При инфекциях челюстно-лицевой области и шеи макролиды назначаются при аллергии к β -лактамам, могут служить альтернативой тетрациклину и клиндамицину при нетяжелых формах инфекций кожи. Кларитромицин и спирамицин в комбинации с метронидазолом эффективны и безопасны при одонтогенных инфекциях. При лечении периодонтита спирамицин превосходил по эффективности эритромицин и тетрациклин, особенно при сочетании с метронидазолом.

Эритромицин

Клиническое значение имеет активность в отношении грамположительных кокков, хламидий, микоплазм, легионелл, кампилобактеров. В последние годы отмечено появление устойчивых к эритромицину пневмококка и пиогенного стрептококка. Биодоступность — от 30 до 65%, снижается в присутствии пищи. $T_{1/2}$ — 1,6–2,5 ч. Часто вызывает диспептические расстройства.

Кларитромицин

Большая устойчивость в ЖКТ, более высокая биодоступность (55%), не зависящая от приема пищи. $T_{1/2}$ — 3–7 ч. Высокая активность в отношении *H. pylori*.

Азитромицин

Лучше действует на грамотрицательную флору — особенно *H. influenzae*. Устойчив в кислой среде, создает более высокие концентрации в тканях. Биодоступность — 40%, мало зависит от пищи, длительный $T_{1/2}$ (55 ч). Возможно проведение коротких курсов терапии (1–3 дня), вызывает меньше НЛР и лекарственных взаимодействий. В настоящее время накоплены данные, подтверждающие потенциальную кардиотоксичность.

Спирамицин

Устойчив в кислой среде, биодоступность не зависит от пищи, высокие и стабильные концентрации в тканях; длительный $T_{1/2}$; вызывает меньше НЛР, нет лекарственных взаимодействий. Содержится в высоких концентрациях в слюне, проникает глубоко в десну и альвеолярные отростки.

Линкозамиды

Линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) обладают бактериостатическим эффектом, обусловленным ингибированием синтеза белка рибосомами микробной клетки.

Спектр активности — грамположительные кокки (стафилококки), пептострептококки, фузобактерии, актиномицеты, грамотрицательные анаэробы, пигментобразующие анаэробы и др.), а также *B. fragilis*. Активность клиндамицина значительно выше, чем линкомицина.

Биодоступность клиндамицина существенно выше (90%) и не зависит от приема пищи. Высокие концентрации достигаются в костной ткани. Метаболизируются в печени. $T_{1/2}$ — 2,5–3 ч, в 2 раза короче, чем линкомицина, не изменяется при почечной недостаточности.

Нежелательные реакции. Наиболее часто наблюдаются боли в животе, диарея, тошнота, рвота, глоссит. Псевдомембранозный колит является основной причиной ограничения применения линкозамидов. При подозрении на псевдомембранозный колит (жидкий стул с примесью крови) необходимы отмена препарата, проведение ректороманоскопии, коррекция водно-электролитного баланса, назначение антибиотиков, активных против *C. difficile* (метронидазол или ванкомицин).

Лекарственные взаимодействия. Могут усилить нервно-мышечную блокаду в сочетании с ингаляционными наркотическими средствами или миорелаксантами (для устранения используются антихолинэстеразные ЛС, кальция хлорид). Угнетение дыхания возможно при сочетании с опиоидными анальгетиками. Абсорбирующие антидиарейные препараты (аттапульгит) снижают всасывание линкозамидов в ЖКТ,

поэтому необходимы 3–4-часовые интервалы между приемами препаратов. Не сочетать с хлорамфениколом или макролидами ввиду их антагонизма.

Показания к применению. Применяются при стрептококковом тонзиллофарингите при аллергии на пенициллины. Аспирационная пневмония, инфекции мягких тканей, костей и суставов, интраабдоминальные инфекции, инфекции малого таза. Местно — при бактериальном вагинозе и угревой сыпи. В стоматологии линкозамиды чаще применяются у пациентов с аллергией на β -лактамы. Клиндамицин может применяться для профилактики эндокардита при манипуляциях в полости рта как альтернатива амоксициллину.

Нитроимидазолы

К производным нитроимидазола относятся метронидазол, тинидазол, орнидазол, ниморазол и секнидазол. В основном отличаются по длительности $T_{1/2}$, поэтому имеют различные режимы дозирования.

Метронидазол

Рассматривается как основной антианаэробный препарат. Резистентность анаэробной флоры отмечается очень редко.

Спектр активности. Действует на спорообразующие (кlostридии, включая *C. difficile*) и неспорообразующие анаэробы. Несколько менее чувствительны анаэробные кокки — пептострептококки, пептококк, поэтому при одонтогенной инфекции метронидазол лучше сочетать с β -лактамами. Активен в отношении простейших (трихомонады, лямблии, амебы и др.) и *H. pylori*.

Фармакокинетика. Биодоступность при приеме внутрь составляет 80% и практически не зависит от пищи. Хорошо распределяется в организме, терапевтические уровни определяются в слизистых оболочках, плевральном экссудате, полостях абсцессов, головном мозге. Активно секретировается со слюной. Метаболизируется в печени, выводится с мочой и стулом. $T_{1/2}$ — 6–8 ч, не изменяется при почечной недостаточности.

Нежелательные реакции. Со стороны ЖКТ: глоссит, стоматит, металлический привкус, ксеростомия, тошнота, анорексия. Нейротоксичность: нарушение координации движений, раздражительность, бессонница, тремор, судороги. Иногда транзиторная нейтропения, тромбоцитопения. Дисульфирамоподобный эффект. Вызывает тератогенный эффект, не должен применяться в I триместре беременности.

Лекарственные взаимодействия. Метронидазол ингибирует метаболизм не прямых антикоагулянтов. Снижение концентрации метронидазола в крови с ослаблением эффекта отмечается при одновременном применении фенобарбитала, фенитоина или рифампицина.

Показания к применению. Анаэробные инфекции; инфекции кожи, мягких тканей, костей; абсцессы мозга; эрадикация *H. pylori* (в сочетании с антисекреторными препаратами, амоксициллином или кларитромицином), протозойные инфекции (трихомониаз, лямблиоз, амебиаз); псевдомембранозный колит; периоперационная антибиотикопрофилактика в абдоминальной хирургии и гинекологии. В стоматологии метронидазол в сочетании с β -лактамами применяется при одонтогенной инфекции (пульпит, периодонтит). Препарат выбора для лечения язвенного гингивита.

Тинидазол, орнидазол

По спектру активности, характеру нежелательных реакций и показаниям сходны с метронидазолом. Имеют более длительный $T_{1/2}$ (12–14 ч). У орнидазола отсутствует дисульфирамоподобный эффект.

Ниморазол

По сравнению с метронидазолом более активен в отношении простейших. Обладает более коротким $T_{1/2}$ (3 ч), который пролонгируется за счет активных метаболитов. Применяется только внутрь. Может использоваться при язвенно-некротическом гингивите.

Секнидазол

По сравнению с метронидазолом обладает более длительным $T_{1/2}$ (25 ч). Применяется только внутрь.

Сульфаниламиды и ко-тримоксазол

Сульфаниламиды (СА) являются старейшим классом АМП, но за последние годы утратили свое значение в клинической практике, так как значительно уступают по активности современным антибиотикам и обладают высокой токсичностью. В стоматологической практике не используются.

Механизм действия. СА обладают бактериостатическим эффектом. Структурно сходны с парааминобензойной кислотой (ПАБК), поэтому конкурентно ингибируют бактериальный фермент, отвечающий за синтез предшественника фолиевой кислоты, необходимой для жизнедеятельности бактерий. В средах, где имеется много ПАБК (гной), активность СА значительно снижается.

Спектр активности. Первоначально были чувствительны многие грамположительные и грамотрицательные бактерии, но в настоящее время они обладают высоким уровнем резистентности. Сохраняют активность в отношении нокардий, токсоплазм, пневмоцист, малярийных плазмодиев.

Фармакокинетика. СА (кроме неабсорбируемых) хорошо всасываются в ЖКТ, особенно при приеме натощак в измельченном виде. Наибольшие концентрации в сыворотке крови создают препараты короткой и средней продолжительности действия. СА проникают через плаценту, в грудное молоко. Метаболизируются в печени, выводятся преимущественно с мочой. Накапливаются при почечной недостаточности.

Нежелательные реакции развиваются часто. Возможны тяжелые аллергические реакции в виде синдромов Стивенса—Джонсона и Лайелла; гематотоксические (агранулоцитоз, тромбоцитопения, и др.); гепатотоксические (гепатит) и нейротоксические реакции и др.

Лекарственные взаимодействия. Повышают концентрацию в крови непрямых антикоагулянтов, противосудорожных, пероральных сахароснижающих средств. При одновременном назначении с пенициллинами эффект последних снижается.

Показания к применению: токсоплазмоз, пневмоцистная пневмония, нокардиоз.

Противопоказания к применению. Не должны назначаться при почечной недостаточности, тяжелых нарушениях функции печени и анемии, детям до 2 мес, беременным.

Ко-тримоксазол^а

В состав препарата входят сульфаметоксазол и триметоприм в соотношении 5:1. Триметоприм блокирует процессы метаболизма фолиевой кислоты (нарушает образование тетрагидрофолиевой кислоты), дополняя эффект сульфаметоксазола. Именно поэтому Ко-тримоксазол^а оказывает бактерицидное действие.

Применяется при инфекции мочевыводящих путей; шигеллезе (в регионах с низким уровнем резистентности возбудителей); стафилококковых инфекциях, включая вызванные MRSA (препарат резерва); инфекциях, вызванных *S. maltophilia*, *B. ceracia* и др. (см. сульфаниламиды). В стоматологической практике используется редко (синуситы и сиаладениты).

Гликопептиды

Группа гликопептидов включает ванкомицин, тейкопланин, телаванцин и далбаванцин.

Ванкомицин

Спектр активности. Грамположительные аэробные и анаэробные микроорганизмы: стафилококки (MRSA, MRSE), стрептококки, энтерококки, клостридии (включая *C. difficile*).

Ванкомицин вводится внутривенно капельно или внутрь (при псевдомембранозном колите). $T_{1/2}$ — 6–8 ч. Возможны обратимая нефротоксичность, головокружение, головная боль, снижение слуха, вестибулярные нарушения. При быстром внутривенном введении ванкомицина развиваются реакция в виде покраснения лица и верхней части туловища (синдром «красного человека»), кожный зуд, боли за грудиной, тахикардия, артериальная гипертензия. Причиной является высвобождение гистамина при быстром введении ванкомицина. В месте введения возможны флебиты, боль, жжение.

Лекарственные взаимодействия. При одновременном применении с местными анестетиками увеличивается частота гистаминовых реакций. Риск нефро- и ототоксичности возрастает при сочетании с аминогликозидами и фуросемидом.

Показания к применению. Инфекции, вызванные MRSA, энтерококками, резистентными к ампициллину и аминогликозидам. Тяжелые инфекции челюстно-лицевой области и шеи, остеомиелит.

Тейкопланин

По сравнению с ванкомицином в 2–4 раза более активен против MRSA и энтерококков, действует на некоторые ванкомицинорезистентные штаммы *E. faecium*. За счет большей липофильности лучше проникает в ткани и фагоцитарные клетки, имеет значительно более длительный $T_{1/2}$ (40–70 ч), позволяющий применять препарат каждые 24–48 ч. Реже вызывает нежелательные реакции, свойственные ванкомицину, может вводиться внутривенно струйно и внутримышечно (при внутримышечном введении не вызывает болезненности и развития некрозов).

Телаванцин

Полусинтетический липогликопептид нового поколения, полученный в результате модификации структуры ванкомицина. Характеризуется более высокой антимикробной активностью по сравнению с ванкомицином и тейкопланином. Обладает постантибиотическим эффектом в отношении большинства грамположительных кокков, длительность которого составляет 4–6 ч. Действует на внутриклеточно расположенные бактерии и микробные биопленки.

Показания к применению. Осложненные инфекции кожи и мягких тканей; нозокомиальная пневмония (включая ассоциированную с ИВЛ).

Далбаванцин

По спектру активности сходен с телаванцином. Отличительная особенность препарата — способность к выраженной кумуляции в организме, что дает возможность назначать его либо однократно, либо в двух дозах с интервалом в 1 нед. Это, в свою очередь, обеспечивает отсутствие необходимости установления внутривенных катетеров и мониторинга концентрации препарата в крови. Применяется при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей.

Липопептиды

Представителем группы липопептидов является даптомицин. Механизм антимикробного действия обусловлен нарушением мембранного потенциала клетки с последующим ингибированием синтеза ДНК, РНК и белка.

Спектр активности включает грамположительные аэробные и анаэробные микроорганизмы: стафилококки (MRSA, MRSE, штаммы с промежуточной устойчивостью к ванкомицину), стрептококки, энтерококки, клостридии (включая *C. difficile*), неспорообразующие анаэробы, коринебактерии.

Фармакокинетика. Даптомицин вводится только внутривенно. $T_{1/2}$ — 7–11 ч, при почечной недостаточности может возрасти до 28 ч. Очень незначительно метаболизируется в печени. Экскретируется в основном почками (78%), главным образом в активной форме.

Лекарственные взаимодействия. Не следует сочетать со статинами ввиду риска развития рабдомиолиза.

Показания к применению. Инфекции кожи и мягких тканей, вызванные грамположительной флорой; правосторонний эндокардит, вызванный *S. aureus*.

Оксазолидиноны

К оксазолидинонам относятся линезолид и тедизолид. Механизм их антимикробного действия обусловлен ингибированием синтеза белка в микробной клетке за счет связывания с 50S-субъединицей бактериальной рибосомы.

Спектр активности линезолида включает грамположительные аэробные и анаэробные микроорганизмы: стафилококки (MRSA, MRSE, штаммы с промежуточной устойчивостью к ванкомицину),

стрептококки, энтерококки, клостридии (включая *C. difficile*), неспорообразующие анаэробы, коринебактерии, листерии. Проявляет активность против *M. tuberculosis*. Умеренно активен против грамотрицательных кокков (*M. catarrhalis* и *N. gonorrhoeae*) и грамотрицательных палочек (*H. influenzae*, *Legionella* spp., *B. pertussis*, *F. meningosepticum*, *P. multocida*).

Фармакокинетика. Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность около 100%, не зависит от приема пищи. $T_{1/2}$ — 4,5–5,5 ч, существенно не изменяется при нарушении функции печени и почек.

Лекарственные взаимодействия. Линезолид является слабым ингибитором моноаминоксидазы, поэтому может усиливать прессорный эффект некоторых симпатомиметиков (допамина, псевдоэфедрина). При сочетании с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина возникает риск развития серотонинового синдрома.

Показания к применению. Стафилококковые и пневмококковые инфекции (внебольничная и нозокомиальная пневмония, инфекции кожи и мягких тканей); энтерококковые инфекции, вызванные ванкомицинорезистентными штаммами; туберкулез, вызванный штаммами с поли- и экстремальной резистентностью. При инфекции, вызванной грамотрицательными микроорганизмами, необходимо дополнительное назначение антибиотиков с соответствующей активностью.

Противопоказаниями являются беременность и кормление грудью.

Тедизолид отличается от линезолида большей активностью в отношении стафилококков, улучшенным фармакокинетическим профилем и меньшим потенциалом развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ и крови.

Хинолоны и фторхинолоны

Синтетические АМП, обладающие бактерицидными свойствами вследствие нарушения репликации ДНК.

Хинолоны разделяются на четыре поколения (табл. 25.7). Первое поколение (нефторированные хинолоны) имеет узкий спектр активности, включающий ограниченное число грамотрицательных бактерий, характеризуется низкими концентрациями в крови и тканях. Последующие поколения представлены фторированными хинолонами (фторхинолоны). Препараты II поколения действуют на значительно большее количество грамотрицательных микроорганизмов, стафилококки. Препараты III поколения высокоактивны против грамотрицательных бактерий, лучше действуют на пневмококки и внутриклеточные возбудители, а IV поколения — в дополнение к этому на анаэробы.

Таблица 25.7. Классификация хинолонов

I поколение (нефторированные хинолоны)	II поколение — «грамотрицательные»	III поколение — «респираторные»	IV поколение — «респираторно-анаэробные»
Налидиксовая кислота. Оксолиновая кислота. Пипемидовая кислота	Ципрофлоксацин. Норфлоксацин. Офлоксацин. Пефлоксацин. Ломефлоксацин	Левифлоксацин	Моксифлоксацин. Гемифлоксацин. Гатифлоксацин

Хинолоны I поколения ранее применялись при инфекциях мочевыводящих путей. В настоящее время вместо них используются фторхинолоны.

Фторхинолоны

Спектр активности: грамположительные кокки (кроме MRSA), грамотрицательные энтеробактерии (кишечная палочка, сальмонеллы, шигеллы, протей), синегнойная палочка (ципрофлоксацин, левофлоксацин), внутриклеточные микроорганизмы (кампилобактеры, легионеллы, хламидии, микоплазмы — левофлоксацин, моксифлоксацин); анаэробы (моксифлоксацин), микобактерии туберкулеза (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин).

Фармакокинетика: высокая биодоступность при приеме внутрь; хорошо проникают в различные органы и ткани, создавая высокие внутриклеточные концентрации; длительный $T_{1/2}$, что дает возможность назначать их 1–2 раза в сутки.

Нежелательные реакции. Диспептические реакции. Редко: удлинение интервала Q–T, фотосенсибилизация (ломефлоксацин, спарфлоксацин), тендиниты, артропатии. Противопоказаны беременным и кормящим женщинам в связи с торможением у плода развития хрящевой ткани. Фторхинолоны запрещены для применения у детей.

Лекарственные взаимодействия. Нарушение всасывания фторхинолонов в ЖКТ при одновременном применении вызывают антациды, содержащие Ca, Mg, Al (на 80–90%); цитопротекторы (сукральфат); препараты, содержащие железо и цинк. Ципрофлоксацин, норфлоксацин и пефлоксацин тормозят метаболизм теофиллина, кофеина и не-прямых антикоагулянтов. Риск разрыва сухожилий при сочетании с глюкокортикоидами.

Показания к применению. Обострение хронического бронхита; пневмония; инфекции мочевыводящих путей, кожи, мягких тканей, костей, суставов; интраабдоминальные, тазовые и кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез, холера); сепсис; гонорея; сибирская язва. В стоматологии применение фторхинолонов ограничено. Чаще используется ципрофлоксацин (реже офлоксацин). В качестве альтернативного препарата может применяться при челюстном остеомиелите синегнойной этиологии, абсцессах, флегмонах, лимфаденитах и др.

Ципрофлоксацин является «золотым стандартом» фторхинолонов. Биодоступность. Частично метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ — 4–6 ч.

Офлоксацин по сравнению с ципрофлоксацином более активен против хламидий, но слабее действует на синегнойную палочку. Имеет высокую биодоступность — 95–100%. $T_{1/2}$ — 5–7 ч.

Пефлоксацин по активности несколько уступает ципрофлоксацину и офлоксацину. Биодоступность около 100%. Лучше других фторхинолонов проникает через ГЭБ. $T_{1/2}$ — 9–13 ч.

Норфлоксацин применяется только внутрь, в основном при инфекциях мочевыводящих путей.

Для хинолонов III поколения характерна более высокая, чем у хинолонов II поколения, активность против пневмококков (включая пенициллинорезистентные) и внутриклеточных патогенов (хламидий, микоплазм) — наиболее частых возбудителей инфекций дыхательных путей. Именно поэтому их иногда называют «респираторными хинолонами».

Левофлоксацин — основной представитель хинолонов III поколения, являющийся левовращающим изомером офлоксацина. Имеет высокую биодоступность — около 100%. $T_{1/2}$ — 6–8 ч. Применяется при остром синусите, обострении хронического бронхита, внебольничной и нозокомиальной пневмонии, инфекциях мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей.

Отличительной особенностью хинолона IV поколения **моксифлоксацина** является высокая активность против непорообразующих анаэробов, включая *B. fragilis*. По действию на респираторные патогены он превосходит хинолоны предыдущих поколений. Биодоступность при приеме внутрь — 90%, $T_{1/2}$ — 12–13 ч. Показания к применению такие же, как у левофлоксацина.

Аминогликозиды

Аминогликозиды обладают бактерицидным действием, которое обусловлено нарушением синтеза белка рибосомами. Антимикроб-

Таблица 25.8. Классификация аминогликозидов

Поколение I	Поколение II	Поколение III
Стрептомицин. Неомицин. Канамицин	Гентамицин. Тобрамицин. Нетилмицин	Амикацин

ный эффект зависит от максимальной концентрации в крови. Аминогликозиды токсичны, но аллергические реакции наблюдаются редко. Выраженный синергизм действия проявляется в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных аэробов при совместном применении с пенициллинами и цефалоспоридами.

Главное клиническое значение заключается в активности против аэробных грамотрицательных бактерий, вызывающих нозокомиальные инфекции (амикацин), микобактерий туберкулеза (стрептомицин, канамицин). Применяются для профилактики и терапии инфекционного эндокардита, для профилактики в колоректальной хирургии. Выделяют три поколения аминогликозидов (табл. 25.8).

Спектр активности. Клиническое значение имеет высокая чувствительность к аминогликозидам II–III поколений *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, протей, клебсиеллы, энтеробактеры и др.), *P. aeruginosa* и некоторых других неферментирующих бактерий. Стрептомицин, канамицин и амикацин активны в отношении микобактерий туберкулеза. Из грамположительных кокков наиболее чувствительны стафилококки, включая PRSA. Стрептококки и энтерококки умеренно чувствительны. В отношении пневмококков, анаэробов и атипичных микроорганизмов аминогликозиды неактивны.

Фармакокинетика. Практически не всасываются в ЖКТ, поэтому вводятся парентерально. По сравнению с β -лактамами аминогликозиды хуже проходят через различные тканевые барьеры (в том числе ГЭБ). Наибольшие концентрации отмечены в почках и моче. Аминогликозиды не метаболизируются, выводятся почками в неизменном виде. $T_{1/2}$ при нормальной функции почек составляет 2–3,5 ч, при почечной недостаточности может возрастать в несколько раз.

Нежелательные реакции. Наиболее характерными являются ототоксичность (вестибуло- и/или кохлеатоксичность), нефротоксичность и развитие нервно-мышечной блокады. Частота нефротоксических реакций у больных, получавших аминогликозиды более 7 дней, достигает 26%, возможно развитие почечной недостаточности. Наиболее тяжелым

проявлением нервно-мышечной блокады является паралич дыхательной мускулатуры. Нейротоксичность проявляется в виде сонливости, парестезии, тремора, судорог. Стрептомицин может вызывать чувства жжения, онемения или парестезии в области лица и полости рта.

Профилактика нежелательных реакций заключается в назначении аминогликозидов строго по показаниям; в дозах, не превышающих максимальные суточные, с соблюдением максимальных сроков продолжительности курса — 7–10 дней; назначением одновременно только одного аминогликозида; при повторном курсе не ранее чем через 4–6 нед. Нельзя назначать аминогликозиды пациентам с миастенией, ботулизмом. Следует контролировать функцию почек (определение креатинина сыворотки крови с расчетом клубочковой фильтрации) до назначения аминогликозида и затем каждые 2–3 дня, слух и функцию вестибулярного аппарата.

Принципы дозирования аминогликозидов. Расчет дозы проводится с учетом массы тела и возраста пациента, функции почек и локализации инфекции. Современный режим дозирования предполагает однократное введение всей суточной дозы (лучше внутривенно капельно), которое по сравнению с 2–3-кратным введением не снижает эффективность и безопасность терапии.

Так как аминогликозиды не распределяются в жировой ткани, их дозы, рассчитанные на идеальную массу, при ожирении следует уменьшать на 25%, при дефиците массы увеличивать на 25%.

При снижении клубочковой фильтрации необходимо уменьшить суточную дозу путем либо *снижения разовой дозы* препарата, либо *увеличения интервалов между введениями*.

Показания к применению. Инфекции, вызванные грамотрицательной флорой (аминогликозиды II–III поколений); энтерококковые инфекции (гентамицин или стрептомицин в сочетании с пенициллином или ампициллином); туберкулез (стрептомицин, амикацин, канамицин — обязательно в сочетании с другими противотуберкулезными ЛС); особо опасные инфекции.

Неомицин и гентамицин входят в состав мазей, глазных и ушных капель. При таком применении также возможно токсическое резорбтивное действие.

В стоматологической практике аминогликозиды используются только при тяжелой грамотрицательной госпитальной инфекции (амикацин), для профилактики эндокардита при максимальном режиме (гентамицин) в сочетании с ампициллином или ванкомицином.

Стрептомицин — первый введенный в клиническую практику аминогликозид. В настоящее время используется ограниченно только при

туберкулезе, бактериальном эндокардите (в сочетании с пенициллином или ампициллином), зоонозных инфекциях.

Неомицин — наиболее токсичный из аминогликозидов. Применяется только местно.

Канамицин — устаревший препарат, обладающий высокой ото- и нефротоксичностью. Сохраняет свое значение при туберкулезе как препарат резерва.

Гентамицин является основным аминогликозидом II поколения. Применяется при нозокомиальной пневмонии, инфекциях мочевыводящих путей, интраабдоминальных и тазовых инфекциях (в сочетании с антианаэробными препаратами), бактериальном эндокардите (в сочетании с пенициллином или ампициллином), сепсисе. Следует учитывать высокий уровень вторичной устойчивости многих микроорганизмов, особенно возбудителей нозокомиальных инфекций, к гентамицину.

Амикацин активен против многих штаммов грамположительных бактерий, *P. aeruginosa*, устойчивых к аминогликозидам II поколения, туберкулезных микобактерий (противотуберкулезный препарат группы резерва). Применяется при полирезистентных грамотрицательных инфекциях.

Аминогликозиды дозируются на килограмм массы: стрептомицин, канамицин, амикацин — 15–20 мг/кг в сутки в 1–2 введения; гентамицин, тобрамицин — 3–5 мг/кг в сутки в 1–2 введения; нетилмицин — 4–6,5 мг/кг в сутки.

Хлорамфеникол

Клиническое применение в настоящее время ограничено в связи с риском серьезных нежелательных реакций, в первую очередь со стороны крови. Обладает бактериостатическим действием, которое связано с нарушением синтеза белка рибосомами.

Изначально обладал широким спектром активности, однако сейчас многие микроорганизмы устойчивы. Сохраняет активность в отношении анаэробной флоры (в том числе *B. fragilis*). Используется для лечения менингита, абсцесса мозга, интраабдоминальной инфекции, инфекции малого таза. В стоматологии хлорамфеникол используется редко.

Хорошо всасывается в ЖКТ, пища не влияет на биодоступность. Хорошо проникает через ГЭБ, плаценту, в грудное молоко. Метаболизируется в печени. При почечной недостаточности коррекции дозы не требуется. $T_{1/2}$ у взрослых составляет 1,5–3,5 ч, у детей до 6,5 ч.

Нежелательные реакции. Гематологические:

а) обратимые (дозозависимые): ретикулоцитопения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения;

б) необратимые — апластическая анемия.

У новорожденных наблюдается «серый синдром» (рвота, дыхательные расстройства, цианоз, коллапс, гипотермия, ацидоз). Возможно развитие глоссита и стоматита.

Особенности выбора антибиотиков при инфекциях полости рта, челюстно-лицевой области и шеи

Выбор антибиотиков при стоматологических инфекциях зависит от их локализации (полость рта, мягкие ткани и др.), отношения к анатомическим структурам (периодонт, десна, слизистая и др.), этапа развития (при одонтогенных инфекциях), тяжести течения.

Одонтогенные инфекции (инфекции полости рта) в зависимости от анатомических структур подразделяются на истинно *одонтогенные*, связанные с поражением тканей зуба (кариес, пульпит); пародонтальные, связанные с поражением периодонта (периодонтит) и десны (гингивит, перикоронит), окружающих тканей (надкостницы, костной, мягких тканей лица и шеи, верхнечелюстного синуса, лимфоузлов); *неодонтогенного* происхождения, связанные с поражением слизистых оболочек (стоматит) и воспалением больших слюнных желез.

Данные виды инфекции могут быть причиной серьезных жизнеугрожающих осложнений со стороны головного мозга, средостения и других локализаций, а также диссеминированных гематогенным путем поражений клапанного аппарата сердца и сепсиса.

Гнойная инфекция лица и шеи неодонтогенного происхождения включает фолликулит, фурункул, карбункул, гематогенный остеомиелит челюстей и др. В челюстно-лицевой области также могут быть проявления специфических инфекций (актиномикоз, туберкулез, сифилис, ВИЧ).

Инфекции, связанные с полостью рта, ассоциируются с постоянно присутствующей здесь микрофлорой. Так как достаточно сложно выделить специфического возбудителя определенной одонтогенной инфекции, в подавляющем большинстве случаев проводится эмпирическая антибактериальная терапия, направленная на наиболее вероятных возбудителей инфекции и с учетом наиболее вероятной их чувствительности к АМП.

В амбулаторной практике лечение нетяжелых локализованных инфекций *одонтогенного происхождения* часто ограничивается стандартными стоматологическими манипуляциями.

Системная антибактериальная терапия проводится только при распространении процесса под надкостницу, в кости челюстей, мягкие ткани лица и шеи, а также при развитии системной реакции (лихорадка, интоксикация, лимфаденит). Как правило, АМП назнача-

ются внутрь. При локализации инфекции в челюстно-лицевой области и шеи решающим является хирургическое пособие. С учетом возможных возбудителей предпочтение отдается β -лактамам (амоксциллин, амоксициллин + клавулановая кислота) и антианаэробным (метронидазол, линкозамиды) препаратам.

При лечении больных с нейтропенией, иммунодефицитными состояниями, нозокомиальными инфекциями, применяются АМП с расширенным спектром активности: II–IV поколений, фторхинолоны, карбапенемы, гликопептиды.

Пульпит

Основными возбудителями являются зеленящие стрептококки (*S. mutans*, *S. milleri*). По мере развития инфекции выделяется анаэробная флора *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp. и др.

Как правило, пациенты не нуждаются в приеме АМП. При необходимости назначается *препараты выбора*: феноксиметилпенициллин 0,5 г каждые 6 ч внутрь.

Альтернативные препараты: амоксициллин + клавулановая кислота, клиндамицин, метронидазол, макролиды.

Длительность терапии зависит от тяжести течения, но должна составлять не менее 5 дней.

Пародонтальные инфекции

При пародонтальных инфекциях наиболее часто выделяют пять возбудителей: *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *E. corrodens*, *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans*.

Периодонтит

Возбудителями периодонтита у взрослых являются грамотрицательные анаэробы и спирохеты. *Лечение* обычно ограничивается стоматологической манипуляцией. В ювенильном возрасте наблюдается быстрое развитие процесса с вовлечением костной ткани.

Препараты выбора: амоксициллин + метронидазол.

Альтернативные препараты: амоксициллин + клавулановая кислота, цефалоспорины II поколения, макролид + метронидазол, доксицилин. *Длительность* терапии не менее 5–7 дней.

У пациентов с лейкемией препаратами выбора являются цефалоспорины II–IV поколения + метронидазол, цефоперазон + сульбактам; пиперациллин + тазобактам или тикарциллин + клавулановая кислота \pm аминогликозиды; карбапенемы. *Длительность* терапии составляет не менее 10–14 дней.

Одонтогенный периостит и остеомиелит, остеогенный (травматический) остеомиелит челюстей

Среди возбудителей периостита и одонтогенного остеомиелита преобладает анаэробная флора: *P. niger*, *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. В 50% случаев выделяется *S. aureus* и *Streptococcus* spp., реже *A. israelii*, *T. pallidum*. При остеогенном (травматическом) остеомиелите чаще выделяются *S. aureus*, реже энтеробактерии и *P. aeruginosa*.

Препараты выбора: амоксициллин + клавулановая кислота, ампициллин + сульбактам.

Альтернативные препараты: линкозамиды, цефуроксим. При выделении *S. aureus* — оксациллин, MRSA — ванкомицин, *P. aeruginosa* — цефтазидим, ципрофлоксацин.

Длительность терапии должна составлять не менее 4–8 нед.

Буккальный целлюлит

Обычно наблюдается у детей в возрасте до 5 лет. Выделяются *H. influenzae* (тип В) и *S. pneumoniae*. У детей в возрасте до 2 лет основным возбудителем является *H. influenzae*, при этом, как правило, наблюдается бактериемия.

Препараты выбора: амоксициллин + клавулановая кислота, цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), внутривенно в высоких дозах.

Альтернативные препараты: ко-тримоксазол.

Абсцессы, флегмоны лица и шеи

При абсцессах и флегмонах одонтогенного происхождения в области орбиты, шеи у взрослых выделяются анаэробы (*Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Veillonella* spp., *Fusobacterium* spp., *Eikenella* spp.) и кокковая грамположительная флора (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.). У детей преобладают стафилококки и стрептококки.

Тяжелые поражения у пожилых и госпитализированных пациентов ассоциируются с факультативной грамположительной флорой (*Enterobacteriaceae*) и *S. aureus*. При гнилостно-некротической флегмоне дна полости рта (ангина Людвига), лица и шеи выделяется полимикробная флора (*Eikenella* spp., *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Actinomyces* spp.). На фоне сахарного диабета, алкоголизма выделяют грамотрицательные энтеробактерии, *P. aeruginosa*, *S. aureus*.

S. aureus и *S. pyogenes* являются возбудителями абсцессов и флегмон неодонтогенного происхождения (чаще при наличии мелких повреждений).

Препараты выбора: ингибиторозащищенные пенициллины.

Альтернативные препараты: цефазолин + метронидазол, линкозамиды ± оксациллин, пенициллин, ванкомицин, карбапенемы. При выделении *P. aeruginosa* — цефтазидим, цефепим ± аминогликозиды II–III поколения, ципрофлоксацин.

Некротический стоматит (язвенно-некротический гингивостоматит Венсана)

В десневой бороздке концентрируются анаэробы, спирохеты, у пациентов со СПИДом частым возбудителем гингивита является *Campylobacter rectus*. При некротическом стоматите имеется тенденция к быстрому распространению инфекции в окружающие ткани.

Препараты выбора: феноксиметилпенициллин, пенициллин.

Альтернативные препараты: тетрациклины, амоксициллин + клавулановая кислота, макролид + метронидазол, линкозамиды.

Длительность терапии зависит от тяжести течения.

Острый одонтогенный верхнечелюстной синусит

Возбудителями у взрослых являются неспорообразующие анаэробы (*Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp.), *S. pneumoniae*, *H. influenzae*. Выделение *S. aureus*, *P. aeruginosa* и других грамотрицательных бактерий характерно для нозокомиальных синуситов. У детей обычно наблюдается острый неодонтогенный синусит, связанный с вирусной инфекции верхних дыхательных путей.

Препаратом выбора является амоксициллин + клавулановая кислота, при нозокомиальном синусите — цефалоспорины III–IV поколения + метронидазол.

Альтернативные препараты: карбапенемы; цефуроксим, цефалоспорины III–IV поколения + ванкомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин.

Длительность терапии: 10–14 дней.

При инфекциях кожи, мягких тканей и костей челюстно-лицевой области и шеи неодонтогенного происхождения наиболее часто выделяются *S. aureus*, *S. pyogenes*.

Фурункул и карбункул лица и шеи

Основным возбудителем является *S. aureus*. Выделение MRSA возможно при нозокомиальной инфекции. Рецидивирующие фурункулы характерны для пациентов с ожирением, сахарным диабетом, на фоне глюкокортикоидной терапии и иммунодефицитных состояний.

При единичных элементах вне зоны носогубного треугольника антибиототики, как правило, не показаны. При фурункуле в области носогуб-

ного треугольника проводится системная антибактериальная терапия в связи с угрозой развития тромбоза лицевых вен и тромбоза кавернозного синуса. При фурункулезе терапия продолжается до 1–2 мес.

Препараты выбора: оксациллин, амоксициллин + клавулановая кислота, цефалоспорины I–II поколения.

Альтернативные препараты: при выделении MRSA — ванкомицин, ко-тримоксазол, линезолид. Местное лечение включает мупироцин, хлоргексидин.

Лимфаденит в области лица и шеи

Регионарный лимфаденит может иметь различную этиологию (одонтогенную и неодонтогенную). У детей в возрасте 1–4 лет лимфаденит, локализованный по передней и задней поверхности шеи, как правило, связан с вирусной инфекцией, абсцедирование лимфатических узлов обычно обусловлено присоединением бактериальной инфекции. При одностороннем боковом лимфадените в возрасте старше 4 лет в 70–80% выделяются β -гемолитическими стрептококками группы А (БГСА) и *S. aureus*. Анаэробные возбудители — *Bacteroides* spp., *P. niger*, *Peptostreptococcus* spp., *F. nucleatum*, *P. acnes* — могут быть причиной лимфаденита на фоне осложнений кариеса и заболеваний слизистой оболочки полости рта. При лимфадените на месте кошачьих царапин возбудителем является *Bartonella henselae*.

Препаратами выбора должны быть антибиотики, соответствующие этиологии первичного очага инфекции и тяжести клинических симптомов (феноксиметилпенициллин, макролиды). Антибиотикотерапия обычно продолжается не менее 10–14 дней независимо от хирургического вмешательства.

Актиномикоз

Возбудителями актиномикоза являются *Actinomyces israelii*, грамположительные анаэробные бактерии, гораздо реже — другие актиномицеты. Актиномицеты формируют мицелий, что послужило причиной ошибочного отнесения их к грибам. Однако актиномицеты не имеют ядра, чувствительны к антибиотикам (пенициллины, тетрациклины) и устойчивы к противогрибковым препаратам.

Препараты выбора: пенициллин в дозе 18–24 млн ЕД в сутки парентерально в течение 3–6 нед, при положительной динамике — переход на феноксиметилпенициллин (2 г/сут) или амоксициллин (3–4 г/сут) в течение 6–12 мес.

Альтернативные препараты: доксициклин 0,2 г/сут, эритромицин 2 г/сут.

Причинами низкой эффективности терапии может быть недостаточная по длительности терапия, когда при уменьшении клинической симптоматики курс антибиотика прерывается. Это также может стать причиной рецидива заболевания.

Особенности выбора антибиотиков при осложнениях инфекций лица и шеи

Пациенты с осложненными стоматологическими инфекциями нуждаются в антимикробной терапии в стационарных условиях в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Сепсис

Основными возбудителями сепсиса являются грамположительные и грамотрицательные аэробы (*S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp.). Терапия включает цефалоспорины III–IV поколения, ингибиторозащищенные пенициллины, аминогликозиды, карбапенемы, фторхинолоны. При подозрении на MRSA применяется ванкомицин.

Медиастинит

Этиологическое значение имеет смешанная флора, включающая прежде всего грамположительные и грамотрицательные аэробы (*Staphylococcus* spp., *Enterbacteriaceae*, *P. aeruginosa*) и анаэробы. Комбинированная терапия включает цефалоспорины III–IV поколения или фторхинолоны в сочетании с метронидазолом, цефоперазон + сульбактам либо карбапенемы.

Тромбофлебит лицевых вен и тромбоз кавернозного синуса

Основными возбудителями являются *S. aureus*, стрептококки и грамотрицательные анаэробы (*Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp.). *Препараты выбора*: оксациллин, цефалоспорины III–IV поколения в сочетании с антианаэробными препаратами (хлорамфеникол, метронидазол).

Менингит

Развивается как осложнение карбункула, флегмоны дна полости рта и шеи, флегмоны лица, а иногда как осложнение верхнечелюстных синуситов. Распространение инфекции возможно гематогенным путем после оперативных вмешательств на синусах верхней челюсти. Основными возбудителями являются стафилококки, стрептококки, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*. При нозокомиальной инфекции выделяются *S. aureus*, грамотрицательные палочки.

Препаратами выбора являются цефалоспорины III–IV поколения в комбинации с антистафилококковыми антибиотиками. При

подозрении на синегнойную инфекцию необходимо назначать цефтазидим, цефепим, при MRSA — ванкомицин, при анаэробной инфекции — ингибиторозащищенные пенициллины, метронидазол, клорамфеникол.

Одонтогенный абсцесс мозга

Основные возбудители: анаэробы (*Prevotella* spp., *Bacteroides* spp.) и зеленящие стрептококки (*S. intermedius*, *S. anginosus*, *S. constellatus*).

Препараты выбора: пенициллин + метронидазол, цефлоспорины III–IV + метронидазол.

Альтернативные препараты: меропенем.

Антибиотикопрофилактика в стоматологии и хирургии лица и шеи

Профилактическое системное назначение антибиотиков при стоматологических манипуляциях у соматически здоровых пациентов не ведет к снижению частоты инфекционных осложнений.

Проведение стоматологических манипуляций, сопровождающихся кровотечением (удаление зуба, снятие зубного камня, профилактические манипуляции, интралигаментарная анестезия), повышенная кровоточивость десен у пациентов с патологией клапанного аппарата или искусственными клапанами сердца связано с опасностью развития бак-

Таблица 25.9. Состояния, требующие проведения профилактики инфекционного эндокардита при выполнении стоматологических манипуляций (Рекомендации Европейского общества кардиологов, 2015)

Группы	Искусственные клапаны сердца
Группы повышенного риска	Врожденные «синие» пороки сердца
	Инфекционный эндокардит в анамнезе
Группы обычного риска	Патология клапанов сердца (изолированный стеноз митрального клапана обсуждается): - аортальная регургитация; - митральная регургитация; - аортальный стеноз; - пролапс митрального клапана с митральной регургитацией
	Врожденные пороки сердца (за исключением дефекта межпредсердной перегородки), не сопровождающиеся цианозом
	Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Таблица 25.10. Режимы антибиотикопрофилактики инфекционного эндокардита (Рекомендации Европейского общества кардиологов, 2015)

Режим	За 1 ч до процедуры	Через 6 ч после процедуры
Минимальный режим Нет аллергии на пенициллин Аллергия на пенициллин	Амоксициллин — 3,0 г внутрь Клиндамицин — 0,3–0,6 г внутрь	Нет Нет
Допустимо Дополнительные дозы после манипуляции Дополнительно использовать аминогликозиды Введение антибиотиков парентерально		
Максимальный режим Нет аллергии на пенициллин Аллергия на пенициллин	Ампициллин — 2,0 г в/в + гентамицин 1,5 мг/кг в/м, в/в Ванкомицин 1,0 г в/в + гентамицин 1,5 мг/кг в/м, в/в	Амоксициллин 1–1,5 г внутрь Ванкомицин 1,0 г в/в в течение часа (через 12 ч)

Примечание: в/в — внутривенно, в/м — внутримышечно.

териального эндокардита. Эффективность антибиотикопрофилактики эндокардита у данного контингента пациентов доказана.

Как правило, в стоматологической практике используется минимальный режим.

Необходимо отметить, что убедительных данных о достаточной эффективности местного применения антибиотиков при инфекциях полости рта не получено.

Особенности выбора антибиотиков в общеклинической практике

Рожа

Поверхностный целлюлит, вызываемый БГСА (*S. pyogenes*). Часто локализуется в области лица.

Препараты выбора: феноксиметилпенициллин, бензилпенициллин.

Альтернативные препараты при аллергии на β-лактамы: макролиды, линкозамиды.

Инфекции после укусов человека, животных (кошки, собаки, крысы)

Возбудителями инфекций после укуса человека являются: зеленящие стрептококки, коагулазонегативные стафилококки, *Eikenella corrodens*, бактероиды, пептострептококки.

Для инфекций после укуса собаки характерны также *Pasteurella multocida*, *Carniocytophaga* spp.; укуса кошки — *Pasteurella multocida*, *S. aureus*; крысы — *Streptobacillus moniliformis*.

Препараты выбора: амоксициллин + клавулановая кислота.

Альтернативные препараты: укусы человека — клиндамицин, цефоперазон + сульбактам; собаки — ципрофлоксацин + линкозамиды; кошки — цефуроксим (Цефуроксима аксетил*), доксициклин; крысы — доксициклин.

Острый средний отит

Возбудителями острого среднего отита являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*.

Препараты выбора: амоксициллин, амоксициллин + клавулановая кислота.

Альтернативными препаратами являются азитромицин, кларитромицин, цефалоспорины I—III поколения.

Острый тонзиллофарингит

Наиболее часто вирусной этиологии. Основной бактериальный возбудитель — *S. pyogenes*.

Препараты выбора: феноксиметилпенициллин, амоксициллин в течение 10 дней.

Альтернативные препараты: макролиды, линкозамиды, цефалоспорины I—III поколения.

При рецидивирующем тонзиллофарингите назначают амоксициллин + клавулановая кислота.

Паратонзиллярный абсцесс

Этиология полимикробная: грамположительные кокки (*S. aureus*, *S. pyogenes*) в сочетании с анаэробами полости рта. Основное значение имеет хирургическое вмешательство.

Препараты выбора: пенициллин, амоксициллин + клавулановая кислота.

Альтернативные препараты: линкозамиды, цефутоксим, цефотаксим, цефтриаксон + метронидазол.

Обострение хронической обструктивной болезни легких

У взрослых основными возбудителями являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, вирусы. Антибактериальная терапия назначается только при выраженной клинической симптоматике (усиление кашля,

гнойная мокрота, увеличение ее объема). При остром бронхите антибиотики не назначаются.

Препараты выбора: амоксициллин, амоксициллин + клавулановая кислота.

Альтернативные препараты: цефуроксим, цефдиторен, макролиды, «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), доксициклин.

Внебольничная пневмония у взрослых

В домашних условиях основными возбудителями являются *S. pneumoniae* и атипичные возбудители (*Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*).

Препараты выбора: амоксициллин, макролиды.

Альтернативные препараты: амоксициллин + клавулановая кислота, цефалоспорины III–V поколения, «респираторные» фторхинолоны, эртапенем.

Инфекция почек и мочевыделительных путей

Основными возбудителями являются *E. coli* и другие энтеробактерии.

Препараты выбора: цистит — фосфомицина триметамол, нитрофурантоин; пиелонефрит — амоксициллин + клавулановая кислота, ампициллин + сульбактам, цефалоспорины III–IV поколения, фторхинолоны.

25.2. ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Показания к применению в стоматологии

В стоматологической практике противогрибковые ЛС наиболее часто применяются местно для лечения кандидоза полости рта, который относится к поверхностным кандидозам. Для последних характерно поражение слизистых оболочек (полость рта, пищевод, влагалище) и кожи. При нарушениях иммунитета инфекция приобретает хроническое течение и может перейти в системную форму с поражением внутренних органов. Наиболее тяжелой формой является инвазивный кандидоз. При системных поражениях, кроме *C. albicans*, могут встречаться такие возбудители, как *Aspergillus spp.*, *Rhizopus spp.*, *Fusarium spp.* и другие грибы.

Дрожжевые грибы рода *Candida* являются постоянными обитателями полости рта. На фоне применения антибиотиков и нарушений иммунитета (сахарный диабет, онкологические заболевания, прием иммуносупрессивных препаратов, ВИЧ-инфекция) они могут вызвать

кандидоз полости рта, который проявляется в виде афтозного стоматита, кандидозной лейкоплакии, «протезного» стоматита, лекарственного стоматита и слизисто-кожных форм поражения. Кандидозный стоматит может быть проявлением системной грибковой инфекции.

Классификация

Противогрибковые препараты в зависимости от химической структуры разделяются на несколько групп, отличающихся по спектру активности, фармакокинетике, переносимости и показаниям к применению (табл. 25.11).

Таблица 25.11. Классификация противогрибковых препаратов

Группы		Представители
Полиены		Нистатин
		Натамицин
		Амфотерицин В.
		Амфотерицин В липосомальный
Азолы	Для системного применения	Кетоконазол
		Флуконазол
		Итраконазол
		Вориконазол
		Позаконазол
	Для местного применения	Клотримазол.
		Миконазол
		Бифоназол
		Омоконазол
		Оксиконазол
		Эконазол
		Изоконазол
		Сертаконазол
		Фентиконазол
Аллиламины		Тербинафин
		Нафтифин
Эхинокандины		Каспофунгин
		Микафунгин
		Анидулафунгин

Полиены

К полиенам относятся нистатин, натамицин и амфотерицин В. Механизм их противогрибкового действия связан с нарушением синтеза эргостерола клеточной мембраны гриба.

Нистатин

Препарат узкого спектра, действующий только на дрожжеподобные грибы рода *Candida*.

Фармакокинетика. Практически не всасывается в ЖКТ, с поверхности кожи и при интравагинальном применении. Эффект проявляется только при непосредственном контакте с грибами. Неэффективен для профилактики кандидоза.

Нежелательные реакции. Хорошо переносится. При приеме внутрь в высоких дозах — диспептические расстройства.

Показания. Кандидоз слизистых оболочек полости рта, пищевода, кишечника, влагалища. Кандидоз кожи. В стоматологии применяется в виде суспензии 100 000 ЕД/мл, мази 100 000 ЕД/г; при кандидозе полости рта и глотки рассасывать по 1 таблетке (500 000 ЕД) каждые 6–8 ч после еды.

Натамицин

По сравнению с нистатином имеет более широкий спектр активности: грибы рода *Candida* и *Fusarium*. Применяется местно и внутрь.

Показания. Кандидозы полости носа, рта, кишечника и кожи, кандидозный вульвовагинит, баланопостит, инфекции глаз (конъюнктивит, блефарит, кератит). В стоматологической практике используется 2,5% суспензия по 0,5–1,0 мл каждые 4–6 ч.

Амфотерицин В

Обладает широким спектром действия: *Candida* spp., криптококки, большинство мицелиальных и диморфных грибов. Дерматомицеты устойчивы. Единственный полиеновый антибиотик для внутривенного введения.

Фармакокинетика. Практически не всасывается в ЖКТ. Проникает во многие органы и ткани, плохо проходит через ГЭБ. $T_{1/2}$ составляет 24–48 ч, но при систематическом применении может возрастать до 15 дней вследствие кумуляции в тканях. Выделяется почками.

Показания. Тяжелые формы системных микозов. Может применяться местно при резистентности к другим антимикотикам. В стома-

тологической практике используется 3% крем или мазь. Субстанция амфотерицина В для внутривенного введения не совместима с растворами электролитов.

Противопоказания. Нарушения функции печени, почек; сахарный диабет; анемия; агранулоцитоз.

Нежелательные реакции. Часто: нефротоксические реакции; лихорадка, озноб, миалгия при введении препарата; аллергические реакции. Реже гипотензия, нейро- и гематотоксические реакции; флебиты.

Амфотерицин В липосомальный

Является лекарственной формой на основе липидных носителей. Встроенный в мембраны липосом амфотерицин В интактен по отношению к нормальным тканям и высвобождается только при контакте с грибковой клеткой. Главным преимуществом является его улучшенная переносимость. Спектр активности идентичен обычному амфотерицину В. Возможно применение в более высоких дозах.

Азолы

Группа азолов представлена препаратами для местного (клотримазол, миконазол, эконазол, кетоконазол и др.) и системного применения (кетоконазол, флуконазол, итраконазол). Препараты для местного применения не имеют принципиальных отличий друг от друга.

Фармакодинамика. Механизм действия связан с блокадой превращения ланостерола в эргостерол.

Клотримазол

Имеет широкий спектр противогрибковой активности. Основное значение имеет активность против грибов рода *Candida*. В стоматологии используется местно в виде 1% раствора или крема.

Нежелательные реакции. Эритема, жжение, зуд, периоральный дерматит, фолликулит.

Показания. Дерматомикозы, кандидоз кожи, полости рта, глотки, кандидозный вульвовагинит.

Миконазол

Спектр активности сравним с таковым клотримазола. В стоматологии применяется в виде 2% геля (предпочтителен при кандидозной лейкоплакии и хроническом слизисто-кожном кандидозе), 2% жидкости для наружного применения или спиртового раствора.

Кетоконазол

Активен в отношении *Candida* spp., дерматофитов, диморфных грибов.

Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность — 75%. Плохо проходит через ГЭБ. Выделяется преимущественно через ЖКТ. $T_{1/2}$ — 6–10 ч.

В связи с высокой гепатотоксичностью в последние годы применяется только местно (в том числе в стоматологии) в виде 2% крема.

Флуконазол

По сравнению с другими азолами обладает лучшей переносимостью. Активен в отношении грибов рода *Candida* (кроме *C. krusei* и *C. glabrata*), криптококка, диморфных грибов.

Фармакокинетика. Полностью всасывается в ЖКТ. Биодоступность (>80%) не зависит от приема пищи. Хорошо проникает в различные ткани, проходит через ГЭБ. Выводится преимущественно почками. $T_{1/2}$ — 30 ч, возрастает при почечной недостаточности.

Показания. Инвазивный и поверхностный кандидоз (кроме случаев, вызванных *C. krusei* и *C. glabrata*). Криптококкоз, дерматомикозы.

Нежелательные реакции. Диспептические расстройства; повышение активности трансаминаз.

Лекарственные взаимодействия. Повышает концентрацию глипизида, циклоспорина, теофиллина, непрямых антикоагулянтов.

Особенности клинического применения у различных категорий пациентов. У пожилых людей и при сниженной функции почек возможна кумуляция (требуется коррекция дозы).

Итраконазол

Имеет более широкий спектр активности по сравнению с флуконазолом. Важное значение имеет активность по отношению к аспергиллам и некоторым другим мицелиальным грибам.

Фармакокинетика. Хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность выше при приеме во время еды (более 80%). Хорошо проникает в эпидермис, ногтевые пластинки, легкие, печень, кожу, кости и др. Не проникает через ГЭБ. Метаболизируется в печени, экскретируется преимущественно через ЖКТ. $T_{1/2}$ — 30–45 ч, не изменяется при почечной недостаточности.

Показания. Системный аспергиллез, споротрихоз, кандидоз (поверхностный и системный), поверхностные микозы, некоторые другие виды грибковой инфекции.

Нежелательные реакции. Диспептические расстройства, головные боли, водно-электролитные нарушения (гипокалиемия, отеки), артериальная гипертензия.

Лекарственные взаимодействия. Ингибирует микросомальные ферменты печени (цитохром P450), увеличивает концентрацию в крови непрямых антикоагулянтов, пероральных сахароснижающих препаратов, циклоспорина, дигоксина и др.

Особенности клинического применения у различных категорий пациентов. Необходим контроль функции печени и электролитного баланса (у пациентов с сердечной недостаточностью).

Аллиламины

Группа включает нафтифин (для местного применения) и тербинафин, применяемый как местно, так и внутрь. Активны в отношении дерматофитов, грибов рода *Candida* и ряда других грибов.

Тербинафин

Фармакокинетика. Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность — 70%. Создает высокие концентрации в эпидермисе и ногтевой пластинке. Метаболизируется в печени, выводится почками. $T_{1/2}$ — 17 ч.

Показания. Онихомикозы, дерматомикозы, поверхностный кандидоз.

Нежелательные реакции. Диспептические расстройства, изменение вкуса. Эпидермальный некролиз (редко).

Лекарственные взаимодействия. Хлорамфеникол может повышать, а рифампицин и фенобарбитал снижать концентрацию тербинафина в крови.

Эхинокандины

Одна из новых групп противогрибковых препаратов для системного применения. Включает каспофунгин, микафунгин и анидулафунгин, не имеющие существенных отличий друг от друга по спектру активности. Механизм действия обусловлен блокадой синтеза 1,3- β -D-глюкана — важного структурно-функционального элемента клеточной стенки грибов. Применяются только внутривенно при тяжелых инвазивных микозах, вызванных грибами рода *Candida* и *Aspergillus*, устойчивых к другим противогрибковым препаратам.

25.3. ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Для противовирусных препаратов (ПВП) характерен узкий спектр активности, за исключением интерферонов, рибавирина и тенофовира. Существующие ПВП неактивны в отношении нереплицирующих форм вирусов. Механизм действия ПВП зависит от конкретной группы и реализуется на том или ином этапе жизненного цикла вируса (адсорбция к мембране — проникновение в клетку — декапсуляция — транс-

крипция, трансляция, репликация — сборка вирусных частиц — выход вирусных частиц из клетки). Особенностью механизма действия прямых ПВП является подавление репликации вируса, что может привести к его эрадикации за счет активности иммунной защиты. Часто репликация вируса возобновляется после отмены ПВП прямого действия.

Показания к применению в стоматологии

Инфекции кожи и слизистых, вызванные вирусами простого и опоясывающего герпеса. Противовирусная терапия гриппа, COVID-19. Химиопрофилактика парентерального заражения ВИЧ.

Классификация

I. По преимущественной активности.

1. Противогерпетические препараты.
2. Противоцитомегаловирусные.
3. Активные против вируса гриппа.
4. Активные против COVID-19.
5. Активные против вируса гепатита В.
6. Активные против вируса гепатита С.
7. Активные против ВИЧ (антиретровирусные).
8. Препараты с расширенным спектром активности.

II. По механизму действия.

1. Препараты прямого действия.
2. Препараты непрямого действия — иммуномодуляторы (интерфероны).

III. По химическому строению.

1. Аналоги нуклеотидов, нуклеозидов.
2. Цитокины.
3. Производные адамантана.
4. Производные липидов.
5. Аналоги пирофосфата.

IV. По способу применения.

1. Для системного применения.
2. Для местного применения.

Противогерпетические и противоцитомегаловирусные препараты

В данную группу входят: противогерпетические препараты — ацикловир, валацикловир, пенцикловир, фамцикловир и противоцитомегаловирусные — валганцикловир, ганцикловир, цидофовир[®], фоскарнет натрия.

Механизм действия. В инфицированных клетках происходит активация до ацикловира трифосфата, который подавляет репликацию вируса. Фоскарнет натрия образует неактивные комплексы с ДНК-полимеразой вируса герпеса и цитомегаловируса (ЦМВ).

Спектр активности. Наиболее чувствительны вирусы простого герпеса (*H. simplex*) типа I и II. Цитомегаловирус (ганцикловир и фоскарнет).

Фармакокинетика. Ацикловир, валацикловир и фамцикловир применяют перорально, ацикловир, ганцикловир — внутривенно, пенцикловир — наружно. Валацикловир после приема внутрь превращается в ацикловир. Фамцикловир при приеме внутрь метаболизируется в пенцикловир (табл. 25.12).

Таблица 25.12. Фармакокинетическая характеристика противогерпетических препаратов

Препарат	Биодоступность, %	$T_{1/2}$, ч	Метаболизм, выведение
Ацикловир	10–20	2–3	60–90% выводится почками в неизменном виде
Валацикловир	54	1–2	То же
Фамцикловир	77	2	То же

Лекарственные взаимодействия. Циметидин повышает концентрацию в крови валацикловира. Циклоспорин и амфотерицин В повышают концентрацию ганцикловира в сыворотке. При назначении ацикловира и валацикловира в сочетании с аминогликозидами, циклоспорином, циметидином, зидовудином повышается риск поражения почек.

Показания. Терапия и профилактика инфекций, вызванных ВПГ 1-го и 2-го типа, вирусом *varicella-zoster*, ЦМВ.

Противопоказания. Гиперчувствительность к препарату, кормление грудью, беременность.

Особенности клинического применения у различных категорий пациентов. Беременным и детям можно назначать только ацикловир. При снижении функции почек и в пожилом возрасте может потребоваться коррекция дозы.

Нежелательные реакции. Ацикловир хорошо переносится, редко вызывает нежелательные реакции со стороны ЖКТ. Ганцикловир у 20–40% пациентов вызывает реакции со стороны крови. Для фоскарнета натрия более характерна нефротоксичность.

Препараты, активные против вируса гриппа

Клинической эффективностью при инфекции, вызванной вирусом гриппа, обладают препараты трех фармакологических групп — блокаторы M_2 -каналов (амантадин, римантадин), ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир), ингибиторы кэп-зависимой эндонуклеазы (балоксавир марбоксил).

Механизм действия. Римантадин блокирует M_2 -каналы вируса группы А, нарушая его способность проникать в клетки. Занамивир и осельтамивир ингибируют вирусную нейраминидазу, нарушают способность вирусов проникать в здоровые клетки и выход вирионов. Балоксавир марбоксил ингибирует эндонуклеазы вируса гриппа, необходимые для вирусной транскрипции, в частности инициации синтеза мРНК — первого этапа пролиферации вируса после его попадания в клетку.

Спектр активности. Римантадин активен в отношении вируса гриппа А, занамивир, осельтамивир, балоксавир марбоксил — вирусов гриппа А и В. Устойчивость вирусов гриппа к амантадину и римантадину перекрестная и достигает 60%, в России — около 20%, в связи с чем их использование при гриппе сокращается. Резистентность вирусов гриппа к ингибиторам нейраминидазы и балоксавиру низкая (0,08–0,2%).

Фармакокинетика. Осельтамивир, в отличие от занамивира, имеет высокую биодоступность при приеме внутрь (табл. 25.13). Занамивир применяется только ингаляционно. Балоксавира марбоксил представляет собой пролекарство, после приема внутрь в эпителии кишечника и в печени метаболизируется в активную форму — балоксавир.

Таблица 25.13. Фармакокинетическая характеристика противогриппозных препаратов

Препарат	Биодоступность, %	$T_{1/2}$, ч	Метаболизм	Выведение
Римантадин	90	25–36	Не метаболизируется	Почки
Осельтамивир	80–90	7–8	Печень (образуется активный метаболит)	Почки
Занамивир	Вводится ингаляционно	2,5–5	—	Почки
Балоксавира марбоксил	Нет данных	79,1	Эпителий кишечника (образуется активный метаболит)	Кишечник

Нежелательные реакции. Римантадин редко вызывает реакции со стороны ЖКТ и ЦНС. Занамивир вызывает бронхоспазм, поражение ЦНС (головная боль, головокружение), синусит. Осельтамивир — на-

рушения со стороны ЖКТ и ЦНС. Балоксавира марбоксил — головную боль, диарею, тошноту, рвоту, редко — делирий, галлюцинации, крапивницу, многоформную эритему.

Лекарственные взаимодействия. Антихолинергические и антигистаминные препараты могут повышать риск развития реакций со стороны ЦНС.

Показания. Лечение гриппа (все препараты), профилактика гриппа (все, кроме балоксавира марбоксила).

Противопоказания. Аллергические реакции, кормление грудью.

Особенности клинического применения у различных категорий пациентов. Римантадин не рекомендуют детям до 1 года. Балоксавира марбоксил применяется у пациентов в возрасте 12 лет и старше. У лиц пожилого возраста необходимо уменьшение дозы.

Препараты с расширенным спектром активности

К этой группе относят интерфероны (ИФН), рибавирин и умифеновир.

В качестве противовирусных препаратов наиболее широко используются рекомбинантные пегилированные ИФН- α . Они не обладают специфичностью и подавляют репликацию различных вирусов. Интерфероны нарушают проникновение вирусной частицы в клетку, подавляют синтез мРНК и трансляции вирусных белков, блокируют процесс сборки вирусной частицы. *Клинически значимый спектр активности:* вирусы гепатита В, С, D, папилломы человека. В настоящее время значение ИФН в терапии вирусных заболеваний существенно снизилось, что связано с их сложным профилем безопасности и появлением эффективных противовирусных препаратов прямого действия.

Нежелательные реакции. Гриппоподобный синдром (80%), анемия, тромбоцитопения, депрессия, алопеция.

Показания. ИФН- α являются препаратами резерва при хронических гепатитах В, С, D, остром гепатите С.

Рибавирин — синтетический препарат, близкий по структуре к нуклеотиду гуанозину. Обладает широким спектром активности в отношении многих ДНК- и РНК-содержащих вирусов и высокой токсичностью. Клиническое значение имеет активность против респираторно-синцитиального вируса, а также вирусов, вызывающих лихорадку Ласса, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом и гепатит С (в комбинации с ИФН- α и/или ингибиторами протеазы HCV).

Механизм действия. Вызывает уменьшение внутриклеточного пула гуанозина трифосфата и таким образом опосредованно понижает синтез нуклеиновых кислот вирусов.

Фармакокинетика. Биодоступность рибавирина составляет 45%. $T_{1/2}$ — 30–60 ч. Метаболизируется в печени. Выводится преимущественно через почки.

Нежелательные реакции. При прямом контакте с препаратом могут быть сыпь, раздражение кожи и слизистых оболочек. При системном приеме — анемия, лимфоцитопения, усталость, бессонница.

Показания. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, лихорадка Ласса, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, вирусный гепатит С.

Противопоказания. Гиперчувствительность, тяжелая почечная и печеночная недостаточность. Беременность, кормление грудью.

Особенности клинического применения у различных категорий пациентов. Рибавирин обладает тератогенным действием, поэтому противопоказан при беременности.

Умифеновир (Арбидол®). Специфически подавляет *in vitro* вирусы гриппа А и В, коронавирусы, некоторые другие вирусы, вызывающие ОРВИ. Относится к ингибиторам слияния, взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран. Данные по клинической эффективности носят ограниченный характер.

Фармакокинетика. Быстро всасывается в ЖКТ, максимальная концентрация в плазме крови создается через 1,5 ч. Частично метаболизируется в печени, около 40% выводится в неизмененном виде, в основном с желчью (около 40%) и в незначительном количестве почками. $T_{1/2}$ — 17–21 ч.

Нежелательные реакции возникают редко, обычно слабо или умеренно выражены и носят преходящий характер; *лекарственные взаимодействия* не описаны.

Показания. Профилактика и лечение гриппа, ОРВИ, комплексная терапия острых кишечных инфекций ротавирусной этиологии у детей; неспецифическая профилактика и лечение тяжелого острого респираторного синдрома у детей и взрослых; комплексная терапия хронического бронхита, пневмонии и рецидивирующей герпетической инфекции, медикаментозная профилактика COVID-19.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к умифеновиру или любому компоненту препарата, детский возраст до 3 лет, I триместр беременности.

Антиретровирусные препараты

Классификация

1. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) ВИЧ: абакавир, диданозин, залцитабин, зидовудин, ламивудин, ставудин, тенофовир, фосфазид, эмтрицитабин.
2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) ВИЧ: невирапин, рилпивирин, элсульфавирин, этравирин, эфавиренз.
3. Ингибиторы протеазы (ИП) ВИЧ: ампренавир, атазанавир, дарунавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, типранавир, фосампренавир.
4. Ингибиторы интегразы: долутегравир, ралтегравир, элвитегравир.
5. Ингибиторы слияния: энфувиртид.
6. Ингибиторы CCR5 рецепторов: маравирок.
7. Комбинированные препараты.

Механизм действия. НИОТ блокируют обратную транскриптазу ВИЧ и избирательно ингибируют репликацию вирусной ДНК. ННИОТ блокируют РНК- и ДНК-зависимую полимеразу. ИП блокируют активный центр протеазы ВИЧ. Ингибиторы слияния блокируют этап проникновения ВИЧ в клетку-мишень. Маравирок селективно связывается с хемокиновыми рецепторами CCR5, предотвращая проникновение ВИЧ-1, тропного к данным рецепторам, внутрь клетки.

Лопинавир + ритонавир. Фиксированная комбинация двух противовирусных препаратов: лопинавир 200 мг и ритонавир 50 мг.

Механизм действия. Лопинавир является ингибитором протеазы ВИЧ и обеспечивает противовирусную активность препарата. Ритонавир представляет собой ингибитор аспартил-протеаз ВИЧ, в данной комбинации ритонавир используется в качестве фармакокинетического бустера — он ингибирует опосредованный ферментом CYP3A метаболизм лопинавира в печени, в результате чего повышается концентрация лопинавира в плазме крови.

Фармакокинетика. Максимальная концентрация лопинавира в плазме достигается через 4 ч после приема. Пища существенно не влияет на всасывание препарата. Связывание лопинавира с белками плазмы составляет приблизительно 98–99%. Лопинавир практически полностью метаболизируется под действием изоферментов CYP3A. Ритонавир ингибирует метаболизм лопинавира и вызывает увеличение его концентрации в плазме в 15–20 раз. Лопинавир выводится преимущественно через ЖКТ (82%) и частично почками (10%).

Нежелательные реакции. Диарея, тошнота, рвота, крапивница, ангионевротический отек, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия.

Лекарственные взаимодействия. При одновременном применении препаратов, клиренс которых значительно зависит от метаболизма посредством изофермента CYP3A, возможно изменение их эффектов.

Показания. Терапия и профилактика ВИЧ-инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии.

Противопоказания. Повышенная чувствительность, тяжелая печеночная недостаточность; одновременное применение препаратов, клиренс которых значительно зависит от метаболизма посредством изофермента CYP3A; возраст до 3 лет.

Ламивудин + зидовудин. Комбинированный противовирусный препарат, в состав которого входят ламивудин и зидовудин — высокоэффективные избирательные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ.

Фармакокинетика. Хорошо всасываются из ЖКТ, биодоступность ламивудина составляет 80–85%, зидовудина — 60–70%. Максимальные концентрации в крови ламивудина и зидовудина отмечаются через 3/4 и 1/2 ч. Оба препарата проникают в ЦНС и спинномозговую жидкость. Ламивудин выводится из организма преимущественно почками в неизмененном виде. Около 50–80% принятой дозы зидовудина выводится путем почечной экскреции. $T_{1/2}$ ламивудина составляет 5–7 ч, зидовудина — 1,1 ч.

Нежелательные реакции. Тошнота, рвота, боль в эпигастрии, диарея, головная боль, миалгии, сыпь, кашель. Гиперлактатемия, анемия, нейтропения, лейкопения.

Лекарственные взаимодействия. При приеме в сочетании с кларитромицином нарушается всасывание зидовудина. Возможно повышение токсических эффектов зидовудина при одновременном приеме с флуконазолом, вальпроевой кислотой. НПВП, кодеин, оксазепам и лоразепам способны изменять метаболизм зидовудина.

Показания. Терапия и профилактика ВИЧ-инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии.

Противопоказания. Тяжелая нейтропения, анемия, повышенная чувствительность.

Химиопрофилактика парентерального заражения ВИЧ

Применяется при «аварийных» ситуациях, связанных с повреждением кожных покровов или при попадании контаминированного биологического материала на поврежденную кожу либо на слизистые, если

источник инфекции — больной ВИЧ-инфекцией или лицо, имеющее по эпидемиологическим данным высокий риск заражения ВИЧ.

Для достижения максимального эффекта прием антиретровирусных препаратов следует начинать в течение первых 2 ч после «аварии». Считается, что от химиопрофилактики, начатой более чем через 72 ч, эффект маловероятен.

Стандартная схема постконтактной профилактики заражения ВИЧ: лопинавир + ритонавир 0,4/0,1 г 2 раза в сутки + зидовудин + ламивудин 0,3/0,15 г. Курс химиопрофилактики составляет 1 мес.

Противовирусные препараты, применяемые при COVID-19

Клинической эффективностью для лечения COVID-19 обладают два противовирусных препарата — фавипиравир и ремдесивир.

Механизм действия. Фавипиравир и ремдесивир являются пролекарствами, которые метаболизируются в клетках до рибозилтрифосфата фавипиравира и нуклеозидтрифосфата ремдесивира соответственно. Трифосфаты препаратов ингибируют РНК-полимеразу, участвующую в репликации вирусов.

Спектр активности. Фавипиравир обладает противовирусной активностью против вирусов гриппа А и В, а также вируса SARS-CoV-2, ремдесивир активен только против вируса SARS-CoV-2.

Фармакокинетика. Фавипиравир хорошо всасывается в ЖКТ. Максимальная концентрация в крови развивается через 1,5 ч. Связывание с белками плазмы составляет около 54%. Фавипиравир в основном метаболизируется альдегидоксидазой и частично — до гидроксильной формы — ксантинооксидазой. В основном фавипиравир выводится почками в виде активного метаболита гидроксила, небольшое количество — в неизмененном виде. $T_{1/2}$ составляет около 5 ч. Ремдесивир вводят внутривенно. Примерно на 88% связывается с белками плазмы, метаболизируется до фармакологически активного аналога нуклеозидтрифосфата и неактивного метаболита. Выведение через почки и кишечник составляет 74 и 18% соответственно. $T_{1/2}$ около 1 ч.

Нежелательные реакции. Фавипиравир — рвота, тошнота, диарея, повышение активности АЛТ и АСТ, боль в грудной клетке. Реже — нейтропения, лейкопения, гиперурикемия, гипертриглицеридемия. Ремдесивир — повышение активности АЛТ и АСТ, реже — головная боль, сыпь, гиперчувствительность, инфузионные реакции.

Лекарственные взаимодействия. Фавипиравир при совместном назначении с пиразинамидом может вызывать гиперурикемию, теофиллин может повышать концентрацию фавипиравира в крови. При совместном применении ремдесивира с хлорохином или гидроксихлорохином существует риск снижения его противовирусной активности.

Показания. Фавипиравир — лечение COVID-19. Ремдесивир — лечение COVID-19 у взрослых с пневмонией, требующей дополнительной оксигенотерапии.

Противопоказания. Повышенная чувствительность, тяжелая печеночная недостаточность, тяжелая и терминальная почечная недостаточность, беременность, грудное вскармливание, возраст до 18 лет.

Контрольные вопросы

1. Препарат выбора при эмпирической терапии флегмоны клетчаточных пространств шеи:
 - А. Метронидазол.
 - Б. Гентамицин.
 - В. Пенициллин.
 - Г. Амоксициллин + клавулановая кислота.
 - Д. Ко-тримоксазол.
2. Возбудителем фурункула лицевой области является:
 - А. *H. influenzae*.
 - Б. *E. coli*.
 - В. *B. fragilis*.
 - Г. *S. aureus*.
 - Д. *M. catarrhalis*.
3. Какое заключение правильно в отношении терапии актиномикоза?
 - А. Препаратом выбора является пенициллин.
 - Б. Препаратом выбора является флуконазол.
 - В. Длительность терапии составляет 2 мес.
 - Г. Альтернативная терапия проводится гентамицином.
 - Д. При аллергии на пенициллины назначаются макролиды.
4. Для профилактики эндокардита в стоматологической практике применяется:
 - А. Ципрофлоксацин.
 - Б. Эритромицин.
 - В. Оксациллин.
 - Г. Метронидазол.
 - Д. Амоксициллин.

5. Какие из перечисленных препаратов относятся к противовирусным?

- А. Ацикловир.
- Б. Занамивир.
- В. Фамцикловир.
- Г. Ламивудин.
- Д. Валацикловир.

6. Для базового режима профилактики парентерального заражения ВИЧ используют комбинацию:

- А. Зидовудин/ламивудин + лопинавир/ритонавир.
- Б. Ламивудин + эфавиренз.
- В. Ритонавир + ампренавир.
- Г. Нелфинавир + индинавир.

7. К азолам относится:

- А. Натамицин.
- Б. Тербинафин.
- В. Флуконазол.
- Г. Нистатин.
- Д. Каспофунгин.

8. В качестве системного препарата используется:

- А. Гризеофульвин.
- Б. Клотримазол.
- В. Флуконазол.
- Г. Миконазол.
- Д. Нистатин.

9. Фактором риска кандидоза полости рта не является:

- А. Использование антибиотиков широкого спектра действия.
- Б. Сахарный диабет.
- В. Цитостатики.
- Г. Ацетилсалициловая кислота.
- Д. Глюкокортикоиды.

10. Для местного лечения кандидоза полости рта не применяется:

- А. Нистатин.
- Б. Амфотерицин В.
- В. Натамицин.
- Г. Клотримазол.
- Д. Каспофунгин.

Глава 26

АНТИСЕПТИКИ И ДЕЗИНФЕКТАНТЫ

Показания к применению в стоматологии

Высокая актуальность проблемы эффективности дезинфекции и стерилизации в стоматологии не подлежит сомнению, поскольку среди пациентов могут быть пациенты с различными инфекционными заболеваниями, вирусо- и бактерионосители. При проведении манипуляций существует реальная опасность заражения пациентов и медперсонала вирусами ВИЧ-инфекции, гепатитов, герпеса, патогенными микроорганизмами. На поверхностях в рабочих помещениях оседает большое количество микроорганизмов, которые в виде аэрозоля с каплями крови, слюны, опилками твердых тканей зуба распыляются при работе бормашины на расстоянии вокруг около 1 м. Для лечения пациентов используются инструменты, имеющие сложную конфигурацию, которая затрудняет их обработку. Риск возникновения в этих условиях внутрибольничных инфекций возрастает. Количество гнойно-воспалительных осложнений даже после «чистых» операций составляет около 30%. Все это повышает требования к современным средствам, используемым в качестве антисептиков и дезинфицирующих веществ.

Определение фармакологической группы

В повседневной практике стоматолога большое внимание уделяется *асептике* — предупреждению попадания микроорганизмов в рану, ткани, органы, полости тела больного при лечебных и диагностических манипуляциях. Это достигается благодаря проведению профилактических мероприятий (мытью рук, использование одноразовых инструментов, перчаток), использованию современных дезинфицирующих и антисептических средств. В отличие от асептики, *антисептика* представляет собой комплекс мероприятий по уничтожению микроорганизмов, в ране, ткани и т.д.

Дезинфицирующие средства (дезинфектанты) — противомикробные препараты, не обладающие избирательностью действия, применяющиеся для предотвращения распространения инфекции, что достигается обеззараживанием медицинских инструментов, аппаратов, посуды, помещений, выделений пациентов.

Антисептические средства (антисептики) — аналогичные средства, применяющиеся, как правило, наружно, хотя некоторые могут использоваться для деконтаминации ЖКТ, мочевыделительной системы, промывания полостей.

Обеззараживание изделий многократного медицинского назначения складывается из нескольких этапов: дезинфекция, предстерилизационная очистка и стерилизация.

Дезинфекция — это физический или химический процесс, в результате которого уничтожаются почти все микроорганизмы, кроме спор бактерий. При этом возможно не полное уничтожение микроорганизмов, а снижение их числа до уровня, безопасного для организма.

Предстерилизационная очистка — это механическое удаление инородного, в первую очередь органического материала с обеззараживаемой поверхности.

Стерилизация — это полное уничтожение всех микроорганизмов, включая споры бактерий.

Используемые для уничтожения микроорганизмов антисептические и дезинфицирующие средства называют *биоцидами*.

Биоциды должны соответствовать ряду требований. Они должны действовать не только на бактерии и грибы, но и быть активными в отношении спор, вирусов гепатита и иммунодефицита человека, микобактерий туберкулеза. Важно, чтобы экспозиция препарата была по возможности более короткой.

Антисептическое средство не должно обладать местным раздражающим действием, должно иметь минимальные аллергизирующие и токсичные свойства, минимально всасываться с места его нанесения.

Дезинфицирующее средство не должно вызывать коррозии металлов и повреждать другие материалы, входящие в состав медицинского оборудования, сохранять активность в присутствии органических веществ (крови, слизи, мочи и т.д.), не оказывать токсического и аллергизирующего действия на медицинский персонал, легко отмываться с обрабатываемой поверхности, не обладать раздражающим действием и запахом. Кроме того, дезинфицирующее средство долж-

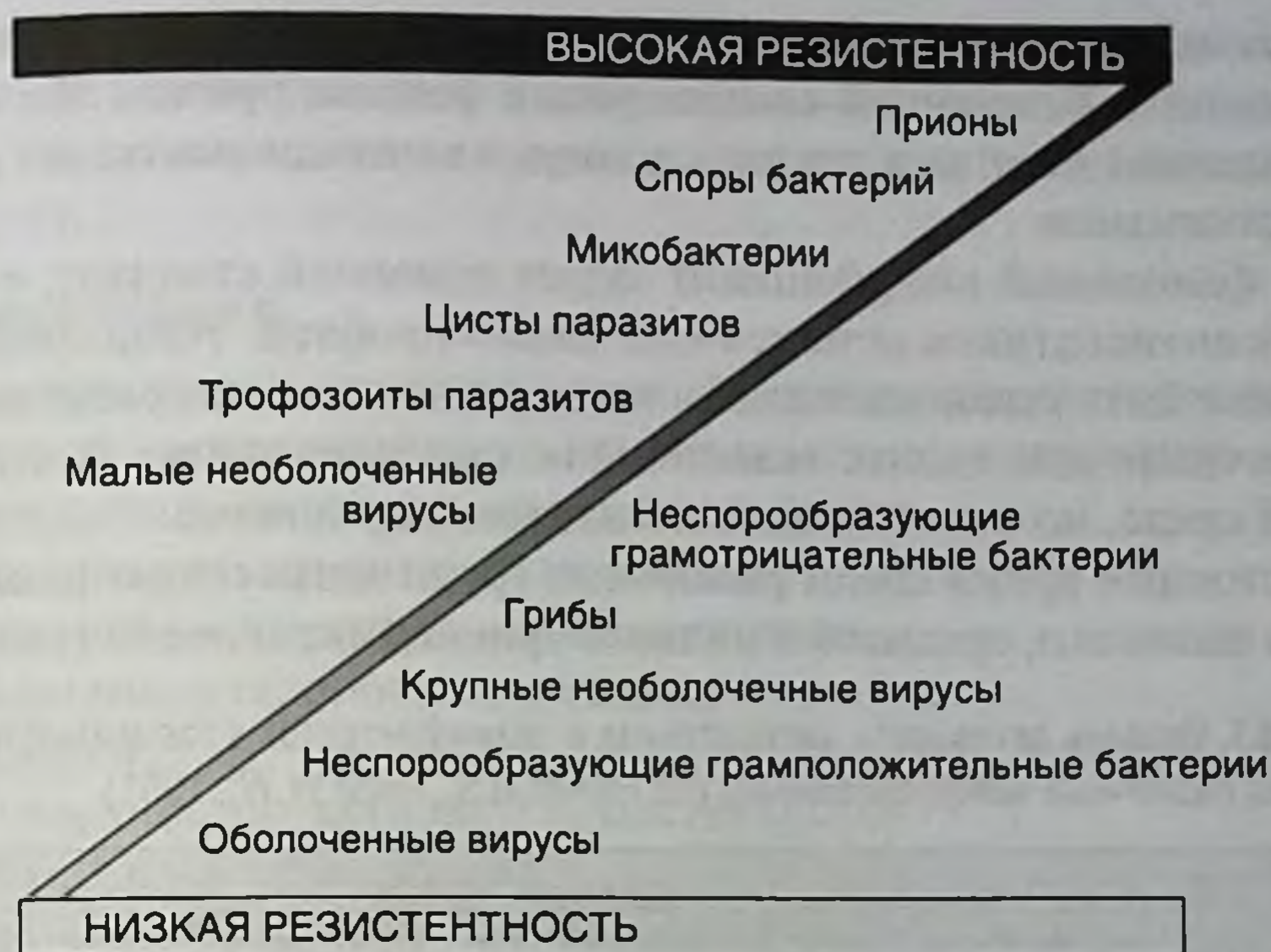


Рис. 26.1. Сравнительная резистентность микроорганизмов к антисептическим и дезинфицирующим средствам (по Russel A.D., Furr J.R., Maillard J.J., 1997)

но быть простым в применении, хорошо растворяться в воде, иметь длительный срок хранения и быть экологически безопасным и недорогим.

Согласно этим требованиям, круг химических соединений, которые могут быть использованы в стоматологической практике в качестве антисептиков и дезинфектантов, весьма ограничен. Каждое из этих соединений имеет свои преимущества и недостатки.

В процессе использования биоцидов у многих микроорганизмов может формироваться устойчивость к тем или иным антисептикам и дезинфектантам. Различные микроорганизмы обладают неодинаковой чувствительностью к биоцидам (рис. 26.1).

Стандартизация антисептиков. Различия в быстроте и полноте действия разных антисептиков требуют их стандартизации путем сравнения с веществом, обладающим «эталонной» антисептической активностью. Таким веществом служит фенол. Исторически фенол, или карболовая кислота, — прототип всех антисептиков. Возможность его применения для обеззараживания открыл в 1865 г. великий английский хирург Джозеф Листер, обнаружив, что предоперационная обработка рук хирурга, инструментов и кожи больного фенолом резко снижает частоту послеоперационных инфекций. Феноловый коэффициент любого антисептика находят путем деления обратной величины

его минимально действующей концентрации на обратную величину минимально действующей концентрации фенола, причем обе величины определяют в одних и тех же условиях и в отношении одних и тех же микроорганизмов.

Хотя феноловый коэффициент задает основной стандарт, в оценке действия антисептиков остается еще много проблем. Например, вещество может быть высокоактивным по отношению к микроорганизмам, но токсичным для живых тканей. Или оно уничтожает бактерии во внешней среде, но относительно неактивно в организме.

В настоящее время среди различных групп антисептиков выделяют средства высокого, среднего и низкого уровней активности (табл. 26.1).

Таблица 26.1. Уровень активности антисептиков и дезинфектантов в зависимости от воздействия на различные микроорганизмы (по Favero N.S., Bond W.W., 1991)

Уровень активности	«Цидный» эффект					
	Бактерии			Грибы [*]	Вирусы	
	споры	микобактерии	вегетативные формы		безоболочечные	оболочечные
Высокий	+ ^{**}	+	+	+	+	+
Средний	- ^{***}	+	+	+	± ^{****}	+
Низкий	-	-	+	±	±	+

* Включая большинство спор.

** При длительной экспозиции и высокой концентрации дезинфектанта и незначительном количестве спор.

*** Некоторые дезинфектанты со средней активностью, например гипохлориты, могут обладать некоторой спороцидной активностью, в то время как большинство, например спирты и фенолы, в отношении спор не активны.

**** Отдельные дезинфектанты со средней активностью проявляют некоторую активность в высокой концентрации и при длительной экспозиции.

К антисептикам и дезинфектантам *высокого уровня* относятся, например, альдегиды (формальдегид, глутаровый альдегид, янтарный диальдегид), кислородосодержащие препараты (водорода пероксид, калия перманганат). Они обладают выраженными антимикробными свойствами в отношении всех вегетативных микроорганизмов и части спор. Их обеззараживающее действие достигается при кратковременной экспозиции (10–45 мин). Среди средств *среднего уровня* можно назвать галогены (йодистые, хлорактивные и другие препараты), спирты, фенол и его производные (тимол, триклозан). К веще-

ствам *низкого уровня* относятся, в частности, поверхностно-активные соединения: четвертичные аммониевые соединения (бензалкония хлорид, цетилпиридиния хлорид), бигуаниды (хлоргексидина биглюконат).

Классификация

Традиционно антисептики и дезинфектанты делятся по химической структуре на органические и неорганические соединения, которые можно разделить на несколько основных групп.

1. Альдегиды и альдегид-содержащие.
2. Кислород-содержащие или окислители.
3. Галогены и галоген-содержащие.
4. Спирты.
5. Поверхностно-активные вещества (ПАВ).
6. Фенол и его производные.
7. Красители.
8. Соли металлов.
9. Кислоты.

Кроме приведенной систематизации, антисептики и дезинфектанты разделяются по своему назначению (стерилизация поверхностей, инструментов, обработка кожи рук, слизистых оболочек и т.д.).

Альдегиды

К группе альдегидов или альдегид-содержащих веществ относятся *формальдегид, глутарал (глутаровый альдегид), янтарный диальдегид* и др. Все они являются дезинфицирующими средствами высокого уровня.

Показания к применению в стоматологии: дезинфекция стоматологического оборудования, например наконечников; альдегиды включают в состав некоторых пломбировочных материалов (резорцин-формалиновая паста).

Механизм действия. Эффект в отношении всех видов микроорганизмов осуществляется за счет алкилирования карбоксильных, амина- и сульфгидрильных групп аминокислот и подавления таким путем синтеза белков.

Фармакодинамические эффекты. На практике используются дезодорирующий, дезинфицирующий и стерилизационный эффекты альдегидов. Их бактерицидные, вируцидные, фунгицидные свойства обеспечивают широкий спектр активности против бактерий, грибов, вирусов, микобактерий. Среди препаратов этой группы наибольшей

антимикробной активностью обладает глутарал. В отношении спор водные растворы альдегидов обладают низкой эффективностью, которая повышается при рН 7,5–8,5, комбинации альдегида со спиртом.

Положительными качествами этой группы препаратов являются отсутствие или низкая коррозирующая активность в отношении металлов и отсутствие резких запахов (кроме формалина). Недостатками их является высокая токсичность (см. ниже), требующая проводить работу с ними в отсутствие пациентов, и выраженная способность фиксировать органические загрязнения — кровь, слизь, гной и т.д., что требует предварительной отмывки медицинских изделий с помощью ватно-марлевых тампонов или использования их комбинации с ПАВ.

Фармакокинетика. Возможно всасывание через кожу и слизистые оболочки. Растворы стабильны в течение 14 дней.

Нежелательные действия

Местные: выраженное раздражающее действие на кожу и слизистые глаз, носа; резкий запах; пары формальдегида вызывают раздражение дыхательных путей, кашель, дисфагию, спазм и отек гортани, бронхит и пневмонию, в редких случаях — отек легких; могут оказывать канцерогенное действие; при попадании внутрь — клиническая картина химического ожога пищеварительного тракта (рвота с кровью, жажда, токсический шок).

Системные: диспептические явления, поражение ЦНС (психомоторное возбуждение, головная боль, нарушения сна, расстройства зрения, атаксия, судороги, потеря сознания), метаболический ацидоз, токсические гепато- и нефропатия, почечная недостаточность.

Лекарственные взаимодействия. Водные растворы являются дезинфектантами среднего уровня, но при оптимальных условиях (рН 7,5–8,5) или в комбинации со спиртами (этиловым, изопропиловым) их дезинфицирующая активность повышается до дезинфектантов высокого уровня, то есть приобретаются выраженные антимикробные свойства в отношении всех вегетативных микроорганизмов и части спор. Так, бактерицидное действие 2% раствора глутарала усиливается 70% раствором изопропанола (изопропилового спирта) в течение 10 мин; гибель спор наступает в течение 3–10 ч. Водные растворы формальдегида (1–10%) оказывают бактерицидное действие в сроки от 1 до 6 ч, а спиртовой — через 15–20 мин.

Препараты

Формальдегид (формальдегида раствор) применяется в концентрациях 1–10%, вызывая гибель микроорганизмов и спор в течение 1–6 ч.

Водные растворы формальдегида (0,5–1%), использовавшиеся длительное время с целью дезинфекции рук, в настоящее время применяются редко, так как оказывают выраженное раздражающее действие на кожу и слизистые, а также в связи с резким специфическим запахом. Применяется в основном для дезинфекции инструментария.

Чаще используется 37% раствор формальдегида с добавлением спирта метилового, так называемый формалин, который применяется для стерилизации наконечников.

Формалин используется при приготовлении резорцин-формалиновых смеси и пасты, которые применяются для дезинфекции и пломбирования труднопроходимых каналов зуба (по методу Альбрехта, 1912). В настоящее время от использования резорцин-формалинового метода отказываются, так как в отдаленном периоде после лечения возникают рецидивы эндодонтической патологии, отмечается значительная сложность при перелечивании каналов зубов, изменение цвета коронки зуба, ее колкость и хрупкость. Кроме того, имеются данные о системном распределении препарата в организме человека.

Глутарал (глутарал-Н, деконес Денталь, эригид форте, АДС-521) применяется в виде 2% раствора для стерилизации стоматологического и другого инструментария, некоторых протезных материалов.

Выпускается в двухкомпонентной системе (2% раствор в банках и бутылках по 1–30 л и порошок, состоящий из активатора — щелочных агентов, ингибитора коррозии, индикатора или красителя в пленочных упаковках по 10 и 300 г); в виде концентрата жидкого и концентрата жидкого в смеси с четвертичными аммониевыми соединениями (ЧАС).

Янтарной кислоты диальдегид (Гигасепт ФФ[®]) по антимикробной активности не уступает глутаралу, но менее токсичен. Комбинация с диметокситетрагидрофураном усиливает обеззараживающие свойства янтарного диальдегида и обуславливает высокую эффективность при стерилизации медицинских изделий.

Выпускается в виде 11% жидкого концентрата с 3% диметокситетрагидрофурана во флаконах, канистрах, бочках по 2, 5 и 200 л.

Кислород-содержащие препараты

К кислород-содержащим веществам (окислителям) относятся *водорода пероксид, калия перманганат*.

Показания к применению в стоматологии. Водорода пероксид используется для дезинфекции и предстерилизационной обработки стоматологического оборудования (зеркал, наконечников, наконечников для слюноотсосов, пылесосов и др.), обработки корневых каналов; в виде

3% раствора используется для промывания ран, полоскания полости рта, а также для обеспечения гемостаза. Водные растворы калия перманганата (0,1–0,5%) используются как антисептическое средство для промывания ран, полоскания полости рта.

Механизм действия. Кислород-содержащие препараты являются сильными окислителями. В результате выделения атомарного кислорода активизируется образование свободных радикалов, что приводит к повреждению клеточной мембраны и ДНК микробной клетки.

Фармакодинамические эффекты. Достоинством препаратов этой группы является хорошая очищающая способность, безопасность, экологичность. Кислород-содержащие вещества обладают широким спектром антимикробной активности в отношении бактерий, микобактерий, грибов, вирусов, спор бактерий. Их растворы не имеют запаха.

При контакте водорода пероксида с поврежденной кожей или слизистыми оболочками под влиянием каталаз высвобождается молекулярный кислород, при этом происходит механическое очищение и инактивация органических веществ (протеины, кровь, гной). Большое значение в данном случае имеет механическое очищение поврежденных тканей. Антисептическое действие не является стерилизующим, при применении перекиси водорода происходит лишь временное уменьшение количества микроорганизмов. Обильное пенообразование способствует тромбообразованию и остановке кровотечения из мелких сосудов. Калия перманганат же в присутствии органических веществ отщепляет атомарный кислород, антисептическое действие которого выражено в большей степени, чем молекулярного. Атомарный кислород обеспечивает антимикробное и дезодорирующее действие, а образующийся оксид марганца оказывает вяжущее действие. Для дезодорирующего эффекта применяют 0,01–0,1% растворы. Растворы калия перманганата в разведении 1:10 000 вызывают гибель многих микроорганизмов в течение 1 ч.

Фармакокинетика. Возможно всасывание с поверхности кожи и слизистых оболочек.

Нежелательные действия. В высоких концентрациях кислород-содержащие вещества обладают раздражающим и прижигающим действием. При частом использовании отмечено снижение чувствительности микрофлоры, контаминация рабочих растворов.

Водорода пероксид (6%) может вызывать коррозию некоторых металлов и обесцвечивание обрабатываемых тканей, оказывать резорбтивное действие. Растворы нестабильны при хранении, особенно на свету и при $pH > 10$ или < 4 .

Лекарственные взаимодействия. В присутствии цианидов, азидов, сульфитов активность кислород-содержащих веществ снижается. Действие водорода пероксида усиливается в присутствии фенолов, железа, меди, марганца, аскорбиновой кислоты. При взаимодействии калия перманганата с органическими (уголь, сахар, танин) и легко окисляющимися веществами может произойти взрыв.

Недостаточность каталазы и акаталазия представляют собой наследственные заболевания, проявляющиеся в подростковом возрасте рецидивирующими изъязвлениями десен. В более тяжелых случаях возникают альвеолярная гангрена, атрофия десен, выпадение зубов. Злокачественная форма характеризуется распространением гангрены на мягкие ткани и кости челюстей. Описаны также и бессимптомные случаи. У таких больных применение перекиси водорода не сопровождается выделением пузырьков кислорода, а цвет крови становится коричнево-черным. Люди с гипокаталазией и особенно с акаталазией обладают высокой чувствительностью к спиртным напиткам из-за уменьшения скорости окисления этилового спирта. Специфического лечения акаталазии не существует. При наличии воспалительных очагов используют антибиотики, сульфаниламиды, антисептические средства и т.д.

Препараты

Водорода пероксид (Перекись водорода*, перекиси водорода раствор, перекиси водорода раствор концентрированный — пергидроль) используется в виде 3% водного раствора для дезинфекции и дезодорации кожи, слизистых оболочек, ран; 0,25–1% раствор для полосканий при стоматите; 3% раствор для предстерилизационной обработки стоматологического оборудования (зеркала, наконечники, наконечники для слюноотсосов, пылесосов и др.).

Выпускается в виде 3%, 7,5–11% и 33% растворов во флаконах, бутылках, канистрах по 25, 40, 50, 90, 100, 1000 мл, 10, 20 кг.

Калия перманганат используется в виде 0,01–0,1% водного раствора как антисептическое средство для промывания ран и полоскания полости рта, при язвенно-некротических гингивитах и стоматитах для ускорения отторжения некротизированных тканей. При катаральном воспалении слизистой оболочки рта и в период эпителизации эрозивно-язвенных поверхностей препарат не применяется, так как может повредить вновь образующиеся эпителиальные клетки. В разведении 1:10 000 вызывает гибель многих микроорганизмов в течение 1 ч.

Выпускается в виде порошка в пакетах, банках, пробирках, флаконах по 1, 3, 5, 15 г.

Галогены и галогеносодержащие соединения

К группе галогенов и галогеносодержащих препаратов относятся вещества, имеющие в своей структуре фтор, хлор, бром, йод, часто в соединении с кислородом. Они являются сильными окислителями, оказывают быстрое бактерицидное действие. В результате быстрого высвобождения галогена (в ряде случаев и кислорода) из неорганических соединений развивается повреждающее влияние не только на микроорганизмы, но и ткани. С давних пор в медицине используются препараты элементарного йода (йода раствор спиртовой, йода раствор в водном растворе калия йодида — раствор Люголя). Позже стали применять органические йод- и фтор-содержащие соединения, не повреждающие ткани. Активность и агрессивность галогенов убывают с увеличением молекулярной массы: фтор → хлор → бром → йод.

Соединения хлора

Соединения хлора (*хлорная известь, хлорамин, натрия гипохлорит*) — традиционные средства для дезинфекции, используемые в нашей стране в любой отрасли, хотя во всем мире от них уже отказались. Эти средства токсичны, негативно влияют на живые ткани, разрушают материалы, являются источником образования диоксинов — чрезвычайно опасного класса токсичных соединений.

В стоматологии применяются в качестве как антисептиков, так и дезинфектантов.

Механизм действия. При растворении хлорактивных соединений в воде происходит образование хлорноватистой кислоты с последующим высвобождением свободного хлора и активного кислорода, вызывающих денатурацию белков и нуклеиновых кислот, а также подавляющих некоторые ферментные реакции в микробной клетке.

Фармакодинамические эффекты. Хлорактивные соединения обладают бактерицидным, вирулицидным, фунгицидным, а в больших концентрациях и спороцидным действием; используется дезинфицирующий эффект.

Фармакокинетика. Возможно всасывание с поверхности кожи и слизистых оболочек.

Нежелательные действия: резкий запах, раздражение слизистых оболочек глаз и верхних дыхательных путей; обесцвечивают окрашенные изделия, вызывают коррозию металлов.

Лекарственные и другие взаимодействия. Инактивируются органическими веществами.

Препараты

Хлорамин (Хлорамин Б^{*}) содержит 25–29% активного хлора. Применяется в виде растворимых таблеток. Обладает бактерицидным эффектом в отношении грамположительных кокков, менее активен против грамотрицательных бактерий, спор и вирусов, не уничтожает цисты *Entamoeba histolytica*. Применяется для обработки помещений, неметаллического инструментария, рук персонала (0,5% раствор), каналов корня зуба (4–5% раствор), полостей (0,1% раствор), лечения инфицированных ран (1,5–2% раствор).

Стоек при хранении в сухом виде. Рабочими растворами можно пользоваться 15 сут.

Натрия гипохлорит (Паркан^{*}, Хлорокс[®], Септодонт[®], Эдеталь^{*} гель, Белодез^{*}) применяется в виде 0,5–3% раствора. Может использоваться для очистки и дезинфекции загрязненных ран. Гипохлорит при соприкосновении с белками тканей быстро распадается, высвобождая атомарный хлор, который, соединяясь с аминогруппами, образует хлорамин. В результате протекающих с белками химических реакций пептидные связи разрываются, протеины растворяются, а не свертываются, поэтому гипохлорит обладает, помимо обычного дезинфицирующего, уникальным свойством растворять органическое содержимое корневых каналов: некротические ткани, гной, продукты распада или обрывки экстирпированной пульпы.

Хлорная известь в настоящее время не используется в медицинской практике из-за плохой растворимости, низкой стабильности растворов, раздражающего действия на слизистые оболочки, способности вызывать коррозию металлов и обесцвечивание тканей.

Соединения йода

В стоматологии используют препараты элементарного йода (*йода раствор спиртовой* и др.) и органические соединения йода, представляющие собой резервуар постоянно высвобождающегося молекулярного йода (*Йодиол^{*}* и т.п.).

Механизм действия связан с высвобождением йода, который взаимодействует с аминокислотами и жирными кислотами микробов. Раствор йода в соотношении 1:20 000 вызывает гибель микроорганизмов в течение 1 мин, а спор — в течение 15 мин. Противомикробное действие органических соединений йода проявляется только при контакте

с тканями и микроорганизмами, восстанавливающими связанный йод до элементарного.

Фармакодинамические эффекты. Антисептическое действие достигается за счет антибактериального, противовирусного и фунгицидного эффектов; используются также местные раздражающий, противовоспалительный и анальгезирующий эффекты. Препараты элементарного йода в больших концентрациях вызывают прижигающий эффект.

Фармакокинетика. При контакте с кожей и слизистыми оболочками 30% йода превращается в йодиды, а остальная часть в активную форму. Возможно всасывание с поверхности кожи и слизистых. Всасываясь, йод проникает в ткани и органы, избирательно накапливаясь в щитовидной железе. Йод участвует в синтезе тироксина, влияет на липидный обмен, уменьшает свертываемость крови. Выделяется из организма почками, частично кишечником, потовыми и молочными железами.

Нежелательные действия.

Местные: раздражающее действие; высокие концентрации могут вызвать денатурацию белков в месте обработки, окрашивание поверхностей.

Системные: йодизм — ринит, крапивница, отек Квинке, кашель, слезотечение, саливация, тошнота, рвота, головная боль, угреподобная сыпь; токсическое поражение щитовидной железы. У лиц с повышенной индивидуальной чувствительностью к йоду возможно развитие дерматита.

Органические соединения йода менее токсичны.

Лекарственные взаимодействия. Фармацевтически не совместим с эфирными маслами, растворами аммиака. Щелочная или кислая среда, присутствие жира, гноя, крови снижает антисептическую активность йода.

Противопоказания. Гиперчувствительность, возраст до 5 лет. Не рекомендуется с 3 мес беременности и в период грудного вскармливания. Тяжелые заболевания печени и почек.

Препараты

А. Препараты элементарного йода.

Йода раствор спиртовой 1%, 2%, 3% является наиболее распространенным антисептическим средством для дезинфекции неповрежденной кожи.

Йода раствор спиртовой 5% содержит элементарный йод (5 частей), калия йодид (2 части), воду и 95% спирт этиловый (поровну)

до 100 частей); применяется в качестве антисептического средства для обработки кожи и слизистых оболочек при оперативных вмешательствах.

Йод + калия йодид + глицерол (Люголя раствор с глицерином[•]) содержит элементарный йод (1 часть), калия йодид (2 части), Глицерин[•] (94 части) и воду (3 части), применяется для обработки слизистых оболочек ротовой полости.

Б. Органические соединения йода.

Йодинол[•] содержит элементарный йод, калия йодид, поливиниловый спирт и воду. Применяется в виде 1% раствора. Комплексное соединение, в котором благодаря наличию поливинилового спирта замедляется выделение элементарного йода, удлиняется его антисептический эффект и уменьшается раздражающее действие на ткани. Оказывает бактерицидное действие как на грамположительную, так и на грамотрицательную флору (наиболее активно на стрептококки и кишечную палочку), а также на патогенные грибы. Стафилококки менее чувствительны. Синегнойная палочка устойчива. Применяется для обработки корневых каналов, лечения периодонтита, гнойных хирургических заболеваний, термических и химических ожогов.

Йодонат[•] — препарат, состоящий из 4–5% йода в сочетании с поверхностно-активным веществом; содержит йод, калия йодид, кислоту ортофосфорную, эмульгатор, воду. Обладает бактерицидной активностью в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, спор, оказывает фунгицидное действие. Применяется в виде 1% раствора (для чего разводится водой в пропорции 1:4,5) как антисептическое средство для обработки операционного поля при хирургических вмешательствах. Используется только в условиях стационара. Активный раствор имеет темно-коричневую окраску, при обесцвечивании раствора антисептическая активность снижается.

Повидон-йод (Бетедин[•], Йодовидон[•], Октасепт[•], Повидон-йод[•]) — водорастворимый комплекс поливинилпирролидона и йода (концентрация свободного йода — 0,1–1%). Применяется как антисептическое средство. При контакте с кожей и слизистыми оболочками йод постепенно равномерно высвобождается, оказывая местное противомикробное действие в отношении многих микроорганизмов, в том числе микобактерий туберкулеза и спор. Эффект развивается быстро (15–60 с) и продолжается до тех пор, пока сохраняется окраска на месте нанесения. Осмотическая активность повинилпирролидона обеспечивает отток из раны. Выпускается в различных лекарственных формах: растворы, мази, аэрозоли, средства для хирургической обра-

ботки, шампуни, средства для очистки кожи. Растворы повидон-йода могут контаминироваться *Pseudomonas* и другими грамотрицательными бактериями. Несовместим с другими антисептическими и дезинфицирующими средствами, особенно содержащими ртуть, ферменты, щелочи и окислители.

Повидон-йод + калия йодид (Йодопирон^а, Йодопириновая мазь^а, Сульйодопирон^р). Используется для обработки рук, операционного поля и лечения гнойных ран (I фаза раневого процесса). Выпускается в виде порошка для приготовления растворов (используются 0,1%, 0,5% и 1% растворы), мази, аэрозоли.

Спирты

Спирты используются в медицинской практике в качестве антисептических и дезинфицирующих средств как самостоятельно, так и в качестве растворителей, усиливающих активность других дезинфицирующих средств (поверхностно-активные вещества, йод, альдегиды и др.). При этом используются этиловый, пропиловый и изопропиловый спирты. В России чаще применяется этиловый спирт.

В стоматологии применяются для обработки операционного поля и рук хирурга.

Механизм действия связан с денатурацией белков микробной клетки.

Фармакодинамические эффекты. Антисептический и дезинфицирующий; оказывают бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные кокки, палочки, микобактерии, грибы и вирусы. Бактериальные споры устойчивы, поэтому нельзя использовать для обработки стоматологического инструментария. Возможна контаминация растворов. Антибактериальная активность пропилового и изопропилового спиртов выше, чем этилового, а противовирусная активность — ниже.

Фармакокинетика. Возможно всасывание с поверхности кожи и слизистых оболочек. Оптимальной концентрацией являются 60–90% растворы спиртов. При обработке кожи 70% этанол проникает в более глубокие слои эпидермиса, чем 96%, обладающий дубящим действием.

Нежелательные действия.

Местные: при частом использовании — раздражение и повреждение кожи и слизистых (ожоги).

Системные: всасываясь с обработанных поверхностей, вызывают угнетение ЦНС.

Лекарственные взаимодействия. В присутствии воды активность спиртов повышается; добавление биоцидов увеличивает антисептиче-

ский эффект за счет снижения летучести спиртов. Соединение спирта с повидон-йодом усиливает повреждающее действие (возможны глубокие химические ожоги кожи), соединения с хлоргексидином — некрозы кожи. Фиксируют органические загрязнения, вызывают повреждение изделий из пластмассы и резины.

Препараты

Этанол (Спирт этиловый^{*}). В России в качестве антисептика преимущественно используется этанол. Для обработки кожи перед оперативными вмешательствами он применяется в виде водных растворов (40%, 70%, 90%). В стоматологической практике используется (наряду с эфиром) для антисептического, подсушивающего и обезжиривающего действия при обработке кариозной полости, чтобы обеспечить лучшую адгезию постоянного пломбировочного материала. За рубежом наряду с этиловым применяются пропиловый и изопропиловый спирты (50%, 60%).

Поверхностно-активные вещества

Поверхностно-активные вещества (ПАВ) разделяются по способности ионизироваться в водных растворах. Их разделяют на катионные, анионные, амфолитные (амфотерные) и неионогенные. В качестве самостоятельных биоцидов используют только катионные и амфолитные ПАВ как наиболее активные.

К катионным ПАВ относятся следующие.

- ▶ Четвертичные аммониевые соединения (ЧАС): цетилпиридиния хлорид, бензалкония хлорид, деквалиния хлорид, этилендецил-оксикарбонил-метилдиметиламмония дихлорид, бензилдиметилмиристоиламино-пропиламмония хлорида моногидрат.
- ▶ Бигуаниды: хлоргексидина биглюконат, полигексаметиленгуанидина хлорид, алексидин[®].
- ▶ Диамидины: пропамидин[®] — используется только в комбинациях с другими препаратами.
- ▶ Гексагидропиридины: гексэтидин.

К амфолитным дезинфектантам относят амфолан, используемый в виде 2% раствора для обработки помещений.

Четвертичные аммониевые соединения

Показания к применению. Используются для обработки помещений, предметов обстановки, санитарно-технического оборудования, кожи рук, обработки гнойных ран, воспалительных заболеваний полости рта и т.д.

Механизм действия обусловлен изменением поверхностного натяжения воды, что способствует очищению кожи и различных предметов от жира, инородных частиц и микроорганизмов, то есть обеспечивается моющее действие. Кроме того, ЧАС изменяют проницаемость клеточных мембран, денатурируют белки и инактивируют ферменты. Препараты активны в отношении вегетативных форм бактерий, грибов и оболочечных вирусов. Однако не действуют на микобактерии туберкулеза, споры бактерий и многие вирусы. При нанесении на кожу они образуют пленку, под которой могут остаться живые микроорганизмы. Дезинфицирующий эффект наступает через 0,5–1 ч.

Фармакодинамические эффекты: моющий, дезинфицирующий, антисептический, преимущественно фунгицидный. Некоторые из них обладают местноанестезирующим действием, стимулируют ранозаживление.

Фармакокинетика. Практически не всасываются.

Нежелательные действия: аллергические реакции в виде дерматита, кожного зуда.

Лекарственные и другие взаимодействия. Эффект ЧАС уменьшается поверхностно-активными веществами, в связи с чем они не совместимы с мылами. Адсорбируются пористыми и волокнистыми материалами и удаляются ими из раствора.

Препараты

Бензалкония хлорид (Катамин Б^р, Инцидин ликвид^р, Роккал^р, Фарматекс^а). Наружно применяется в виде 1% водного раствора для первичной или первично-отсроченной обработки ран, профилактики инфицирования госпитальными штаммами, для лечения гнойных ран, дренирования костных полостей при остеомиелите. Дезинфекция помещений, предметов обстановки, санитарно-технического оборудования и изделий медицинского назначения проводится 1–12% водными растворами. Обладает спермицидным эффектом, используется как интравагинальный контрацептив (Фарматекс^а). Применяется как консервант при приготовлении многих ЛС.

Цетилпиридиния хлорид в стоматологии применяется в виде комбинированных препаратов: *церигель*^р (цетилпиридиния хлорид 0,2 г, поливинилбутирал^р 4 г, этанол 96%) — для обработки рук медицинского персонала перед хирургическими вмешательствами и другими манипуляциями; *Калгель*^а (с лидокаином) — при болевом синдроме при прорезывании зубов у детей.

Деквалиния хлорид (Декамин[®], декаметоксин) активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, обладает противовирусным, противогрибковым, противовоспалительным, гемостатическим действием. Используется при кандидозе слизистой оболочки полости рта; воспалительных процессах в полости рта и глотки (тонзиллите, стоматите, фарингите, глоссите, афтозном стоматите) сублингвально или защечно по 0,15–0,3 мг каждые 3–5 ч, при тяжелом течении инфекций — каждые 2 ч.

Этилендициклоксикарбонилметилдиметиламмония дихлорид (этоний) — бисчетвертичное аммониевое соединение. Обладает антисептическим, обезболивающим действием и стимулирует процессы регенерации. Эффективен в отношении стрептококков, стафилококков и других микроорганизмов. В виде 0,5–1% мази применяется для лечения стоматитов, гингивитов, пасты — пульпитов, кариеса зубов. В виде 1% геля на гидрофильной основе применяют при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите, герпетических поражениях, эрозивно-язвенных формах красного плоского лишая и лейкоплакии, декубитальных язвах и лучевых поражениях СОПР. Противопоказан при гнойных и гангренозных формах пульпитов.

Бензилдиметилмиристоиламинопропиламмония хлорида моногидрат (Мирамистин[®]) — 0,01% раствор обладает бактерицидным, фунгицидным, вирулицидным, иммуностимулирующим, ранозаживляющим действием, снижает резистентность микроорганизмов к антибиотикам. Применяется для лечения гнойных ран в виде орошений, при лечении периодонтита, гигиенической обработки съемных протезов.

Бигуаниды

Бигуаниды — одна из самых широко применяемых во всем мире группа биоцидов. В России в основном используется хлоргексидин в виде глюконата (Гебитан[®]) и биглюконата, а также полигексаметиленгуанидина хлорид.

Показания к применению: используются для обработки помещений, медицинского и санитарно-технического оборудования, операционного поля и рук хирурга, обработки гнойных ран, при гнойно-воспалительных заболеваниях слизистой полости рта и пародонта, дезинфекции съемных протезов и др.

Механизм действия: обусловлен повреждением клеточной мембраны за счет сильноосновной группы, связанной с липофильными участками, нарушением АТФ-азного комплекса и коагуляцией содержимого микробной клетки.

Фармакодинамические эффекты: моющий, дезинфицирующий, антисептический.

Фармакокинетика. Практически не всасываются с поверхности кожи. После случайного проглатывания 300 мг хлоргексидина C_{max} достигается через 30 мин и составляет 0,206 мкг/л. Выводится в основном через ЖКТ (90%), менее 1% выделяется почками.

Нежелательные действия: преходящие сухость и зуд кожи, возможны дерматит, аллергические реакции.

С осторожностью применяют у детей.

Лекарственные и другие взаимодействия. Дезинфицирующий эффект усиливают спирты. Бактерицидное действие усиливается с повышением температуры. В кислой среде эффективность резко падает. Нежелательно одновременное применение препаратов йода во избежание развития дерматитов.

Препараты

Хлоргексидин — по своей химической структуре он может быть отнесен к хлор-содержащим, производным ЧАС бигуанида и катионным антисептикам.

В зависимости от используемой концентрации проявляет в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий как бактериостатическое, так и бактерицидное действие. Бактериостатическое действие (как водных, так и спиртовых рабочих растворов) проявляется в концентрации 0,01% и менее; бактерицидное — в концентрации более 0,01% при температуре 22 °С и экспозиции 1 мин. Фунгицидное действие — при концентрации 0,05%, температуре 22 °С и экспозиции 10 мин. Вирулицидное действие проявляется при концентрации 0,01–1%. Не действует на кислотоустойчивые формы бактерий, микробные споры, грибы, вирусы. Стабилен, после обработки кожи (рук, операционного поля) сохраняется на ней в некотором количестве, достаточном для проявления бактерицидного эффекта. Сохраняет активность (хотя несколько сниженную) в присутствии крови, гноя, различных секретов и органических веществ. Систематическое использование хлоргексидина приводит к накоплению этого вещества на коже и усилению противомикробного действия.

В стоматологии для полоскания, орошения и аппликаций при гингивитах, стоматитах, пародонтите, альвеолите применяют 0,05%, 0,2% и 0,5% водные растворы. На пораженную поверхность слизистых оболочек наносят 5–10 мл раствора с экспозицией 1–3 мин 2–3 раза в сутки. Раствор хлоргексидина глюконата (0,2%) уменьша-

ет образование зубного налета. Используется также гель с хлоргексидином 1% (Элюгель[▲]).

Обработку медицинского инструмента и рабочих поверхностей проводят чистой губкой, смоченной 0,5% раствором антисептика, или путем замачивания. Дезинфекция операционного поля проводится 0,5% раствором в 70% этаноле в течение 5 мин; дезинфекция рук — 0,5% раствором в 70% этаноле или 1% водным раствором.

Хлоргексидин выпускается в виде готовых лекарственных форм для дезинфекции и антисептики (Гибискраб[▲], Пливасепт[▲] и др.).

Нежелательные эффекты: аллергические реакции (кожная сыпь), сухость кожи, зуд, дерматит, липкость кожи рук (в течение 3–5 мин), фотосенсибилизация.

При использовании дентального геля или растворов для полоскания может изменяться цвет зубов, языка и пломбировочного материала, происходит отложение зубного камня, десквамация слизистой оболочки ротовой полости и отек слюнных желез, нарушения вкуса.

Себидин[▲] — соединение хлоргексидина с аскорбиновой кислотой применяется для лечения гингивитов и других воспалительных заболеваний полости рта.

Спиртовые растворы (0,5%, 1,5% растворы в 70% этиловом спирте) используются для обработки рук хирурга.

Цитеал[▲] — пенообразующий антисептический раствор для наружного применения. В состав препарата входят: примидон (Гексамидин[▲]) (100 мг) — катионный антисептик из группы диамидинов, хлоргексидин (20% раствор 0,5 мл), хлорокрезол[®] (300 мг) — антисептик из группы галогенофенолов. Применяется для обработки кожи и слизистых оболочек в разведении 1:10, ран, рук персонала.

Полигексаметиленгуанидина хлорид (Аनावидин[▲], Полисепт[®]) обладает местным противомикробным, противовирусным, противогрибковым действием, используется в качестве дезинфицирующего средства для обработки помещений, рабочих поверхностей в медицинских учреждениях.

Гексагидропиридины

Основным представителем является **гексэтидин** (Гексорал[▲], Стопангин[▲]).

Показания к применению: инфекционно-воспалительные и грибковые заболевания полости рта и гортани, тонзиллит, фарингит, стоматит, глоссит, гингивит, пародонтоз, пародонтопатии, альвеолит, афты, кро-

воточивость десен, травмы и операции (пред- и послеоперационный период) области рта и гортани, профилактика суперинфекции; в качестве гигиенического и дезодорирующего средства у лежачих и нуждающихся в уходе больных.

Фармакодинамика: антимикробный и антисептический препарат широкого спектра действия для местного применения, активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов и грибов.

Применяется в виде 0,1% раствора для полосканий или промываний в течение 30 с либо наносят с помощью ватной палочки на поврежденные места; 0,2% раствора в виде спрея обрабатывают пораженные участки в течение 1–2 с.

Нежелательные действия: аллергические реакции, снижение аппетита, нарушение вкусовых ощущений; при длительном применении — изменение окраски зубов.

Противопоказания: гиперчувствительность, детский возраст до 4 лет.

Фенол-содержащие препараты

Как уже отмечено выше, фенол был исторически первым, примененным в хирургической практике антисептиком. В настоящее время применение фенола и его производных ограничено из-за неприятного едкого запаха, раздражающего и сенсибилизирующего действия некоторых из них, канцерогенного действия.

В качестве биоцидных добавок к мылам, зубным пастам, антисептическим кремам и мазям используются бифенольные производные триклозан и гексахлорофен.

Механизм действия: взаимодействуют с белками микробной клетки, вызывая их денатурацию, нарушают коллоидное состояние клетки, растворяясь в липидах клеточной мембраны, повышают ее проницаемость; воздействуют на окислительно-восстановительные процессы.

Фармакодинамические эффекты: обладают бактерицидной активностью в отношении вегетативных форм бактерий (преимущественно аэробных) и грибов, на споры влияют слабо; оказывают дезинфицирующее действие. Некоторые обладают прижигающим действием.

Фармакокинетика: легко всасываются через кожу и слизистые. Растворимы в воде, спирте, глицерине.

Нежелательные реакции: рвота, диарея, возбуждение с последующим угнетением ЦНС, расстройства дыхания, отек легких, нарушения функции сердца, печени, почек, ацидоз, гемолиз эритроцитов, метгемоглобинемия, полиорганная недостаточность.

Лекарственные взаимодействия: не описаны. В кислой среде активность выше.

Препараты

Триклозан применяется в виде 0,2–0,5% спиртовых растворов, входит в состав некоторых видов зубных паст, мыла.

Поликрезулен (Ваготил[®]) в стоматологии используют как местное антисептическое и прижигающее средство при вялозаживающих ранах с грануляциями, стоматите, афтозном стоматите, при гипертрофическом гингивите. При небольших хирургических стоматологических вмешательствах может применяться как гемостатик.

Красители

Микроорганизмы значительно различаются по способности окрашиваться теми или иными красителями и сродству к некоторым из них. Многие красители оказались антисептиками.

К препаратам этой группы относятся **этакридин** (**Этакридина лактат**[®]), **бриллиантовый зеленый**, **метилтиониния хлорид** (**Метиленовый синий**[®]), обладающие бактериостатическим, а при высоких концентрациях и бактерицидным действием. Их применяют в качестве наружных антисептических средств при обработке кожи и слизистых.

Механизм действия: связан с задержкой роста бактерий за счет сродства к фосфорнокислым группам нуклеопротеидов.

Фармакодинамические эффекты: антисептический, дезинфекционный, прижигающий.

Фармакокинетика: практически не всасываются с поверхности кожи и слизистых; плохо растворяются в воде и спиртах.

Нежелательные реакции: местные аллергические реакции.

Препараты

Из группы красителей в стоматологии применяют **этакридина лактат** (Риванол[®]). Он оказывает противомикробное действие, главным образом при инфекциях, вызванных кокками, особенно стрептококками. В больших концентрациях коагулирует белки, в низких проявляет определенную селективность, ингибируя некоторые ферменты микроорганизмов. Препарат мало токсичен, не вызывает раздражения тканей. При воспалении слизистых оболочек рта, зева, носа используют полоскание 0,1% раствором или смазывание 1% раствором.

Взаимодействие: фармацевтически несовместим со щелочами (образует осадок), с сульфатами, хлоридами, салицилатами, бензоатами (образует нерастворимые соединения).

Противопоказания: гиперчувствительность, альбуминурия.

Соли металлов

В современной стоматологии соли некоторых тяжелых металлов используются в качестве прижигающих средств в высоких концентрациях. С этой целью применяют соединения серебра, меди и реже — цинка. Использование средств данной группы ограничено из-за их повреждающего действия на окружающие ткани.

Механизм действия: вызывают преципитацию белка и необратимо блокируют сульфгидрильные группы ферментов микробной клетки.

Фармакодинамические эффекты: прижигающий, склерозирующий, антисептический.

Фармакокинетика: легко всасываются через кожу и слизистые; хорошо растворяются в воде и спирте.

Нежелательные реакции: резорбтивное действие, привыкание, некроз тканей.

Лекарственные взаимодействия: несовместимы с органическими веществами (разлагаются), с хлоридами, бромидами, йодидами (образуется осадок). Разлагаются на свету.

Препараты

Серебра нитрат — применяются 3–5% водные растворы для импрегнации корневых каналов при лечении периодонтитов; для обработки слизистых оболочек свежеприготовленные 0,25–2% водные растворы. В состав жидкости входит *аргенат*, предназначенной для антисептической обработки инфицированных и труднопроходимых каналов, кариозных молочных зубов у детей и зубов, пораженных пришеечным кариесом.

Сульфадиазин серебра относится к сульфаниламидным препаратам местного действия. Обладает широким спектром антибактериального действия. Применяется в виде 1% мази.

Цинка сульфат или хлорид — в виде 20% водного раствора применяется для прижигания. Входит в состав пасты, применяемой для стерилизации каналов зуба (*кресонт-паста*).

Цинка оксид применяют наружно как вяжущее и дезинфицирующее средство при кожных заболеваниях.

Кислоты

Кислоты применяются как антисептики при лечении поражений, вызванных патогенными грибами и бактериями, как прижигающие средства.

Механизм действия: способствуют изменению рН среды ротовой полости и усилению растворения слизи; в определенных концентрациях вызывают денатурацию белка, торможение ферментов, необходимых для жизнедеятельности микроорганизмов.

Фармакодинамические эффекты: дезодорирующий, антисептический.

Фармакокинетика: всасываются через кожу и слизистые оболочки, особенно у детей раннего возраста, медленно выводятся из организма и могут накапливаться в органах и тканях.

Нежелательные реакции: в первую очередь местное раздражающее, прижигающее действие. При попадании внутрь *борной кислоты*: тошнота, рвота, диарея, кожные сыпи, десквамация эпителия, головная боль, спутанность сознания, судороги, олигурия; в редких случаях — шоковые состояния.

Препараты

В стоматологии используется борная кислота и ее производное — натрия тетраборат.

Борная кислота, коагулируя белки микробной клетки, нарушает проницаемость ее оболочки. Используется в виде 1–3% спиртового раствора в качестве дезодорирующего средства. В настоящее время используется редко из-за токсического воздействия на организм. В некоторых странах исключена из Реестра лекарственных средств.

Натрия тетраборат обладает бактериостатической активностью. Удаляет мицелий гриба со слизистых оболочек, нарушает процесс прикрепления гриба к слизистым оболочкам и тормозит его размножение (не является противогрибковым препаратом, так как не обладает ни фунгицидным, ни фунгистатическим действием). В стоматологии используется при кандидозном поражении СОПР в виде 20% раствора в глицерине.

Эндодонтические жидкости

В современной стоматологии используются несколько вариантов эндодонтических жидкостей (ЭндоЖи) для антисептической обработки корневых каналов.

ЭндоЖи № 1* — дегидратирующая жидкость для высушивания и обезжиривания каналов, не содержит диэтилового эфира и этанола, легко испаряется. Проявляет свои свойства в течение 1 мин без использования струи сжатого воздуха. Не рекомендовано применение у беременных.

ЭндоЖи № 2* — поверхностно-активный антисептик для выявления устья каналов и их расширения, содержащий смесь калиевой и натриевой солей этилендиаминтетрауксусной кислоты (17%) и центимониум бромид. Обеспечивает пенообразование, быстрое проникновение препарата в микроканальцы и предотвращает оседание дентиновых опилов, что облегчает их извлечение из канала.

ЭндоЖи № 3* содержит глутаровый альдегид и спирт, используется в качестве дезинфицирующего средства при пломбировании зуба. Противопоказана к применению у беременных и детей младшего возраста.

ЭндоЖи № 4* содержит хлористый аммоний и соли алюминия и соляной кислоты (аналоги: Капрамин*, Гемостаб[®], Алюмогель*), обладает гемостатическими свойствами и применяется для остановки внутриканального кровотечения.

ЭндоЖи № 5* содержит большое количество лимонной кислоты, позволяющей провести окончательную очистку канала перед пломбированием канала.

Контрольные вопросы

1. Какое утверждение по отношению к дезинфекции правильное?
 - А. Дезинфекция — это полное уничтожение всех микроорганизмов, включая споры бактерий.
 - Б. Дезинфекция — это физический или химический процесс, при котором погибают почти все микроорганизмы, кроме спор бактерий.
 - В. Дезинфекция — это механическое удаление микроорганизмов с раневой поверхности.
 - Г. Дезинфекция — это иммунопрофилактика населения.
 - Д. Дезинфекция — это изоляция инфекционных больных.
2. К дезинфектантам высокого уровня относятся:
 - А. 10% раствор формалина.
 - Б. 3% раствор борной кислоты.
 - В. 1% водный раствор бриллиантовый зеленый.
 - Г. 1% водный раствор Метиленовый синий*.
 - Д. 1% раствор бензалкония хлорида.

3. **Какое утверждение в отношении формальдегида неправильное?**
- А. Бактерицидный эффект развивается через 10 ч.
 - Б. Бактерицидный эффект развивается через 15 мин.
 - В. Бактерицидный эффект развивается мгновенно.
 - Г. Бактерицидный эффект развивается через 1 ч.
 - Д. Бактерицидный эффект развивается через 30 мин.
4. **Какое утверждение в отношении альдегидов неправильное?**
- А. Комбинация альдегида со спиртом повышает дезинфицирующую активность.
 - Б. Комбинация альдегида со спиртом понижает дезинфицирующую активность.
 - В. Комбинация альдегида с водой понижает дезинфицирующую активность.
 - Г. Комбинация альдегида со спиртом стойкое соединение.
 - Д. Альдегиды оказывают раздражающее действие на слизистые.
5. **Какое утверждение в отношении перекиси водорода правильное?**
- А. Частое применение перекиси водорода приводит к снижению дезинфицирующих свойств.
 - Б. Частое применение перекиси водорода приводит к повышению дезинфицирующих свойств.
 - В. Частое применение перекиси водорода не влияет на дезинфицирующие свойства.
 - Г. Перекись водорода относится к дезинфектантам низкого уровня.
 - Д. Перекись водорода не вызывает коррозию металлов.
6. **Для обработки корневых каналов используют:**
- А. 5% раствор хлорной извести.
 - Б. 5% раствор хлорамина.
 - В. 0,5% раствор хлорамина.
 - Г. 1% р-р бензалкония хлорида.
 - Д. Раствор Люголя.
7. **Для дезинфекции корневых каналов можно использовать:**
- А. Перекись водорода*.
 - Б. 5% раствор хлорамина.
 - В. 1% раствор гипохлорита натрия.
 - Г. Формальдегид.
 - Д. 1% раствор бензалкония хлорида.
8. **Органические соединения йода применяют:**
- А. Для обработки корневых каналов.
 - Б. Для распломбирования корневых каналов.

- В. Для обработки наконечников.
 - Г. Для уборки помещений.
 - Д. Для замачивания инструментария.
9. Для лечения воспалительных заболеваний полости рта используют:
- А. 1,5% раствор хлоргексидина.
 - Б. Соединение хлоргексидина с аскорбиновой кислотой.
 - В. 4% раствор хлоргексидина.
 - Г. 50% изопропиловый спирт.
 - Д. Формальдегид.
10. Для обработки рук стоматолога можно использовать:
- А. 3% раствор перекиси водорода.
 - Б. Формальдегид.
 - В. Крезол.
 - Г. 10% раствор хлорной извести.
 - Д. 0,5% раствор хлоргексидина.

Глава 27

ВИТАМИНЫ

Витамины — незаменимые пищевые органические низкомолекулярные соединения, присутствующие в организме в незначительных количествах и необходимые для выполнения нормальных клеточных функций. Большинство витаминов являются коферментами или их предшественниками. Кроме того, имеются так называемые витаминоподобные вещества (например, витамин Р или B_{15}), функции которых не столь специфичны, как функции витаминов, но которые обычно рассматриваются совместно с последними.

Показания к применению в стоматологии

- ▶ Дозы, соответствующие суточной потребности (профилактические), могут использоваться только в целях профилактики развития дефицитных состояний.
- ▶ Фармакологические дозы применяют:
 - для лечения дефицитных состояний и их проявлений в полости рта;
 - при лечении воспалительных, гиперкератических, эрозивно-язвенных поражений СОПР, заболеваний пародонта и твердых тканей зуба, трещин, ожогов, последствий травм, а также в послеоперационном периоде для ускорения процесса заживления.

Классификация витаминов. Выделяют жиро- и водорастворимые витамины (табл. 27.1). Они различаются по фармакокинетическим свойствам, возможности развития гипервитаминозов и некоторым другим свойствам.

Физиологическое значение витаминов, гипо- и авитаминозы. Витамины поступают в организм с пищевыми продуктами. Некоторые из них (например, К, B_{12} , фолиевая кислота) в небольших количествах могут синтезироваться кишечной микрофлорой. Существуют и провитамины (например, каротиноиды), из которых в организме образуются активные витамины (ретиноиды — витамин А). Отсутствие витаминов может

Таблица 27.1. Классификация витаминов

Жирорастворимые	Водорастворимые
<p>Витамин А — объединенное название группы ретиноидов — ретинола (витамина А₁), 3-дегидроретинола (витамина А₂), ретиналя и ретиноевой кислоты.</p> <p>Витамин D — группа структурно близких веществ гормоноподобного действия (секостероидов), из которых наиболее выжные для человека — эргокальциферол (витамин D₂) и колекальциферол (витамин D₃).</p> <p>Витамин E — группа токоферолов, наибольшей активностью из которых обладает α-токоферол.</p> <p>Витамин K — группа производных нафтохинона, из которых фитилменахинон (витамин K₁) поступает с пищей, а мультипренилменехинон (витамин K₂) синтезируется кишечной микрофлорой</p>	<p>Витамин C (аскорбиновая кислота).</p> <p>Витамин P — группа флавоноидов, среди которых к естественным веществам относятся рутозид (Рутин[*]) и Кверцетин[*], а к производным — рутозид (Венорутон[*]) и троксерутин (Троксевазин[*]).</p> <p>Витамин B₁ (тиамин).</p> <p>Витамин B₂ (рибофлавин).</p> <p>Витамин B₃ или PP (никотиновая кислота = Ниацин[*], никотинамид = Ниацинамид[*]).</p> <p>Витамин B₅ (Пантотеновая кислота[*]).</p> <p>Витамин B₆ (пиридоксин).</p> <p>Витамин B₇ или H (биотин).</p> <p>Витамин B₉ или B_c (фолиевая кислота).</p> <p>Витамин B₁₂ (цианокобаламин).</p> <p>Витамин B₁₅ (пангамовая кислота)</p>

приводить к развитию специфического синдрома витаминной недостаточности — гипо- и авитаминозов. Выделяют субклиническую и клиническую стадии витаминной недостаточности.

Считается, что на фоне субклинического дефицита витаминов возрастает частота развития инфекционных заболеваний. Кроме того, он сочетается со многими хроническими болезнями. Поскольку в процессе обмена витамины тесно взаимодействуют, как правило, развивается дефицит сразу нескольких витаминов.

Проявления клинической стадии витаминной недостаточности приведены в табл. 27.2.

В зависимости от причин витаминная недостаточность может быть разделена на *первичную* и *вторичную*.

Первичная витаминная недостаточность возникает вследствие неадекватной диеты в следующих случаях:

- ▶ при длительном недостаточном питании;
- ▶ несбалансированной диете с преобладанием углеводов, дефицитом или избытком белка (повышение калорийности пищи увеличивает потребность в витаминах; при приеме пищи, богатой углеводами, повышается потребность в витамине B₁, а при недостатке белка снижается усвоение витамина B₂, никотиновой и аскорбиновой

Таблица 27.2. Проявления витаминной недостаточности

Витамин	Клинические симптомы	
	стоматологические	прочие
А (ретинол)	Ксеростомия, усиленное ороговение, вплоть до образования папиллом; повышенная травматизация эпителия, инфицирование, язвенный стоматит	Гемералопия, ксерофтальмия, кератомалация. Тусклые редкие волосы, поперечная исчерченность и ломкость ногтей, сухость, бледность и шелушение кожи. Плохое заживление ран. Снижение резистентности к инфекциям. Замедление роста, снижение аппетита, похудание. Уменьшение образования стероидов, тироксина, развитие зоба
D (эргокальциферол, колекальциферол)	Нарушение структуры зубов, кариес, остеопороз альвеолярной кости	Рахит у детей, остеопороз, остеомалация у взрослых
Е (токоферол). Синдром дефицита выражен нечетко	Гингивиты: десны высокочувствительны к недостатку витамина Е	Дистрофия мышц, выпадение волос, поражение печени, бесплодие, осложнения беременности
К (филохиноны). У взрослых встречается редко	Кровоточивость десен	Желудочно-кишечные кровотечения, внутрикожные и подкожные кровоизлияния
С (аскорбиновая кислота). Выраженный дефицит проявляется цингой	Набухание и кровоточивость десен, расшатывание зубов, петехии на СОПР, язвенный гингивит, стоматит	Слабость, утомляемость, боли в мышцах, боли в ногах, в частности стопах, кровоизлияния в кожу, подкожную клетчатку, суставы, внутренние органы и др. Сухость кожи, кровоточивость слизистых. Снижение иммунитета. Плохое заживление ран, рецидивирующие инфекции. Лихорадка. Нарушение костеобразования. Анемия. Ахлоргидрия
В ₁ (тиамин). Выраженный дефицит витамина проявляется бери-бери	Воспаления ротовой полости	Снижение аппетита, общая слабость, похудание, невроз, раздражительность, плохой сон, заторможенность, повышенная утомляемость. Периферические невриты, парестезии, атрофии мышц, судороги. Тахикардия, сердечная недостаточность. Боли в эпигастрии, рвота, метеоризм, запоры

Окончание табл. 27.2

Витамин	Клинические симптомы	
	стоматологические	прочие
В ₂ (рибофлавин)	Ангулярный стоматит, глоссит, «фукусиновый» язык	Себорейный гиперкератоз, дерматит в области половых органов. Васкуляризация роговицы, конъюнктивит, светобоязнь, слезотечение. Парестезии. Замедление роста. Анемия. Врожденные пороки развития
Никотиновая кислота (В ₃). Выраженный дефицит проявляется пеллагрой	Стоматит, глоссит	Дерматит, пигментация открытых участков кожи, снижение аппетита, диарея, дистрофические изменения головного и спинного мозга, нарушения жирового и белкового обмена
Пантотеновая кислота (В ₅)	Глоссит	Дерматит, головокружение, головные боли, слабость, бессонница, парестезии, тошнота, рвота, метеоризм, нарушение функции половых желез
В ₆ (пиридоксин)	Кожные поражения вокруг глаз, носа и рта, сопровождаемые глосситом и стоматитом	Нарушения обмена белка, синтеза ГАМК, эпинефрина (Адреналина*), норэпинефрина (Норадреналина*), дофамина, гистамина, микроцитарная сидероахрестическая анемия
В ₁₂ (цианокобаламин). Дефицит, вызванный отсутствием внутреннего фактора Кастла, приводит к пернициозной анемии Аддисона-Бирмера	Глоссит, стоматит	Мегалобластная анемия (гиперхромия и макроцитоз эритроцитов) в сочетании с лейко- и тромбоцитопенией, энтерит, димиелинизация нервных волокон
Фолиевая кислота (В ₉ , В ₁₁)	Глоссит, стоматит	Мегалобластная анемия (гиперхромия и макроцитоз эритроцитов) в сочетании с лейко- и тромбоцитопенией, энтерит
Биотин (В ₇)	Повышается риск заблеваний слизистой оболочки рта	Себорейный дерматит, атония кишечника, анорексия, парестезии

- кислот; при повышении содержания в пище белков растительного происхождения повышается потребность в никотиновой кислоте);
- ▶ искусственном вскармливании с первых дней жизни;
- ▶ недостатке витаминов в молоке матери.

Вторичная витаминная недостаточность является результатом:

- ▶ нарушения абсорбции при заболеваниях ЖКТ, желчевыводящих путей, поджелудочной железы, приеме ЛС, негативно влияющих на всасывание витаминов, например слабительных, пероральных контрацептивов;
- ▶ нарушения транспорта (гипопротеинемия);
- ▶ нарушения метаболизма витаминов (и соответственно нарушение их усвоения) из-за генетических нарушений ферментных систем, возрастной неполноценности, заболеваний печени, почек, эндокринной системы, курения, алкоголизма или приема нарушающих метаболизм ЛС (например, пероральные контрацептивы нарушают метаболизм пиридоксина, а алкоголь, метотрексат, триметоприм — фолатов; противосудорожные средства — витамина D, фолатов; недостаточное пребывание на солнце — витамина D);
- ▶ повышение расходования (беременность, лактация, периоды роста и полового созревания, лихорадочные состояния, физическое и психоэмоциональное напряжение, повышенная или пониженная температура воздуха, гипоксия, прием химиотерапевтических средств);
- ▶ одной из причин вторичного дефицита водорастворимых витаминов может быть избыточное поступление жирорастворимых;
- ▶ при гипо- и авитаминозах назначение витаминов оказывает быстрое клиническое действие. Учитывая многообразные влияния витаминов на метаболические процессы, их широко применяют при самых различных заболеваниях, однако при многих из них эффективность витаминов твердо не доказана. Большинство водорастворимых витаминов не депонируется в организме, и их избыток быстро выводится. Для достижения клинического эффекта, не связанного с профилактикой или лечением дефицита, витамины должны длительно применяться в максимальных (фармакологических) дозах, существенно превышающих их суточную потребность. При этом возможно не только получение терапевтического действия, но и появление не свойственных малым дозам побочных действий.

Нерациональное питание или наличие факторов, способных вызывать вторичную витаминную недостаточность, делают необходимым

назначение витаминов в профилактических дозах (физиологических суточных дозах) в виде соответствующих препаратов.

Побочные действия. При назначении в дозах, соответствующих физиологическим потребностям, витамины не обладают побочными эффектами, за исключением аллергических реакций, развитие которых, как уже указывалось, не зависит от величины разрешающей дозы. Большинство осложнений витаминотерапии является результатом передозировки и развития токсических эффектов.

Характеристика отдельных витаминов

Витамин А — объединенное название группы ретиноидов (см. табл. 27.1), каждый из которых выполняет определенные функции (см. ниже).

Механизм действия и фармакодинамические эффекты. Ретиноиды в виде комплекса ретиноид—ретинол-связывающий белок взаимодействуют с соответствующими рецепторами на клеточной мембране, проникают в ядро клетки и регулируют синтез белков, входящих в состав ряда ферментов, участвуя таким образом в образовании:

- ▶ компонентов соединительной ткани, хрящей, костей и основного межклеточного вещества;
- ▶ печеночных ферментов;
- ▶ гепарина;
- ▶ таурина (который участвует в синаптической передаче, стимулирует синтез соматотропного гормона, обладает антикальциевым эффектом, а также входит в состав таурохолевой желчной кислоты);
- ▶ соматомединов (вырабатываемых под влиянием соматотропного гормона и необходимых для образования белков, нуклеиновых кислот, коллагена, а также угнетающих липолиз).

Ретинол, будучи кофактором гликирования полипептидных цепей, участвует в обеспечении завершенности фагоцитоза, в адгезии клеток и межклеточном взаимодействии. Он необходим для роста и дифференцировки тканей, особенно эпителиальной, репродукции.

Ретиноевая кислота также важна для роста и дифференцировки эпителия (участвует в синтезе ферментов эпителиальных клеток) и предупреждает его преждевременное ороговение. Она активирует рецепторы для кальцитриола (активного метаболита витамина D).

Ретиналь необходим для синтеза зрительных пигментов, в частности родопсина, что обеспечивает нормальную функцию сетчатки глаза, в том числе и сумеречное зрение.

В условиях дефицита витамина А нарушается деление иммунокомпетентных клеток, синтез иммуноглобулинов и других факторов специфической и неспецифической защиты, в том числе секреторного иммуноглобулина А, лизоцима, обеспечивающих местную защиту СОПР.

Фармакокинетика

Абсорбция. Жирорастворимый витамин А поступает в ЖКТ растворенным в жирах. Внутрь его назначают в виде масляных растворов эфиров ретинола и уксусной или пальмитиновой кислот. Под действием гидралаз поджелудочной железы и слизистой оболочки кишечника высвобождается свободный ретинол, который поступает в клетки эпителия кишечника, где снова превращается в эфир пальмитиновой кислоты и поступает в кровь. Для всасывания витамина необходимы желчь и пища, содержащая масла. Биодоступность витамина А составляет около 12%. У новорожденных до 6 мес активность гидралаз низкая, и значительная часть поступающего с пищей ретинола не усваивается. При внутримышечном введении всасывается только ретинола ацетат.

Распределение и связь с белками. Не связанный с белком витамин А токсичен. В крови ретинол связывается с липопротеидами. Он активно захватывается печенью, где депонируется в виде эфира пальмитиновой кислоты (95–96%) и в свободном состоянии (4–5%). Депо витамина принято считать достаточным, если оно у новорожденного превышает 20 мкг/г ткани печени, а у взрослого — 270 мкг/г. В дальнейшем в результате гидролиза из эфира высвобождается свободный ретинол, который транспортируется с использованием специального носителя — ретинол-связывающего белка (РСБ). Комплекс ретиноид–РСБ поступает в кровь, где связывается еще с одним белком — транстеритином. Высокая молекулярная масса образовавшегося комплекса (76 000 Да) не допускает потери витамина через почки; в ткани он поступает по мере необходимости. Снижение плазменного уровня витамина А менее 100 мкг/л свидетельствует о гиповитаминозе. При заболеваниях печени, токсикозе беременных гидролиз эфира ретинола в гепатоцитах нарушается, что может вести к гиповитаминозу даже при достаточном печеночном депо. Кроме нарушения функции печени, синтез РСБ снижается при дефиците цинка и витамина А. При нефропатиях повышается проницаемость почечного эпителия для белковых молекул и РСБ теряется с мочой.

К плоду витамин А поступает через плаценту и депонируется в печени. Его запасов у доношенного ребенка хватает на 2–3 мес. Концен-

трация ретинола в грудном молоке составляет около 500 мкг/л, что при потреблении 750 мл материнского молока обеспечивает ребенку потребление до 375 мкг ретинола.

Метаболизм и элиминация. Витамин А метаболизируется в печени. Неактивные метаболиты выводятся почками, кишечником, легкими. Небольшая часть активного препарата подвергается повторному всасыванию (энтерогапатическая циркуляция). Элиминация витамина А происходит медленно: за 21 день выводится около 34% полученной дозы. Медленное выведение служит основой его кумуляции.

Часть ретинола окисляется до ретиноевой кислоты, что происходит преимущественно в коже, где есть специальный связывающий белок. В плазме концентрация ретиноевой кислоты в 150 раз ниже, чем ретинола; она не депонируется в печени и экскретируется почками.

Передозировка

Гипервитаминоз развивается при длительном приеме доз, превышающих суточную потребность. При этом нарушается нормальное функционирование клеточных и субклеточных мембран, активируется перекисное окисление липидов, возрастает синтез гепарина; повреждаются органы и ткани. Увеличивается секреция цереброспинальной жидкости и повышается внутричерепное давление. Пациенты жалуются на головную боль, головокружение, сонливость, вялость. Появляются тошнота, рвота, другие симптомы менингизма, субфебрильная лихорадка, артериальная гипотензия, тахикардия, нарушения зрения, функции печени (желтуха, гипопропротеинемия). Развиваются жировая дистрофия печени, гиперазотемия, геморрагический синдром. Вследствие повышения активности остеокластов происходит рассасывание костной ткани, появляются гиперкальциемия, боли и припухлость по ходу костей. Отмечаются сухость и шелушение кожи, сухость и ломкость волос.

Для лечения гипервитаминоза назначают глюкокортикоиды, ускоряющие биотрансформацию ретинола, стабилизирующие клеточные мембраны. Снижение внутричерепного давления достигается введением маннитола.

Лекарственные взаимодействия. Уменьшение абсорбции витамина А в ЖКТ наблюдается при его одновременном приеме с нитритами, колестирамином, активированным углем, антацидами. Несовместим с антибиотиками тетрациклинового ряда.

Витамин Е усиливает всасывание ретинола в кишечнике, замедляет его метаболизм, способствует сохранению в активной форме и увеличению концентрации витамина А в крови.

Салицилаты и ГК уменьшают риск развития побочных эффектов.

Противопоказания:

- ▶ повышенная чувствительность к препарату;
- ▶ I триместр беременности;
- ▶ хронический панкреатит;
- ▶ желчнокаменная болезнь.

С особой осторожностью витамин А следует применять у пациентов групп риска и при этом тщательно контролировать состояние пациентов.

Ретиноиды в дозах, превышающих физиологические, нарушают нормальное развитие плода, поэтому во II и III триместрах беременности прием витамин А и *пищевых добавок*, содержащих его, допустим только по рекомендации врача. Тератогенный эффект сохраняется длительное время после курса лечения, вследствие чего планировать беременность рекомендуется через 6–12 мес после его окончания.

У пациентов с заболеваниями почек, тяжелой сердечной недостаточностью нарушаются метаболизм и элиминация витамина, что требует коррекции доз и тщательного мониторинга развития побочных действий.

При местном применении в полости рта часть препарата проглатывается, при этом возможно развитие системных эффектов.

Назначение и дозировка. При авитаминозах легкой и средней степени тяжести доза для взрослых составляет 33 000 МЕ/сут, для детей старше 7 лет — 5000 МЕ/сут, до года — 2500 МЕ через день, от года до 7 лет — 2500 ЕД/сут внутрь; при гемералопии, ксерофтальмии, пигментном ретините взрослым назначают до 50 000–100 000 МЕ/сут, детям — 1000–5000 МЕ/сут; при поражениях кожи взрослым — 50 000–100 000 МЕ/сут, детям — 5000–10 000–20 000 МЕ/сут. Масляные растворы витамина и растительные масла, содержащие каротин, применяют местно, смазывая слизистую 5–6 раз в сутки.

Выпускается в драже (ацетат или пальмитат) по 3300 МЕ; таблетках, покрытых оболочкой (ацетат или пальмитат), по 33 000 МЕ; капсулах по 3300, 5000, 33 000, 100 000 МЕ; масляном растворе (ацетат или пальмитат) по 30 000, 100 000, 250 000 МЕ/мл во флаконах и флаконах-капельницах темного стекла по 10, 15, 30, 50 мл; в виде масляного раствора (ацетат) по 25 000, 50 000 и 100 000 МЕ/мл (ампулы).

Витамин D — объединенное название группы кальциферолов (см. табл. 27.1), обладающих антирахитическим действием. Имеющие значение для человека эргокальциферол (витамин D₂) и колекальциферол (витамин D₃) образуются при ультрафиолетовом облучении кожи: пер-

вый — из эргостерина (находится в наземных растениях, морских водорослях, фито- и зоопланктоне и попадает в организм человека с пищей, в том числе с рыбой), второй — из 7-дегидрохолестерола. На этот процесс влияют сезон, время суток, пигментация кожи (для синтеза равного количества витамина черная кожа требует в 10 раз более длительного облучения, чем белая).

Механизм действия и фармакодинамические эффекты. Самая важная физиологическая функция витамина D — стимуляция кишечного всасывания кальция и фосфатов и влияние на накопление этих ионов в костях.

После взаимодействия со специфическими внутриклеточными рецепторами активные метаболиты витаминов D₂ и D₃ проникают в клеточное ядро, где активируют синтез специфических и неспецифических белков, участвующих в процессе обмена кальция и фосфора. Витамин D необходим:

- ▶ для транспорта кальция и фосфатов через клетки слизистой оболочки кишечника и почечных канальцев, а также захвата кальция из крови и его отложения в зонах роста (участие в синтезе специфических белков и щелочных фосфатаз, влияние на состав и функцию клеточных мембран);
- ▶ связывания избытка кальция в клетках слизистой оболочки кишечника и их защиты от его повреждающего действия (участие в синтезе специфических белков);
- ▶ оссификации (участие в синтезе остеокальцинина, служащего матрицей для оссификации);
- ▶ синтеза коллагена, в который происходит отложение фосфорно-кальциевых солей;
- ▶ поддержания нормального уровня кальция и фосфатов в крови: при гипокальциемии кальцитриол активизирует не только всасывание кальция из кишечника, но и резорбцию костей — при гипокальциемии и гипофосфатемии прекращается кальцификация костей (то есть эффект витамина D зависит от адекватного снабжения организма кальцием и фосфором).

Витамин D также выполняет следующее:

- ▶ увеличивает реабсорбцию натрия, аминокислот, цитратов, карнитина;
- ▶ активизирует процессы дифференцировки и пролиферации хондроцитов и остеобластов костей;
- ▶ расщепляет фосфолипиды, препятствующие минерализации органической матрицы кости (активируя фосфолипазу остеобластов и хондроцитов);

- ▶ принимает участие в синтезе тиреотропного гормона, ИЛ-1; тормозит продукцию гамма-глобулинов, ИЛ-2; увеличивает фагоцитарную активность макрофагов; активизирует дифференцировку и тормозит пролиферацию недефференцированных клеток.

Фармакокинетика

Абсорбция. Из ЖКТ витамин D всасывается в дистальном отделе тонкой кишки. Его биодоступность, составляя обычно 60–90%, зависит от наличия жира и поступления в кишечник желчи и при их недостатке может снижаться до нуля. На биодоступность синтетических водорастворимых препаратов витамина D₂ желчь и жиры не влияют. По сравнению с жирорастворимыми формами водорастворимые всасываются в 5 раз быстрее, при этом в печени депонируется в 7 раз больше препарата.

Распределение и связь с белками. В крови витамин D циркулирует связанным с α -глобулином, защищающим его от инактивации в печени и от выведения с мочой. Он распределяется в миокард, жировую ткань, почки, надпочечники, жировую ткань, печень, скелетные мышцы, в которых депонируется до 20% витамина. Большая часть витамина (80%) депонируется в печени, откуда по мере необходимости поступает в виде кальцидиола в кровь, где связывается с белком-носителем.

Кальцидиол^р хорошо проникает через плаценту; эргокальциферол и кальцитриол — несколько хуже. Витамин D выделяется с грудным молоком.

Метаболизм и элиминация. В печени образуется малоактивная форма витамина — кальцидиол, который поступает в почки, где трансформируется в активную форму — кальцитриол. Этот процесс регулируется соматотропным гормоном, витаминами С, Е, В₂. При нарушении функции печени и почек страдает метаболизм витамина D и развивается его гиповитаминоз. В этих случаях назначают синтетические препараты витамина, не требующие активации в организме.

За 24–48 ч 1–2% введенной дозы витамина D выводится с мочой, а 30% — с желчью, частично подвергаясь обратному всасыванию в кишечнике. Период полувыведения составляет 18–31 сут; особенно долго витамин D сохраняется в жировой ткани. При повторном введении отмечается кумуляция. Период полувыведения синтетических препаратов значительно меньше, например кальцитриола — 10–12 ч.

Передозировка

Гипервитаминоз проявляется гиперкальциемией, активацией образования свободных радикалов, повреждением клеточных мембран,

Таблица 27.3. Клиническая картина гипервитаминоза D

Стадия	Степень тяжести	Клинические симптомы
I	Легкая	Снижение аппетита, потливость, раздражительность, нарушение сна, задержка нарастания массы тела, кальциурия
II	Средняя	Анорексия, периодическая рвота, падение массы тела, гиперкальциемия, гипофосфатемия, гиперцитремия, гипомагниемия
III	Тяжелая	Рвота, значительная потеря массы тела, миокардиодистрофия, панкреатит, пневмония, нефропатия и т.п., изменения биохимических показателей; развивается полиорганная недостаточность

нарушением транспорта кальция и магния в клетку, снижением их внутриклеточного содержания. Высвобождающиеся внутриклеточные ферменты повреждают ткани внутренних органов, в частности печени и почек. Гиперкальциемия ведет к кальцинозу сосудов, клапанов сердца. Появляются артериальная гипертензия, сердечные аритмии, нарушается сократительная функция миокарда. Характерны боли в животе, диарея, полиурия, жажда. Возможны субфебрилитет, судороги.

По степени тяжести клинической картины выделяют 3 стадии гипервитаминоза D (табл. 27.3).

Регулярный контроль уровня кальция и фосфатов в плазме крови или кальция в моче может способствовать предупреждению развития гипервитаминоза.

Лечение гипервитаминоза начинается с отмены витамина D и назначения вазелинового масла для прекращения его всасывания в кишечнике. Назначают глюкокортикоиды и фенобарбитал, витамины А, Е, С. Симптоматическая противокальциевая терапия проводится верапамилом, магнием, калием и фуросемидом, регулярный прием которого увеличивает выведение кальция.

Показано использование ингибитора остеокластной костной резорбции этидроновой кислоты (Ксидифона[®]) — отечественного препарата, предупреждающего отложение кальция в мягких тканях, тормозящего образование кальцитриола, стабилизирующего фосфолипидные комплексы клеточных мембран.

Лекарственные взаимодействия. Витамины А, Е, С, В₂, В₁, В₆, пантотеновая кислота препятствуют развитию гипервитаминоза и способствуют терапевтическому действию витамина D.

Фенобарбитал и противосудорожные средства, например карбамазепин (Финлепсин[®]), фенитоин (Дифенин[®]) и др., ускоряют метаболизм витамина D.

Тиазидные мочегонные увеличивают риск гиперкальциемии.

Глюкокортикоиды снижают активацию абсорбции кальция в кишечнике.

При назначении совместно с сердечными гликозидами увеличивается риск гликозидной интоксикации.

Противопоказания:

- ▶ повышенная чувствительность к препарату;
- ▶ гиперкальциемия, гиперкальциурия;
- ▶ активные формы туберкулеза, саркоидоз;
- ▶ мочекаменная болезнь с кальциевыми камнями;
- ▶ язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- ▶ острые и хронические заболевания печени;
- ▶ органические заболевания сердца;
- ▶ беременность, лактация.

С особой осторожностью витамин D следует применять у пациентов групп риска:

- ▶ при нарушении функции почек необходимо проводить мониторинг содержания кальция в крови;
- ▶ у детей, особенно находящихся на искусственном вскармливании, повышен риск передозировки.

Назначение и дозировка. Для профилактики гиповитаминоза у детей до года назначают 400–500 МЕ/сут под наблюдением врача (коррекция дозы в зависимости от применяющихся детских смесей, времени года и т.п.) Лечебная доза — 5000 МЕ/сут под контролем уровня кальция в крови и моче.

При кариесе у детей 6–8 лет назначают по 5 капель 0,25% масляного раствора во время еды 2 раза в день, в течение 1 мес. Профилактическая доза — до 100 МЕ/сут в течение нескольких месяцев.

Выпускается в виде драже (ацетат или пальмитат) по 3300 МЕ; в таблетках, покрытых оболочкой (ацетат или пальмитат), по 33 000 МЕ; капсулах по 3300, 5000, 33 000, 100 000 МЕ; масляном растворе (ацетат или пальмитат) по 30 000, 100 000, 250 000 МЕ/мл во флаконах и флаконах-капельницах темного стекла по 10, 15, 30, 50 мл, в виде масляного раствора (ацетат) по 25 000, 50 000 и 100 000 МЕ/мл (ампулы).

Кальцитриол — 0,25 мкг/сут.

Витамин E включает 8 токоферолов, из которых α -токоферол обладает наибольшей биологической активностью и используется в каче-

стве ЛС. Лекарственные формы витамина Е представляют собой эфиры уксусной (ацетаты) или янтарной (сукцинаты) кислоты.

Механизм действия и фармакологические эффекты. Витамин Е является компонентом биологических мембран, образуя в них комплексы с селеном и полиненасыщенными жирными кислотами, преимущественно арахидоновой. Обладая выраженной антиоксидантной активностью, он тормозит процесс образования перекисей липидов в клеточных мембранах, сохраняя этим их целостность и функциональную активность. Кроме этого, он препятствует окислению предшественников простагландинов с образованием эндоперекисей, влияя тем самым на процессы агрегации тромбоцитов и контролируя синтез простагландина E_2 в мозговой ткани.

Витамин Е регулирует экспрессию генов, ответственных за синтез белков слизистых оболочек, коллагена подкожной клетчатки и костей, сократительных белков скелетных и гладких мышц, миокарда, белков плаценты, ферментных белков печени, креатинфосфокиназы, ферментов, участвующих в синтезе и разрушении гонадотропных гормонов.

Витамин Е активизирует синтез гема и гемоглобина, миоглобина, каталаз, пероксидаз, ферментов тканевого дыхания — коэнзима Q и цитохромов, в том числе и цитохрома P450. Он контролирует не только энергетические (образование энергии в митохондриях), но и синтетические процессы в тканях.

Фармакокинетика

Абсорбция. При приеме внутрь эфиры витамина Е подвергаются гидролизу под влиянием ферментов слизистой оболочки кишечника. Токоферол всасывается в средней части тонкой кишки. Для усвоения витамина Е необходимо достаточное количество желчи и жира. При нарушении кровоснабжения и/или функции кишечника, при холестазах усвоение витамина Е нарушается, что приводит к его недостаточности.

Распределение и связь с белками. Транспорт токоферола к тканям осуществляется с участием β -липопротеидов очень низкой плотности. Основная его часть депонируется в жировой ткани, мышцах, печени. Содержание витамина Е в крови не отражает его истинного количества в организме. При внутримышечном введении он в крови и тканях подвергается гидролизу и переходит в активную форму.

Токоферол плохо проникает через плаценту.

Метаболизм и выведение. Метаболизируется в печени с образованием нескольких метаболитов хиноновой структуры, некоторые из них

также обладают витаминной активностью. Экскретируется в основном с желчью в просвет кишечника, где частично снова всасывается. Водорастворимые метаболиты выводятся с мочой. Витамин Е медленно выводится из организма. Так, 80% парентерально введенного токоферола выводится с желчью за 1 нед.

Передозировка

Гипервитаминоз проявляется подавлением фагоцитоза за счет чрезмерного угнетения свободнорадикальных реакций в фагоцитах, что способствует развитию инфекций. Токоферол оказывает прямое токсическое действие на нейтрофилы, тромбоциты, кишечный эпителий, клетки печени и почек.

При применении больших доз возможны боли в эпигастрии, диарея, креатинурия, снижение работоспособности.

Побочные действия

При внутримышечном введении возможны отек, покраснение, кальцификация мягких тканей в месте инъекции.

Лекарственные взаимодействия. Сочетанное применение с витаминами А, D повышает эффективность и предупреждает токсические эффекты.

Противопоказания:

▶ повышенная чувствительность к препарату.

С особой осторожностью витамин Е следует применять у пациентов группы риска — при повышенном риске развития тромбоэмболий.

Назначение и дозировка

Применение — при парадонтозах внутрь и внутримышечно 200–300 мг/сут, местно 30% масляный раствор на турундах в зубодесневые карманы на 7–10 мин после кюретажа, в течение 5–6 дней. При эрозивно-язвенных поражениях СОПР аппликации 10% раствора 2–3 раза в день, в течение 10 сут, часто в сочетании с витамином А.

Выпускается в драже (ацетат или пальмитат) по 3300 МЕ; таблетках, покрытых оболочкой (ацетат или пальмитат), по 33 000 МЕ; капсулах по 3300, 5000, 33 000, 100 000 МЕ; масляном растворе (ацетат или пальмитат) по 30 000, 100 000, 250 000 МЕ/мл во флаконах и флаконах-капельницах темного стекла по 10, 15, 30, 50 мл; в виде масляного раствора (ацетат) по 25 000, 50 000 и 100 000 МЕ/мл (ампулы).

Витамин С — аскорбиновая кислота.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты. Витамин С вместе со своим метаболитом — дегидроаскорбиновой кислотой об-

разует окислительно-восстановительную систему, транспортирующую ион водорода. Аскорбиновая кислота участвует:

- ▶ в образовании активных метаболитов витамина D (то есть является его синергистом);
- ▶ синтезе коллагена, гиалуроновой кислоты, стероидных гормонов, надреналина, карнитина;
- ▶ абсорбции железа из кишечника и включении его в гем;
- ▶ активации металлоферментов;
- ▶ окислительно-восстановительных процессах;
- ▶ антиоксидантной защите (антиоксидантный эффект проявляется только при достаточном количестве в организме других антиоксидантов — токоферола, глутатиона; при их недостатке или при избытке аскорбиновой кислоты она действует как прооксидант).

Фармакокинетика

Абсорбция. При применении жевательных таблеток аскорбиновая кислота пассивно всасывается через СОПР. Активное всасывание с участием глюкозы происходит в тонкой кишке и нарушается при гипоксии, воспалительных заболеваниях кишечника. Степень абсорбции по мере возрастания дозы до 200 мг увеличивается до 70%, снижаясь при дальнейшем наращивании дозы. Максимальная концентрация в крови достигается через 4 ч после приема внутрь. Аскорбиновая кислота может вводиться внутримышечно и внутривенно.

Распределение и связь с белками. Аскорбиновая кислота накапливается в тромбоцитах, лейкоцитах, задней доле гипофиза, надпочечниках, глазном эпителии, печени. С сывороточными белками не связывается.

Метаболизм и элиминация. В печени и частично в почках образуются дезоксиаскорбиновая и дикетогулоновая кислоты. Последняя превращается в щавелевую кислоту. Экскретируется почками в неизмененном виде и в виде щавелевой кислоты.

Передозировка

Гипервитаминоз проявляется раздражительностью, анорексией, выраженными гиперестезиями, одышкой, сухостью и бледностью кожи, петехиями, фолликулярным гиперкератозом, кератоконъюнктивитом, анемией.

При длительном приеме больших доз нарушается обмен цинка, меди, появляется оксалурия. Развиваются геморрагический синдром (снижение агрегации тромбоцитов), гипергликемия и глюкозурия (подавление секреции инсулина, увеличение освобождения глюкагона, снижение поступления глюкозы внутрь клеток). Наблюдаются снижение прони-

цаемости капилляров и ухудшение трофики тканей, тромбоцитоз, гиперпротромбинемия, эритроцитопения, нейтрофильный лейкоцитоз, развитие микроангиопатий, повреждение гломерулярного аппарата, камнеобразование в мочевых путях. Повышается возбудимость ЦНС, возникает артериальная гипертензия. Возможны прерывание беременности (повышение синтеза эстрогенов), а также гемолиз и появление телей Гейнца в эритроцитах у новорожденных (прооксидантное действие).

У детей при острой отмене больших доз развивается синдром Меллера–Барроу (клинически проявляется гиповитаминозом).

Побочные действия.

- ▶ При использовании жевательных таблеток возможно повреждение слизистой оболочки полости рта.
- ▶ Диспептические явления.
- ▶ Искажение результатов лабораторных анализов (содержание в крови глюкозы, трансаминаз, билирубина, лактатдегидрогеназы).

Лекарственные взаимодействия. Аскорбиновую кислоту нельзя вводить в одном шприце или в инфузионном растворе с цианокобаламином, рибофлавином, метамизолом натрия (Анальгином[®]).

Она уменьшает эффект гепарина и непрямых антикоагулянтов.

При одновременном назначении с препаратами железа, салицилатами, пенициллинами, тетрациклином, этинилэстрадиолом их плазменный уровень увеличивается.

При одновременном применении с салицилатами увеличивается риск развития кристаллурии.

Пероральные контрацептивы уменьшают всасывание аскорбиновой кислоты, длительное применение салицилатов и ГК истощает ее запасы, а тетрациклины, амидопирин[®] увеличивают ее выведение.

Пищевые и другие взаимодействия. Свежие фруктовые и овощные соки, щелочное питье уменьшают всасываемость витамина С.

Курение, употребление алкоголя снижают концентрацию аскорбиновой кислоты в крови.

Аскорбиновая кислота увеличивает общий клиренс этилового спирта.

Противопоказания:

- ▶ повышенная чувствительность к препарату;
- ▶ для больших доз — склонность к тромбозам, тромбофлебит, гиперкоагуляция.

С особой осторожностью, избегая больших доз, витамин С следует применять у пациентов группы риска:

- ▶ при сахарном диабете;
- ▶ при мочекаменной болезни.

Назначение и дозировка

Профилактическая доза для взрослых составляет 50–100 мг в сутки внутрь после еды, для детей — 25 мг в сутки. Для лечения гиповитаминоза назначают 100–250 мг в сутки; детям 50–100 мг в сутки. При лечении цинги доза достигает 1 г в сутки в 4 приема. Парентерально вводится внутримышечно и внутривенно по 1–5 мл 5–10% раствора. Максимальная разовая доза — 0,2 г, суточная — 0,5 г. Детям вводится по 1–2 мл 5% раствора в течение 2–3 нед.

При отравлениях доза может достигать 60 мл в сутки.

Выпускается в драже по 0,05 г, таблетках по 0,025; 0,05; 0,1; 0,25; 0,5; 2,5 г, таблетках для разжевывания по 0,2 и 0,5 г, таблетках шипучих по 0,25; 0,5 и 1 г, капсулах по 0,5 г, каплях для приема внутрь по 0,1 г/мл, а также в виде порошка для приготовления раствора для приема внутрь; в виде 5% и 10% раствора для инъекций в ампулах по 1, 2 и 5 мл и лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций в ампулах по 0,05 мг с растворителем.

Витамин Р относится к группе флавоноидов, функция которых в организме как естественных веществ [рутозида (Рутина^{*}) и кверцетина], так и производных (рутозида и троксерутина) тесно связана с витамином С.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты. Витамин Р обеспечивает переход аскорбиновой кислоты в дегидроаскорбиновую и препятствует дальнейшему превращению последней в неактивную дикетогулоновую кислоту. Он способствует уменьшению экссудации жидкой части плазмы и диapedеза эритроцитов через сосудистую стенку.

Фармакокинетика

Абсорбция. Рутин^{*} всасывается из ЖКТ хуже, чем рутозид и троксерутин.

Метаболизм и элиминация. Метаболизируется в печени, неактивные метаболиты выводятся через почки. В неизмененном виде в небольшой части выводится с мочой и желчью.

Передозировка

Случаи передозировки и гипервитаминоза не описаны.

Побочные действия

Неизвестны.

Назначение и дозировка

Назначается совместно с витамином С при повышенной проницаемости сосудов, трансудации жидкой части плазмы, приводящей к отеку нижних конечностей.

Выпускается в виде комбинированного препарата — Аскорутин^а в таблетках по 0,05 г аскорбиновой кислоты и 0,05 г рутозида (Рутина^а).

Витамин В₁ — тиамин.

Механизм действия и фармакологические эффекты. Активная форма тиамин — тиаминпирофосфат (кокарбоксилаза) выступает коферментом дегидрогеназ пировиноградной и α-кетоглутаровой кислот, поддерживая функционирование цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса), основного энергетического «котла» организма. Тиамин участвует в синтезе ацетилхолина, жирных кислот, стероидных гормонов, нуклеотидов, нуклеиновых кислот, белков, в регуляции обмена углеводов, белков. При его дефиците развивается метаболический ацидоз. Он обладает нейротропной активностью, участвует в проведении нервного импульса, регуляции «болевого» активности нерва.

Фармакокинетика

Абсорбция. За сутки из кишечника может всосаться не более 5–10 мг тиамин, в связи с тем что этот процесс осуществляется путем активного транспорта с потреблением энергии и обладает «насыщаемостью». При тяжелом гиповитаминозе в слизистой оболочке кишечника содержится больше свободного носителя и биодоступность тиамин повышается.

Распределение и связь с белками. Тиамин хорошо проникает в ткани, образуя депо в почках, мозге, сердце, надпочечниках. С сывороточными белками не связывается.

Он легко проходит через плаценту, в крови плода его содержание выше, чем в крови матери; тиамин достигает высоких концентраций в материнском молоке, и при нормальных условиях нет необходимости в дополнительном введении тиамин новорожденным.

Метаболизм и элиминация. В стенке кишечника, а затем в печени тиамин подвергается фосфорилированию, превращаясь в тиаминпирофосфат. Метаболизируется в основном в печени. Метаболиты и неизмененный витамин выделяются через почки. Период полувыведения составляет 9,5–18,5 сут.

Синтетическое производное тиамин — бенфотиамин — является жирорастворимой формой витамина В₁. При абсорбции отсутствует эффект насыщения. Его биодоступность в 4–5 раз, а максимальная концентрация в крови в 6–7 раз выше и дольше сохраняется в крови, чем при приеме тиамин. Благодаря этому бенфотиамин обеспечивает лучшее накопление витамина в клетках, а следовательно, и большую эффективность.

Передозировка.

При внутривенном введении больших доз развиваются синаптоплегии — тиамин образует обладающие ганглиоблокирующим и миорелаксирующим действием комплексы с различными медиаторами, что ведет к артериальной гипотензии, аритмиям, нарушению сокращения скелетных, в том числе дыхательных мышц. Введение препаратов кальция и прозерина производит незначительный лечебный эффект.

Побочные действия

Повышение активности ферментов печени.

Лекарственные взаимодействия. В связи со способностью тиамина образовывать комплексные соединения или разрушаться его нельзя смешивать в одном шприце или инфузионном растворе с другими препаратами (например, фуросемидом, бензилпенициллином, АТФ), в том числе и с витаминами. При совместном применении с тиамином повышается выведение витамина В₂.

Противопоказания:

▶ повышенная чувствительность к препарату.

С особой осторожностью витамин В₁ (особенно при парентеральном применении) следует применять у пациентов группы риска — при аллергических реакциях в анамнезе.

Назначение и дозировка

Внутрь доза *Тиамина хлорида** для взрослых составляет 10 мг 1–3 раза (до 5 раз) в сутки; длительность приема — 30–40 дней. Детям до 3 лет назначают по 5 мг через день, с 3 до 8 лет — по 15 мг через день в 3 приема, детям старше 8 лет — по 10 мг 1–3 раза в сутки; длительность приема — 20–30 дней.

Внутрь доза *бенфотиамина* для взрослых составляет 100–200 мг в сутки сроком 15–30 дней. Детям от 1 до 10 лет — 10–30 мг в сутки в течение 1–20 дней; детям старше 10 лет — 30–35 мг в сутки в течение 15–30 дней. Лицам пожилого и старческого возраста — по 25 мг 1–2 раза в сутки.

Внутримышечно доза для взрослых обычно составляет 25–50 мг *Тиамина хлорида** (1 мл 2,5% или 5% раствора) или 30–60 мг *тиамина бромид* (1 мл 3, 6% раствора) в сутки. Детям назначают по 12,5 мг *Тиамина хлорида** (0,5 мл 2,5% раствора) или 15 мг *тиамина бромид* (0,5 мл 3% раствора) в сутки. Длительность лечения 10–30 дней.

Выпускается:

▶ *Тиамин хлорид** в таблетках по 0,005 и 0,01 г, в виде 2,5% и 5% раствора для инъекций в ампулах по 1 мл;

- ▶ *тиамин бромид* в виде 3% и 6% раствора для инъекций в ампулах по 1 мл;
- ▶ *бенфотиамин* (Бенфогамма 150^а, Бенфотиамин^а) в таблетках по 0,005 и 0,025 г и в драже по 150 мг.

Витамин В₂ — рибофлавин.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты. В составе коферментов (ФМН и ФАД) витамин В₂ участвует в транспорте иона водорода, обеспечивая один из этапов тканевого дыхания. Входит в состав многих ферментов (глутатионредуктазы, ксантиноксидазы и т.д.), участвует в активации пиридоксина и фолиевой кислоты, образовании и инактивации нейромедиаторов. Рибофлавин нужен для превращения фенилаланина в катехоламины. Он требуется для усвоения фенилаланина, и при его дефиците усвоение этой аминокислоты нарушается; участвует в синтезе эритропоэтинов, глобина. Необходим для нормального функционирования бессосудистых (эпителиальных) тканей, хрусталика и тканей, наиболее чувствительных к недостатку кислорода (головной мозг). Рибофлавин защищает сетчатку глаза от ультрафиолетового излучения, трансформирует коротковолновые синие лучи светового спектра в более длинные зеленые, к которым сетчатка более чувствительна.

Фармакокинетика

Абсорбция. В пищевых продуктах содержится в связанном с белком виде. В стенке проксимального отдела тонкой кишки освобождается от белка, подвергается фосфорилированию и всасывается путем активного транспорта.

Распределение и связь с белками. Наибольшие количества витамина в организме содержатся в миокарде, печени, почках, головном мозге. Проникает через плаценту и в грудное молоко.

Метаболизм и элиминация. Выводится почками в неизмененном виде, при избыточном поступлении в организм его выведение возрастает, а моча окрашивается в интенсивно желтый цвет.

Передозировка

Нежелательные действия — реакции гиперчувствительности, нарушение зрения, функции почек, изменение цвета мочи.

Лекарственные взаимодействия. Рибофлавин уменьшает активность тетрациклина, окситетрациклина, доксициклина, эритромицина и линкомицина; несовместим со стрептомицином. Избыточные дозы тиамин, гормоны щитовидной железы (тироксин и трийодтиронин), психотропные препараты [хлорпромазин (Аминазин^а), имизин^р, амиптриптилин] повышают экскрецию рибофлавина. Недостаток каротина

нарушает его активность. М-холиноблокаторы увеличивают всасываемость рибофлавина.

Противопоказания:

- ▶ повышенная чувствительность к препарату;
- ▶ гиперчувствительность, нефролитиаз.

С особой осторожностью и по строгим показаниям витамин В₂ следует применять у пациентов группы риска, которую составляют беременные и кормящие. При гипертиреозе ускоряется выведение рибофлавина.

Назначение и дозировка.

Внутрь взрослым 5–10 мг (детям 2–5 мг) 1–3 раза в сутки в течение 1–1,5 мес.

Внутримышечно взрослым 1 мл 1% раствора 1 раз в сутки в течение 10–15 дней (детям 3–5 дней), затем 2–3 раза в неделю, всего — 15–20 инъекций.

Выпускается в таблетках по 0,002 и 0,01 г; в виде 1% раствора для инъекций и 1% раствора для внутримышечных инъекций в ампулах по 1 мл.

Формы выпуска — таблетки, рибофлавина мононуклеотид — раствор для инъекций в ампулах по 1,0 мл 1% раствор.

Витамин В₃, или *РР* — *никотиновая кислота (Ниацин^а)*, *никотинамид (Ниацинамид^а)*.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты. Амид никотиновой кислоты в виде коферментов (НАД и НАДФ) участвует почти во всех метаболических процессах: в транспорте водорода, то есть в гликолизе и клеточном дыхании, а также в синтезе белков и жиров. Никотиновая кислота обеспечивает переход ретинола в форму, идущую на синтез родопсина. Она повышает активность фибринолитической системы крови и снижает агрегацию тромбоцитов; уменьшает синтез холестерина, триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности; повышает уровень липопротеидов высокой плотности. Под влиянием никотиновой кислоты освобождается гистамин и активизируется система кининов, она принимает участие в гемопоезе, стимулируя образование ретикулоцитов и нормоцитов.

Фармакокинетика

Абсорбция. Никотиновая кислота и ее амид хорошо всасываются в пилорическом отделе желудка и двенадцатиперстной кишке путем активного транспорта. При заболеваниях ЖКТ всасываемость витамина снижается.

Метаболизм и элиминация. Небольшие количества никотиновой кислоты могут синтезироваться печенью и эритроцитами из аминокислоты

триптофана при участии витаминов В₂ и В₆. Большая часть введенной дозы выводится в неизмененном виде с мочой, меньшая часть подвергается печеночному метаболизму.

Передозировка

При введении в больших дозах вызывает астению, появление металлического привкуса во рту, анорексию, рвоту, диарею, судороги, гипергликемию, гиперурикемию, эрозии слизистой оболочки желудка, нарушения функции печени, аритмии, симптомы недостаточности тиамина и рибофлавина; при длительном приеме возможно развитие жировой инфильтрации печени.

Побочные действия

- ▶ Эффекты, связанные с высвобождением гистамина и активацией кининовой системы: гипотензия, головокружение, кожный зуд, повышение секреции соляной кислоты, дизурические симптомы.
- ▶ Повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции печени.
- ▶ Снижение толерантности к глюкозе.
- ▶ Урикемия.

Лекарственные взаимодействия. Никотиновая кислота потенцирует действие спазмолитиков. Она уменьшает эффективность гипогликемических средств. При сочетании с фибратами и статинами увеличивается риск токсического поражения печени и рабдомиолиза (хотя и повышается гиполипидемический эффект). Совместное применение с алкоголем и гепатотоксичными препаратами повышает риск поражения печени. Сочетание с антикоагулянтами и фибринолитиками повышает риск развития геморрагического синдрома. Биодоступность никотиновой кислоты снижается при совместном назначении с колестирамином, между их приемами необходим интервал в 1,5–2 ч.

Противопоказания:

- ▶ повышенная чувствительность к препарату;
- ▶ язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- ▶ выраженные нарушения функции печени;
- ▶ подагра;
- ▶ гиперурикемия.

С особой осторожностью никотиновую кислоту следует применять у пациентов группы риска:

- ▶ при сахарном диабете (необходимо контролировать уровень гликемии);
- ▶ при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии;
- ▶ при беременности и лактации (по назначению врача при симптомах дефицита).

При приеме витамина необходимо контролировать уровень печеночных ферментов и билирубина крови.

Назначение и дозировка

Внутрь после еды. Профилактическая доза для взрослых составляет 15–25 мг в сутки; при пеллагре назначают 100 мг 2–4 раза в сутки, при гиперлипидемии — 2–3 г в сутки, при других заболеваниях — 20–100 мг в сутки.

Для детей профилактическая доза составляет 5–20 мг в сутки; при пеллагре назначают 5–50 мг в сутки, при других заболеваниях — 5–30 г в сутки.

Парентерально взрослым вводят по 1 мл 10% раствора 1–2 раза в сутки.

Выпускается в таблетках по 0,005; 0,015; 0,025; 0,05; 0,1 и 0,5 г; в виде 1, 2,5 и 5% раствора для инъекций в ампулах по 1 и 2 мл.

Формы выпуска — таблетки 0,05 г, раствор для инъекций в ампулах, 1 мл 10%.

Витамин B₅ — Пантотеновая кислота* (в медицинской практике применяется в виде кальция пантотената).

Механизм действия и фармакодинамические эффекты. Входит в состав ферментов, необходимых для синтеза жирных кислот, холестерина, стероидов, ацетилхолина. Улучшает энергетическое обеспечение сократительной функции миокарда, ускоряет процессы регенерации. Обеспечивает нормальную структуру клеточных мембран, участвует в передаче нервных импульсов. Дефицит пантотеновой кислоты у человека не описан.

Фармакокинетика

Абсорбция. Витамин B₅ хорошо всасывается из ЖКТ.

Метаболизм и элиминация. Не метаболизируется, может синтезироваться в печени из пантотеновой кислоты и β-аланина в присутствии витамина B₆. Выводится в неизменном виде с мочой (70%) и желчью (30%).

Побочные действия

- ▶ Диспептические явления.
- ▶ Болезненность и инфильтрат в месте инъекции при внутримышечном введении.

Лекарственные взаимодействия. Усиливает эффекты сердечных гликозидов, уменьшает токсичность противотуберкулезных препаратов, мышьяка.

Противопоказания:

- ▶ повышенная чувствительность к препарату;
- ▶ гемофилия;
- ▶ гипокалиемия.

Назначение и дозировка

Применяют в виде кальциевой соли по 0,1–0,2 г 2–4 раза в день. Наружно для примочек и полосканий используют 5% раствор 2–4 раза в день.

Выпускается в таблетках по 0,1 г; в виде 10% и 20% раствора для инъекций в ампулах по 2 и 5 мл.

Витамин В₆ — пиридоксин.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты. Активная форма витамина В₆ — пиридоксальфосфат обеспечивает реакции переаминирования, дезаминирования, декарбоксилирования аминокислот, синтез белков, в частности сидерофилина, транспортирующего железо из крови в костный мозг и другие ткани; пуриновых и пиримидиновых оснований, входящих в состав нуклеиновых кислот; гема, простагландинов, коэнзима А. Пиридоксин участвует в синтезе дофамина и норадреналина, тормозного медиатора ЦНС — гамма-аминомасляной кислоты, серотонина, обладающего противосудорожным действием, и никотиновой кислоты. Он необходим для активного всасывания аминокислот и магния из кишечника, транспорта их в ткани.

Фармакокинетика

Абсорбция. Хорошо всасывается из ЖКТ пропорционально дозе.

Распределение и связь с белками. Пиридоксин легко проникает в различные органы и ткани, достигая максимальных количеств в мышцах и печени; проходит через плаценту; концентрация пиридоксальфосфата в пуповинной крови выше, чем в крови матери. С сывороточными белками не связывается.

Метаболизм и элиминация. Метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов (основной — пиридоксальфосфат) и конечного неактивного метаболита, который выводится с мочой. Избыток пиридоксина также выводится с мочой в неизмененном виде.

Передозировка

- ▶ При длительном (более 1–1,5 мес) применении больших доз (более 200–300 мг в сутки) возможно развитие лекарственной зависимости и токсической полиневропатии.
- ▶ При быстром внутривенном введении возможны судороги.

Побочные действия

- ▶ Онемение, чувство сдавления в конечностях — симптом «чулок» и «перчаток».
- ▶ Повышение желудочной секреции соляной кислоты.
- ▶ Уменьшение лактации.

Лекарственные взаимодействия

Потенцирует действие диуретиков, снижает эффект леводопы. Изониазид, циклосерин, пеницилламин уменьшают эффекты пиридоксина. Несовместим в одном шприце и инфузионном растворе с витаминами B_1 и B_{12} .

Противопоказания:

- ▶ повышенная чувствительность к препарату.

С особой осторожностью витамин B_6 следует применять у пациентов группы риска:

- ▶ при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- ▶ у кормящих матерей (угроза подавления лактации);
- ▶ при тяжелых поражениях печени (большие дозы могут вызвать ухудшение ее функции).

Назначение и дозировка

Внутрь принимают через 15 мин после еды. Профилактическая доза для взрослых составляет 2–5 мг в сутки, для детей — 2 мг в сутки. Лечебные дозы для взрослых составляют 20–30 мг 1–2 раза в день; детям доза уменьшается соответственно возрасту. Парентерально взрослым назначают по 50–100 мг в сутки; детям — по 20 мг в сутки.

Выпускается в таблетках по 0,002; 0,005; 0,01 г; в виде 1%, 2,5% и 5% раствора для инъекций в ампулах по 1 и 2 мл.

Витамин B_{12} — цианокобаламин.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты. Активная форма витамина B_{12} — кобамамид служит кофактором различных восстановливающих ферментов. При гипопротеинемии нарушается синтез белковой части этих ферментов и развивается ферментативная недостаточность, даже при достаточном количестве витамина B_{12} . Он необходим для превращения фолиевой кислоты в активную форму, необходимую для синтеза нуклеиновых кислот, нуклеопротеидов, белков,

для деления клеток, в том числе кроветворных. Участвует в образовании глутатиона (предупреждает гемолиз), янтарной кислоты (входит в состав миелина), метионина (обеспечивает метильными группами синтез различных соединений, в том числе ацетилхолина).

Витамин B_{12} необходим для нормального эритропоэза. Он обеспечивает миелинизацию нервных волокон, уменьшает периферическую болевую чувствительность, препятствует жировому перерождению клеток и тканей паренхиматозных органов.

Фармакокинетика

Абсорбция. Поступает с пищей и синтезируется микрофлорой кишечника. Для усвоения витамина при его приеме внутрь необходим синтезируемый желудком мукопротеин — внутренний фактор Кастла, с которым цианокобаламин образует комплекс и поступает в кишечник. Всасывание происходит активно с участием транспортных белков, что лимитирует поступление витамина из-за «насыщаемости» этого механизма. При создании в кишечнике нефизиологически высоких концентраций витамина возможно и менее эффективное пассивное всасывание.

Распределение и связь с белками. В крови цианокобаламин связывается белками — транскобаламинами, доставляющими его в ткани. Накапливается витамин в печени. Из печени с желчью поступает в кишечник, где снова всасывается (энтерогепатическая циркуляция), что поддерживает его содержание в организме на постоянном уровне. Через плаценту витамин поступает к плоду, где также депонируется в печени. Кобамамид хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм и элиминация. В организме витамин B_{12} превращается в кобамамид. Выводится с мочой и через ЖКТ в неизменном виде.

Побочные действия

- ▶ Угревая сыпь.
- ▶ Психическое возбуждение.
- ▶ Головная боль, головокружение.
- ▶ Кардиалгия, тахикардия.
- ▶ При применении высоких доз — гиперкоагуляция, нарушение пуринового обмена.

Лекарственные взаимодействия

Витамин B_{12} несовместим в одном шприце или инфузионном растворе с тиамином, рибофлавином, пиридоксином, аскорбиновой кислотой, солями тяжелых металлов. Он потенцирует действие средств, повышающих свертывание крови, что может привести к гиперкоагуляции. Бигуаниды (метформин и др.), парааминосалициловая кислота (ПАСК),

высокие дозы витамина С снижают концентрацию цианокобаламина в крови. Высокие дозы фолиевой кислоты могут вызвать дефицит витамина B_{12} (что особенно опасно у лиц старших возрастных групп). Хлорамфеникол (Левомицетин^а) снижает гемопоетический ответ.

Противопоказания:

- ▶ повышенная чувствительность к препарату;
- ▶ гиперкоагуляция, тромбоз, тромбоэмболия;
- ▶ эритроцитоз, эритремия.

С особой осторожностью витамин B_{12} следует применять у пациентов группы риска:

- ▶ при стенокардии;
- ▶ при новообразованиях;
- ▶ при беременности и лактации (не исключено тератогенное действие высоких доз).

При применении витамина B_{12} необходимо контролировать уровень лейкоцитов и эритроцитов периферической крови и свертываемость крови.

Назначение и дозировка

При лечении различных проявлений и разных стадий дефицита витамина B_{12} — от 100–200 мкг в сутки подкожно до 1000 мкг в сутки внутримышечно или внутривенно с последующим переходом на профилактическое введение 1000 мкг 1 раз в месяц (при анемии 100–200 мкг, при явлениях фуникулярного миелоза — 500 мкг и более ежедневно в течение 1 нед, а затем 1 раз в 5–7 дней). При заболеваниях ЦНС и периферической нервной системы — внутримышечно по 200–500 мкг в сутки длительностью до 2 нед; при диабетической невропатии — 60–100 мкг в день в течение 20–30 дней.

Выпускается в таблетках по 100 мкг; в виде раствора для инъекций в ампулах и флаконах по 1 мл, содержащих 30, 100, 200 и 500 мкг.

Витамин B_c — фолиевая кислота.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты. Активная форма фолиевой кислоты — тетрагидрофолиевая кислота — необходима для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований, нуклеиновых кислот, белков. Обеспечивает эритропоэз, лейкопоэз и деление клеток в различных тканях, улучшает их трофику, регенерацию поврежденных тканей.

Фармакокинетика

Абсорбция. Фолиевая кислота, содержащаяся в пище и продуцируемая бактериями кишечника, содержит несколько остатков глутамата. Она усваивается только после их отщепления (остается лишь один) под влиянием кишечной конъюгазы. Активность этого фермента снижена

у больных спру, хронической алкогольной интоксикацией. Синтетическая фолиевая кислота имеет только один остаток глутаминовой кислоты, что обеспечивает ее быстрое всасывание из ЖКТ. Витамин попадает в кровь уже через 30 мин после приема, максимальная концентрация достигается через 30–60 мин.

Распределение и связь с белками. В плазме крови содержатся фолат-связывающие белки, которые участвуют в переносе фолиевой кислоты в виде оноглютамата в клетки. В течение 3 мин 90–95% всосавшегося витамина поступает в ткани. Больше всего его содержится в печени и ликворе.

Метаболизм и элиминация. В организме фолиевая кислота под влиянием редуктаз (с участием витаминов B_{12} и С, биотина) превращается в тетрагидрофолиевую кислоту. Небольшая часть подвергается печеночной трансформации. Большая часть выводится с мочой в неизмененном виде.

Побочные действия

- ▶ Диарея и другие диспептические симптомы при приеме фармакологических доз.
- ▶ Повышенная возбудимость нервной системы, бессонница, судороги при применении очень больших доз.
- ▶ Гипертрофия и гиперплазия эпителия почечных канальцев и нарушение их функции при длительном применении повышенных доз.

Лекарственные взаимодействия. Триамтерен, триметоприм, сульфаниламиды, нитрофурановые препараты, антибиотики, некоторые противомалярийные средства, метотрексат и циклофосфамид уменьшают эффекты фолиевой кислоты, нарушая ее превращение в тетрагидрофолиевую. Колестирамин, антациды препятствуют абсорбции. При одновременном назначении с фенитоином (Дифенином[®]) и другими противоэпилептическими средствами (фенобарбитал и пр.) снижается количество фолиевой кислоты в организме, что иногда приводит к развитию мегалобластной анемии.

Противопоказания:

- ▶ повышенная чувствительность к препарату.

С особой осторожностью фолиевую кислоту следует применять у пациентов группы риска:

- ▶ при новообразованиях;
- ▶ в старших возрастных группах, когда большие дозы фолиевой кислоты могут вызвать дефицит витамина B_{12} с соответствующей неврологической симптоматикой;
- ▶ при B_{12} -дефицитной анемии, когда назначение фолиевой кислоты без витамина B_{12} может маскировать проявления анемии, но не влияет на симптомы поражения нервной системы.

Назначение и дозировка

Профилактическая доза составляет 20–50 мкг в сутки. С лечебной целью назначают внутрь по 0,5–1 мг 1–2 раза в сутки (до 5 мг в сутки) в течение 20–30 дней. В период беременности суточная доза составляет 400 мкг, а при лактации — 300 мкг.

Выпускается в таблетках по 0,001 г.

Витамин B₁₅ — пангамовая кислота.

Донатор метильных групп, необходимых для синтеза холина, метионина, креатина, катехоламинов, стероидных гормонов и пр. Активирует дыхательные ферменты тканей, способствуя сохранению их функций при гипоксии.

Дефицит пангамовой кислоты у людей не описан.

С лечебной целью применяют при гипоксии. Эффективность применения не доказана.

В клинической практике используется кальция пангамат в качестве регулятора кальциево-фосфорного обмена. Назначается внутрь. Дозы для взрослых составляют 50–100 мг 3–4 раза в сутки. Для детей до 3 лет — 50 мг в сутки, 3–7 лет — 100 мг, 7–14 лет — 150 мг. Длительность приема 20–40 дней.

Выпускается в таблетках, покрытых оболочкой, по 0,05 г.

Комбинированные витаминные препараты (поливитамины)

Поливитаминовые препараты назначают для профилактики гиповитаминозов. В зависимости от конкретных условий, соответствующего контингента выбирают комплексы, содержащие разные витамины и их дозы (витамины для беременных, пожилых, женщин различных возрастных периодов, детей, для больных сахарным диабетом, для приема в период реконвалесценции после различных заболеваний и травм и т.п.). Большинство витаминов не депонируется в организме, и их избыток быстро выводится. Однако при отсутствии их дефицита длительный прием в дозах, превышающих суточную потребность, может привести к развитию гипервитаминозов, токсических реакций (см. выше). Именно поэтому назначение этих препаратов, как и любых других средств, должно проводиться в соответствии с показаниями.

Поливитаминовые препараты неприменимы для лечения гипо- и авитаминозов, других патологических состояний. Для лечения используют монокомпонентные препараты.

Показания к применению отдельных витаминов приведены в табл. 27.4.

Таблица 27.4. Применение витаминов в клинической практике

Витамин	Общая медицина	Стоматология
А (ретинол)	Гипо- и авитаминозы, рахит (вместе с витамином D), гемералопия, кожные заболевания, снижение резистентности к инфекциям, гепатиты	Ускорение эпителизации эрозий и язв, уменьшение ксеростомии, нормализация обменных процессов в эпителии СОПР (лейкоплакия, красный плоский лишай, хейлиты, трещины губ и т.п.); при заболеваниях пародонта как основу для лечебной повязки применяют растительные масла, содержащие каротин (например, масло шиповника)
Д	Рахит, синдром Фанкони, остеопороз, остеомаляция, переломы костей, туберкулез кожи, гипопаратиреоз	Профилактика и лечение кариеса у детей, пародонтоз, остеопороз альвеолярных отростков
Е (токоферол)	Заболевания кожи, сердечно-сосудистой системы, периферических сосудов, бесплодие, угрожающий выкидыш, патологический климакс, дисменорея, анемии, эндокринные заболевания, неврастения, хронические гепатиты, ревматические заболевания	Пародонтоз, эрозивно-язвенные поражения СОПР
С (аскорбиновая кислота)	Лечение и профилактика гипо- и авитаминоза, болезнь Меллера-Барроу, беременность, лактация, инфекции, заболевания ЖКТ; гипоксия, метаболический и дыхательный ацидоз, геморрагические диатезы, интоксикации, лучевая болезнь, заболевания печени, вялозаживающие раны, язвы, переломы, заболевания кожи, отравления; в комплексе с витамином D, препаратами железа	Поражения СОПР с геморрагическим компонентом, афтозные стоматиты, дискератозы, пародонтоз, синдром Шегрена, ворсинчатый язык, невус Кеннона, кандидоз, вирусные и бактериальные инфекции полости рта, послеоперационный период
В ₁ (тиамин)	Врожденные нарушения обмена тиамин, гипо- и авитаминоз, невропатии, опоясывающий лишай	Неврит и невралгия тройничного нерва, парестезии СОПР, пародонтозы, стоматиты, гингивиты, глосситы, хейлиты, вторичные поражения СОПР при заболеваниях ЖКТ, сахарном диабете, алкоголизме, тиреотоксикозе

Окончание табл. 27.4

Витамины	Общая медицина	Стоматология
В ₂ (рибофлавин)	Гипо- и авитаминоз, гемералопия, воспалительные заболевания глаз, астения, заболевания кожи, недостаток белков и избыток углеводов в диете, гипотрофия, острая гипоксия, анемия, дисбактериоз	Хейлит, угловой стоматит, глоссит, невус Кеннона
В ₃ (РР, никотиновая кислота, никотинамид)	Гипо-, авитаминоз, наследственное нарушение метаболизма триптофана, атерогенные дислипидемии, облитерирующий атеросклероз, эндартериит, болезнь Рейно	Красный плоский лишай СОПР, красная волчанка, болезни пародонта, афтозный стоматит, хейлиты, парестезии, хроническая трещина губы, атрофирующий буллезный дерматит, неврит лицевого нерва
В ₅ (пантотеновая кислота)	Заболевания периферической нервной системы, нарушения нервно-мышечной передачи, экзема, трофические язвы, атония гладкомышечных органов	Десквамативный глоссит, хейлит
В ₆ (пиридоксин)	Гипо-, авитаминоз, сердечная недостаточность, гепатиты, сидероахрестическая анемия, кожные заболевания, невропатии, пеллагра	Афтозный стоматит, синдром Шегрена, глоссалгии, хейлиты, невралгия и неврит тройничного нерва, невус, пародонтоз
В ₁₂ (цианокобаламин)	Гипо-, авитаминоз, включая В ₁₂ -дефицитную анемию, гипотрофия, дегенеративные изменения ЦНС, травматические, воспалительные и дегенеративные поражения периферических нервов, боковой амиотрофический склероз, энцефаломиелит, рассеянный склероз, детский церебральный паралич, гепатиты, цирроз печени, заболевания кожи, лучевая болезнь	Невралгия тройничного нерва, парестезии языка, СОПР, красная волчанка, многоформная эксудативная эритема, пародонтоз, поражения СОПР при сахарном диабете, алкоголизме, медикаментозных стоматитах
Витамин В _с (фолиевая кислота)	Гипо-, авитаминоз, включая фолиеводефицитные анемию, гипотрофия, нарушения роста ребенка, энтериты, вялозаживающие раны	Дефекты слизистой полости рта, губ у новорожденных

Контрольные вопросы

- 1. Укажите неправильное утверждение.**
 - А. Витамины А, D, E — жирорастворимые.
 - Б. Абсорбция аскорбиновой кислоты повышается пропорционально повышению дозы во всех диапазонах.
 - В. Аскорбиновая кислота обладает антиоксидантным действием.
 - Г. При хроническом алкоголизме развивается дефицит фолиевой кислоты.
 - Д. Геморрагии на слизистой полости рта характерны для дефицита витамина С.
- 2. Что справедливо в отношении витамина D?**
 - А. Водорастворимый витамин.
 - Б. Используется как антиоксидант.
 - В. Регулирует фосфорно-кальциевый обмен.
 - Г. Всасывается в полости рта.
 - Д. Быстро и полностью выводится из организма.
- 3. Что неверно в отношении витамина А?**
 - А. Обладает кумулятивным эффектом.
 - Б. Для всасывания необходимы желчь и жир.
 - В. Витамин, не связанный с белком, токсичен.
 - Г. Обладает тератогенным эффектом.
 - Д. Не метаболизируется в организме.
- 4. Укажите неправильное утверждение:**
 - А. Активированный уголь снижает всасываемость витамина А.
 - Б. Витамины группы В — водорастворимые.
 - В. Витамин А необходим для нормального роста и дифференцировки эпителия.
 - Г. Активная форма витамина D образуется в костной ткани.
 - Д. Большие дозы фолиевой кислоты могут способствовать развитию дефицита витамина В₁₂.
- 5. Для витамина В₂ справедливо:**
 - А. При дефиците развивается глоссит, ангулярный стоматит.
 - Б. Применяется при пернициозной анемии.
 - В. Обладает выраженным кумулятивным эффектом.
 - Г. Для его всасывания необходима желчь.
 - Д. Синтезируется кишечной микрофлорой в достаточном количестве.
- 6. При неврите тройничного нерва применяют:**
 - А. Витамин А.

- Б. Витамин Е.
 - В. Витамины В₁, В₆, В₁₂.
 - Г. Витамин РР.
 - Д. Все указанные витамины.
7. **Какими фармакологическими эффектами обладает витамин В₁?**
- А. Участие в цикле Кребса.
 - Б. Участие в проведении нервного импульса.
 - В. Участие в регуляции «болевой» активности нерва.
 - Г. Все вышеуказанное.
 - Д. Ничего из вышеуказанного.
8. **Что способствует дефициту витаминов?**
- А. Заболевания кишечника.
 - Б. Искусственное вскармливание.
 - В. Гипопротеинемия.
 - Г. Женский пол.
 - Д. Все перечисленное.
9. **Что может служить причиной развития дефицита витамина D?**
- А. Хронический гломерулонефрит.
 - Б. Недостаточное пребывание на солнце.
 - В. Прием противосудорожных препаратов.
 - Г. Нарушение функции печени.
 - Д. Все перечисленное.
10. **Что нехарактерно для дефицита витамина В₁₂?**
- А. Макроцитарная анемия.
 - Б. Остеопороз.
 - В. Гемолиз.
 - Г. «Полированный» язык.
 - Д. Боль в языке при еде.

Глава 28

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА КОСТНУЮ ТКАНЬ. ПРЕПАРАТЫ КАЛЬЦИЯ И ФТОРА

Препараты кальция и фтора относятся к группе средств, влияющих на тканевый обмен и участвующих в формировании костей и твердых тканей зуба.

Классификация. *Препараты кальция и фтора* могут представлять собой как *неорганические* (кальция хлорид, кальция карбонат, натрия фторид, олова фторид^р, монофторфосфат^р), так и *органические* (кальция глюконат, кальция глицерофосфат, кальция лактат, аминофториды) соединения. Все соединения кальция и фтора различаются по процентному содержанию в них этих элементов.

28.1. ПРЕПАРАТЫ КАЛЬЦИЯ

Кальций — основной внеклеточный двухвалентный катион. В организме здоровых мужчин и женщин содержится соответственно 1300 и 1000 г кальция, из которых более 99 % в костях.

Показания к применению в стоматологии:

- ▶ профилактика и лечение кариеса, остеопороза альвеолярной кости, в частности при рахите и при повышенной потребности в кальции (беременность, лактация, период интенсивного роста у детей);
- ▶ профилактика и лечение некариозных поражений твердых тканей зуба, включая флюороз.

Механизм действия и основные терапевтические эффекты

В организме взрослого человека содержание кальция составляет 20 г на 1 кг массы тела.

Концентрация кальция в крови находится под строгим гормональным контролем. Гормоны влияют на всасывание кальция в кишечнике и выделение почками, а также регулируют поступление в кровь кальция, запасенного в костях.

Основная часть кальция (99%) концентрируется в костной и хрящевой тканях и зубах, где в соединении с фосфором он образует минеральную основу.

Как известно, костная ткань постоянно находится в процессе обновления. В течение всей жизни происходят резорбция кости (за счет деятельности остеокластов) и образование новой костной ткани (остеобластами).

Кальций подавляет активность остеокластов и тормозит резорбцию костей. Количество кальция в костях зависит от соотношения между резорбцией и остеогенезом.

В зубах кальций и фосфор содержатся в виде гидроксиапатита кальция $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ и апатитофторфосфата кальция $[\text{Ca}_5\text{F}(\text{PO}_4)_3]$. Концентрация кальция в зубной эмали в 1,4 раза больше, чем в дентине. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена ведет к деминерализации эмали и снижению резистентности тканей зуба к неблагоприятным внешним воздействиям. В интактных зубах у лиц молодого возраста в среднем соотношение содержания кальция и фосфора равно 2,07; у лиц старше 30 лет — 1,97. Это соотношение достигает максимального значения в эмали клыков (2,29), минимального — в эмали резцов (1,66). Содержание кальция и фосфора увеличивается по направлению от эмалево-дентинной границы к поверхности эмали. При кариесе отношение кальция к фосфору ниже, чем в здоровой эмали.

Содержание кальция в ротовой жидкости играет важную роль в регуляции обмена фтора (см. ниже).

Эмаль и дентин проницаемы в обоих направлениях: от поверхности эмали к дентину и пульпе и от пульпы и дентина к поверхности эмали. Через эмаль проникают различные минеральные вещества, аминокислоты, витамины, ферменты, углеводы и т.п. Проницаемость эмали является важным условием, обеспечивающим эффективность препаратов местного действия. На проницаемость эмали влияют различные факторы (табл. 28.1).

Кроме структурной функции, кальций обладает многими биохимическими и физиологическими эффектами. Биологически активным является ионизированный кальций, составляющий около 0,1% общего его количества в организме. Ионы кальция принимают участие в регуляции образования и накопления энергии, проницаемости биологических мем-

Таблица 28.1. Факторы, влияющие на проницаемость эмали

Повышают	Понижают
Кислоты. Дефицит солей фосфора в пище. Кальцитонин. Мочевина	Щелочи. Кальций в виде гидроокиси. Паратгормон. Комплекс факторов, связанных с возрастом

бран, в высвобождении медиаторов, активации ряда ферментов, свертывании крови, процессах возбуждения и сокращения мышц.

В норме плазменная концентрация кальция составляет 2,3–2,75 ммоль/л.

Фармакокинетика

Абсорбция. В физиологических условиях кальций поступает с пищей и всасывается в ЖКТ. Суточная потребность в кальции у подростков составляет 1300 мг, у лиц до 24 лет — 1000 мг, у мужчин и женщин старше 50 лет — 1200 мг (Institute of Medicine, 1997). Его абсорбция из просвета тонкой кишки осуществляется двумя механизмами — активным транспортом и пассивной диффузией. В виде неорганических солей он усваивается хуже, чем из соединений с органическими веществами.

Таблетированные формы кальция глицерофосфата и лактата плохо растворимы, в связи с чем, высвобождение действующего вещества происходит не полностью, что ограничивает его биодоступность. Эти формы обладают малой эффективностью.

Связь с белками плазмы. В плазме около 45% кальция находится в комплексах с белками.

Распределение в организме. Основное количество поступающего в кровоток кальция депонируется в костной ткани. При недостаточном поступлении с пищей его содержание в крови поддерживается за счет вымывания из костного депо.

Элиминация. За сутки почки фильтруют до 275 ммоль кальция, однако с мочой выделяется только 0,5–1% этого количества.

Основными факторами, регулирующими фосфорно-кальциевый обмен и поддерживающими стабильную концентрацию кальция в крови, являются витамин D, гормон паращитовидных желез (паратгормон), тиреотропный гормон, тиреокальцитонин. Кроме них, в регуляции кальциевого обмена участвуют глюкокортикоидные и половые гормоны, аскорбиновая кислота, витамины группы B, простагландины,

микроэлементы. Усвоению кальция способствует его сочетание с магнием. Дефицит магния ведет к снижению уровня кальция в крови, даже при достаточном поступлении последнего с пищей. Содержание кальция, магния и фосфора в ротовой жидкости влияет на минерализацию эмали и выраженность кариеса зубов.

Нежелательные действия

Системные побочные эффекты могут проявляться:

- ▶ гиперкальциемией (при дозе более 2000 мг кальция/сут);
- ▶ гиперкальциемией или молочно-щелочным синдромом (головная боль, слабость, анорексия, тошнота, рвота, боли в животе, запоры, жажда, поражение почек, полиурия) при приеме внутрь больших доз, особенно на фоне молочной диеты;
- ▶ диспептическими симптомами (тошнотой, рвотой, диареей), брадикардией — при внутривенном и внутримышечном введении;
- ▶ ощущением жжения во рту, чувством жара — при внутривенном введении; снижением АД, аритмией, синкопе, остановкой сердца — при быстром введении.

К местным побочным эффектам в первую очередь относятся диспептические симптомы (боли в эпигастрии, метеоризм, диарея, запор) и вторичный гиперацидный синдром при приеме внутрь, а также некрозы в зоне внутримышечного введения.

Противопоказания

Противопоказаниями являются гиперкоагуляция, выраженный атеросклероз, гиперкальциемия, то есть плазменная концентрация более 3 ммоль/л (гиперпаратиреозидизм, передозировка витамина D, костные метастазы), выраженная почечная недостаточность, гиперкальциурия, кальциевый уролитиаз, множественная миелома, саркоидоз, фенилкетонурия, интоксикация сердечными гликозидами.

С особой осторожностью, корригируя дозы, и только по строгим показаниям следует применять у пациентов с диареей, синдромом малой абсорбции, хронической недостаточностью кровообращения, а также в детском возрасте при внутримышечном введении (риск некрозов).

Применение при беременности и лактации не противопоказано.

Препараты

Компенсация дефицита кальция может осуществляться как за счет изменения состава потребляемой диеты, так и с использованием специальных препаратов кальция.

В соответствии с фармакологической субстанцией выделяют неорганические (I поколение) и органические (II поколение) препараты кальция. Подавляющее большинство препаратов кальция I поколения представлено карбонатом кальция, который нерастворим в воде и требует определенного диапазона кислотности среды (рН) для усвоения. Органические препараты кальция (II поколение) лучше растворяются в воде, существенно меньше зависят от рН желудочного сока и характеризуются более высокой биодоступностью, чем таблетированные формы.

Кальция глюконат (Кальция глюконат^а, Кальция глюконата таблетки 0,5 г^а, Кальция глюконата раствор для инъекций 10%^в) обладает менее выраженным резорбтивным действием, чем другие соли кальция.

Назначение и дозировка

Внутрь — два-три раза в день перед или через 1–1,5 ч после приема пищи, запивая молоком. Разовая доза: 1–3 г для взрослых, 0,5 г — для детей до года, 1,0 г — для детей от 1 до 4 лет, 1–1,5 г — для детей от 5 до 6 лет, 1,5–2,0 г — для детей от 7 до 9 лет.

Внутривенно или внутримышечно взрослым по 5–10 мл 10% раствора ежедневно или через день, детям внутривенно в зависимости от возраста от 1 до 5 мл 10% раствора каждые 2–3 дня.

Аппликационно или путем электрофореза (реминерализирующая терапия) — 10% раствор в течение 10–15 мин (при реминерализирующей аппликационной терапии по Е.В. Боровскому — 5–20 мин) на поверхность зубов.

Форма выпуска: таблетки по 0,5 г, 10% раствор для инъекций в ампулах по 10 мл.

Кальция карбонат (Аддитива кальций^а, Витакальцин^а, Кальпримум^в, Кальция карбонат осажденный^а) — кроме влияния на фосфорно-кальциевый и электролитный обмена, нейтрализует соляную кислоту и снижает кислотность желудочного сока.

Назначение и дозировка

По 0,25–1 г 2–3 раза в сутки, запивая 200 мл воды (шипучую таблетку растворить в стакане воды) или на ночь.

Форма выпуска: таблетки шипучие по 4,2 г (500 мг кальция), таблетки по 0,25 г, таблетки, покрытые оболочкой для разжевывания, по 0,5 г, субстанция-порошок в пакетах по 5 и 10 мг.

Имеющиеся данные фундаментальных исследований и доказательной медицины указывают на эффективность и безопасность использования таких органических солей кальция, как лактат, глюконат

и цитрат, для коррекции дефицита кальция, среди которых цитрат кальция характеризуется наибольшей растворимостью (линейка растворимости выглядит следующим образом: кальция цитрат > кальция лактат > кальция глюконат).

Кальция цитрат является исключительной по своей эффективности и безопасности формой кальция. Во-первых, кальция цитрат полностью растворяется в воде. Во-вторых, кальций из цитрата усваивается независимо от приема пищи или кислотности желудочного сока. Химические свойства цитрата кальция делают его препаратом первого выбора у пациентов с пониженной кислотностью желудочного сока, а также у пожилых больных и пациентов, употребляющих антациды и ингибиторы протонной помпы. В-третьих, цитрат-анион сам по себе имеет собственное физиологическое значение, являясь основным субстратом центрального энергетического цикла каждой клетки — цикла Кребса. В-четвертых, цитрат-анион способствует снижению риска образования камней в почках и, более того, способствует растворению почечных камней.

Препараты кальция в сочетании с витамином D снижают риск развития переломов, оказывает благотворное влияние на сохранность зубов.

28.2. ПРЕПАРАТЫ ФТОРА

Свойство фторидов предотвращать образование полостей и разрушение зубов было открыто в ходе экспериментов доктора Basil Bibby в начале 1940 г. Доктор обнаружил, что если на хлопковый тампон нанести немного фторида и приложить его к больному зубу, то зуб можно сохранить.

Показания к применению в стоматологии:

- ▶ профилактика и лечение кариеса.

Механизм действия и основные терапевтические эффекты

В природе, в организме человека и в препаратах, применяемых для профилактики кариеса зубов, содержится не химически чистый фтор, а его соединения — фториды. Фторид воздействует на эмаль зуба и на бактерии зубного налета. Он участвует в образовании органических соединений фосфора, связывании тканями кальция и фосфата, стимулирует развитие зубов и челюстей у детей. При постоянном поступлении фторида на поверхности эмали происходит образование микрокристаллов фторида кальция. При их взаимодействии с фосфатом кальция

и белками, содержащимися в слюне, гидроксиапатит в поверхностных слоях эмали превращается во фторапатит, устойчивый к действию кислот. Регулярное поступление даже небольших количеств фторида и сохранение стабильной концентрации в окружающей зуб среде является достаточным для поддержания резистентности эмали.

Соединения фтора, находящиеся в слюне и зубном налете, нарушают транспорт глюкозы в бактериальные клетки и образование внеклеточных полисахаридов, формирующих матрицу зубного налета. Фторид ингибирует образование органических кислот, повышая рН слюны. При снижении рН ротовой жидкости фторид кальция становится нестабильным, выделяя ионы фтора, которые реагируют с ионами кальция и фосфатами, высвобождающимися из эмали при формировании кариозного повреждения. Это ведет к повторному образованию фторапатита, препятствуя прогрессированию кариеса.

Применение фторида наиболее эффективно при наличии начальных кариозных повреждений, его влияние на здоровую эмаль менее выражено. Он не столько препятствует образованию кариеса, сколько тормозит его распространение.

Фторид оказывает влияние на эмаль в течение всей жизни, поэтому его применение рационально во всех возрастных группах. Если фторид поступает после прорезывания зубов, то он снижает растворимость эмали, способствует реминерализации частично деминерализованной эмали.

Фторид способен предупреждать развитие кариеса корня зуба.

Фармакокинетика

Абсорбция. Фторид в естественных условиях поступает в организм с пищей и питьевой водой и абсорбируется в ЖКТ. Абсорбция лекарственного фторида не зависит от приема пищи и составляет 93–97%. Максимальная концентрация в плазме достигается через 4 ч.

Распределение в организме. Большая часть всосавшегося в ЖКТ фторида депонируется в костях и зубах, откуда по мере надобности он может вновь поступить в кровь. Накопление фторида в зубах происходит преимущественно в участках, имеющих контакт с циркулирующими жидкостями (в поверхности эмали или в дентине, прилежащем к пульпе). Максимальное количество фторида определяется в поверхностном слое эмали моляров, минимальное — в области эмалево-дентиновой границы резцов. Фторид интенсивно накапливается в тканях зуба во время формирования коронки и в первые годы после прорезывания, когда происходит минерализация зуба. Концентрация фторида во вре-

менных зубах ниже, чем в постоянных. С возрастом его содержание в постоянных зубах снижается, что объясняется постепенной потерей эмали в результате стирания.

Элиминация. Из организма фторид выводится в основном с мочой. В возрасте до 15 лет с мочой выводится 50% поступившего в организм за сутки фторида, в 16–19 лет — 55%, в возрасте 20 лет и старше — 60%.

Слюнные железы секретируют фторид в очень небольшом количестве и его содержание в слюне, также как и в зубном налете, низкое. При местном или системном применении препаратов фтора его содержание в слюне повышается. Так, сразу после полоскания 0,05% раствором фторида натрия уровень фторида в слюне возрастает в среднем до 3 ммоль/л и сохраняется повышенным в течение 1 ч.

При достаточном содержании кальция в ротовой жидкости образуется фторид кальция, медленнее элиминируемый, чем фторид натрия. Именно поэтому содержание кальция в ротовой жидкости влияет не только на состояние гидроксиапатита эмали, но и на кинетику фтора.

Побочные действия и токсичность

- ▶ Аллергические реакции — в основном в полости рта, при использовании местных форм.
- ▶ Диспептические симптомы (тошнота, рвота).
- ▶ Боли в ногах и суставах.
- ▶ Повышенная утомляемость, общая слабость, головная боль.
- ▶ Флюороз («пятнистая эмаль»). Риск развития флюороза наиболее высок у детей до 2–2,5 лет. Считается, что при ежедневном поступлении фтора в дозе, не превышающей 0,1 мг/кг массы тела, риск развития флюороза минимальный. В то же время, по мнению экспертов ВОЗ, при использовании фторид-содержащих средств невозможно достичь профилактического эффекта и избежать появления слабых форм флюороза. Так, при оптимальном содержании фтора в воде 1 мг/л в 15–20% случаев развивается флюороз, но он слабо выражен и не является косметической или клинической проблемой.
- ▶ Остеосклероз, эктопическая кальцификация (особенно при сочетании с витаминами D или A).
- ▶ Гипотиреоз — при приеме фторида внутрь.
- ▶ Острая интоксикация — слезотечение, гиперсаливация, анорексия, тошнота, рвота, крованистая диарея, боли в животе, ногах и суставах; сужение зрачков, нарушение зрения; слабость, миастения, тремор, судороги, гипертермия, тахикардия, гипотензия,

дыхательная недостаточность, остановка дыхания. Лечение — инфузия жидкости, растворов кальция глюконата, лактата, внутрь молоко и препараты кальция, индукция рвоты, проведение желудочного лаважа 1% раствором хлорида кальция, солевые слабительные, симптоматическая терапия.

- ▶ При анализе баланса фтора в организме необходимо учитывать все источники поступления фторида, включая питьевую воду и пищевые продукты.

Противопоказания

- ▶ Содержание фторидов в питьевой воде, превышающее оптимум — 1 мг/л или 0,05 ммоль/л (в жарком климате — 0,7 мг/л или 0,037 ммоль/л).
- ▶ Аллергические реакции.
- ▶ Выраженные нарушения функции печени и почек.
- ▶ Гипотиреоз.
- ▶ Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.
- ▶ Детский возраст (до 6 мес, 3 года или 16 лет — в зависимости от лекарственной формы и дозы).
- ▶ Применение при беременности и лактации фтор-содержащих препаратов противопоказано.
- ▶ Группы риска развития побочных эффектов:
 - пациенты с заболеваниями крови;
 - дети до 6 лет (учитывать общее содержание фторида в питьевой воде и пище).

Лекарственные и пищевые взаимодействия

Антациды, ионы кальция, магния, алюминия (как в препаратах, так и в пищевых продуктах) нарушают всасываемость, образуя плохо растворимые комплексы.

Витамины D и A способствуют эктопической кальцификации.

Клиническое применение

В клинической практике фториды применяются как системно, так и местно.

Системное применение — введение фторида в организм с фторированной водой, солью, молоком, а также в таблетках или каплях. Системные методы показаны при высокой заболеваемости кариесом среди населения и низком содержании фторида в питьевой воде (менее поло-

вины дозы, оптимальной для данного климата). Системные методы не должны использоваться в комбинации.

Фторирование воды. Оптимальной считается концентрация фторида 1 мг/л или 0,05 ммоль/л (в жарком климате — 0,7 мг/л или 0,037 ммоль/л). Наилучшие результаты достигаются при употреблении фторированной воды с самого раннего возраста. В то же время младенцы, получающие питательные смеси, приготовленные на фторированной воде, составляют группу риска развития флюороза. Если фторированная вода начала употребляться после прорезывания зубов, то она влияет лишь на зубы, возраст которых не превышает 2–3 лет.

Клиническая эффективность метода — 50–70%.

Фторирование молока. Содержащиеся в молоке кальций и фосфат улучшают процесс реминерализации зубов, хотя и уменьшают системную биодоступность фторида. Количество последнего, добавляемое в молоко, рассчитывают с учетом его содержания в воде и других продуктах (суточное потребление фторидов детьми в возрасте от 3 до 7 лет не должно превышать 0,87–1,75 мг). По рекомендациям экспертов ВОЗ дети в возрасте от 3 до 12 лет должны ежедневно получать 200 мл фторированного молока не менее 250 дней в году.

Клиническая эффективность метода — 50–60%.

Фторирование поваренной соли. На 1 кг соли добавляют 250 мг (13,2 ммоль) фторида. Этот метод не очень надежен из-за больших колебаний в потреблении соли, зависящих от традиций страны и индивидуальных пищевых привычек.

Клиническая эффективность — около 40%.

Натрия фторид (Натрия фторид*, Натрия фторид для детей, Оссин*) применяется для профилактики кариеса зубов при содержании в питьевой воде фторидов менее 0,5 мг/л.

Мультивитамин + мультиминерал (Витафор[®]) — комбинированный препарат, состоящий из натрия фторида, ретинола, эргокальциферола и аскорбиновой кислоты. Лечение наиболее эффективно, если начинается не позднее чем через 2 года после рождения ребенка.

Назначение и дозировка.

Витафор[®] в растворе для приема внутрь детям от 1 до 6 лет назначают по ½ чайной ложки в сутки; детям от 7 до 14 лет — по 1 чайной ложке в сутки. Длительность курса 1 мес, в год проводят 4–6 курсов; интервал между курсами — не менее 2 нед.

Дозы Витафора[®] в таблетках представлены в табл. 28.2.

Форма выпуска — раствор для внутреннего применения (флаконы), 115 мл.

Таблица 28.2. Дозирование Витафора® при содержании фторида в питьевой воде менее 0,5 м/л (по Кузьминой Э.М. и Смирновой Т.А., 2001)

Возраст, годы	Ежедневный прием таблеток	Содержание фторида, мг
2-4	0,5	0,25
5-6	1	0,5
7-14	2	1,0

Местное введение — использование зубных паст, лаков, растворов для полосканий, гелей для аппликаций, герметиков (силантов), пломбировочных материалов.

Фторид-содержащие средства для местного применения содержат больше фторида и оказывают местное действие в полости рта — содействуют реминерализации при раннем кариозном повреждении, деминерализации зубной эмали. Все местные средства профилактики обладают примерно равной эффективностью, и их выбор для данного пациента зависит от стоимости, удобства применения и безопасности.

Зубные пасты. В состав могут входить различные фториды — фторид натрия, олова, монофторфосфат, подкисленный фосфатами фтористый натрий или органические соединения фтора — аминифториды. Все эти соединения обладают примерно равной эффективностью. Чистить зубы пастами следует по 3 мин 2 раза в день. Клиническая эффективность при регулярном использовании составляет 30–40%. Так как существует риск заглатывания детьми зубной пасты при чистке зубов, то фторид-содержащие зубные пасты можно использовать у них с 2–3 лет, и только под наблюдением родителей.

Фторид-содержащие лаки позволяют удлинить период воздействия фторида, образуя прилегающую к эмали пленку, которая остается на зубах несколько часов. Применяются при умеренном или высоком уровне интенсивности кариеса зубов в популяции у детей и подростков с высоким риском развития кариеса. Частота нанесения лака 2–4 раза в год. Клиническая эффективность — 20–70%.

Фторид-содержащие растворы и гели для профессионального применения — фторид натрия — 2% раствор; фторид натрия, подкисленный фосфорной кислотой в виде раствора и геля, содержащего 1,23% фторида. Фосфат предупреждает деминерализацию эмали. Применяют в виде полосканий или аппликаций 1–2 раза в год, предварительно очистив зубы от налета. Клиническая эффек-

тивность — 30–50%. При аппликациях геля пациент проглатывает часть дозы (в среднем 30%), поэтому гели применяют с осторожностью, особенно у детей. При выполнении аппликации следует применять слюноотсос, а после окончания процедуры полоскать рот в течение 1 мин.

Фторид-содержащие растворы для самостоятельного применения — 0,05% раствор натрия фторида — кратность полоскания 1 раз в день; 0,1% — 1 раз в неделю; 0,2% — 1 раз в 2 нед. Продолжительность полоскания — 1 мин.

Применяют после прорезывания первых постоянных зубов. После окончания применения эффект сохраняется в течение 2–3 лет. Клиническая эффективность — 30–40%. Детям младше 6 лет полоскания не рекомендуются, а у младших школьников объем полоскания не должен превышать 5 мл (риск заглатывания).

Герметики (силанты) и пломбировочные материалы, постепенно выделяющие фторид, применяют следующим образом.

Герметики, в состав которых входит фторид, наносятся на непораженную кариесом эмаль жевательной поверхности зубов с целью защиты ее от микрофлоры полости рта и продуктов ее жизнедеятельности, кислот и других факторов, деминерализующих эмаль. Герметики действуют значительно дольше, чем лаки. Показание к их применению — высокий риск кариеса зубов.

Для пломбирования используются специальные стеклоиономерные цементы, содержащие до 20% фторидов, способные не только выделять, но и накапливать ионы фтора при контакте с фторид-содержащими средствами для местного применения. В течение первых 3 мес после постановки пломбы скорость высвобождения ионов фтора достаточно высока, но затем она снижается и остается стабильно на протяжении многих лет. Антимикробное действие фторида препятствует адгезии бактерий на поверхность пломбы и контактные поверхности соседнего зуба.

Так как высвобождение фтора происходит медленно, риск развития интоксикации при использовании герметиков и специальных пломбировочных цементов минимальный.

Контрольные вопросы

1. Проницаемость эмали повышает:

А. Витамин D.

Б. Паратгормон.

В. Дефицит фосфора.

- Г. Витамин А.
 - Д. Все вышеуказанные факторы.
2. В регуляции фосфорно-кальциевого обмена не принимает участия:
- А. Витамин D.
 - Б. Тиреотропный гормон.
 - В. Паратгормон.
 - Г. Витамин PP.
 - Д. Фторид.
3. Усвоение кальция повышают все вещества, кроме:
- А. Алюминия.
 - Б. Магния.
 - В. Витамина С.
 - Г. Селена.
 - Д. Фтора.
4. Прием препаратов кальция противопоказан при:
- А. Рахите.
 - Б. Гиперкальциемии.
 - В. Артериальной гипертензии.
 - Г. Остеомаляции.
 - Д. Бронхиальной астме.
5. Побочные/нежелательные действия препаратов кальция:
- А. Гиперкальциемия.
 - Б. Некроз мягких тканей при внутримышечном введении.
 - В. Брадикардия.
 - Г. Нефропатия.
 - Д. Все вышеуказанное.
6. Побочные/нежелательные действия препаратов фтора для системного применения:
- А. Диспептические симптомы.
 - Б. Гипотиреоз.
 - В. Флюороз.
 - Г. Все вышеуказанные.
 - Д. Только В.
7. Укажите минимальную острую токсическую дозу фторида для детей:
- А. 2,5 мг/кг.
 - Б. 5 мг/кг.
 - В. Выше 5 мг/кг.
 - Г. 7,5 мг/кг.
 - Д. Все вышеуказанные дозы являются токсичными.

8. Укажите неправильное утверждение.

- А. Системные методы применения фторидов показаны при высоком уровне заболеваемости кариесом зубов в популяции и низком содержании фтора в питьевой воде.
- Б. Применение фторида наиболее эффективно для предупреждения кариеса.
- В. Достаточное содержание кальция в ротовой жидкости повышает эффективность лечения фторидами.
- Г. Фторид оказывает бактериостатическое действие на микрофлору полости рта.
- Д. Избыток фторидов выводится из организма с мочой.

9. Укажите правильное утверждение.

- А. Дети до 2–2,5 лет относятся к группе риска развития флюороза.
- Б. Использование фторида наиболее эффективно в старших возрастных группах.
- В. Наиболее эффективно предупреждение кариеса зубов при комбинации системных методов введения фторида.
- Г. Беременность — показание для назначения таблетированного фторида натрия.
- Д. Все вышеуказанное правильно.

10. Справедливо для местных форм фторида:

- А. Содействуют реминерализации при раннем кариозном повреждении.
- Б. Обладают примерно равной эффективностью.
- В. При применении у маленьких детей возможно развитие токсических эффектов.
- Г. При их использовании возможны местные аллергические реакции.
- Д. Справедливо все вышеуказанное.

Глава 29

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ

При развитии неотложных состояний врач-стоматолог часто не имеет возможности поставить нозологический диагноз, поэтому терапия этих состояний носит синдромальный характер. Неотложные мероприятия следует проводить быстро, в соответствии с медицинскими стандартами, а список применяемых лекарственных средств должен быть ограничен. Необходимые лекарственные средства должны иметься в каждом стоматологическом отделении и кабинете.

Ишемическая болезнь сердца: стенокардия, инфаркт миокарда

Стенокардия — *клинический синдром*, проявляющийся характерными болями и обусловленный острой преходящей ишемией миокарда, возникающей на фоне недостаточности коронарного кровообращения. **Инфаркт миокарда** — некроз участка сердечной мышцы вследствие нарушения ее кровоснабжения.

В обоих случаях боль, как правило, локализуется за грудиной и носит сжимающий, давящий или распирающий характер; реже боли локализуются в эпигастрии, левой лопатке, нижней челюсти, одном или нескольких зубах и др. Возможна иррадиация боли в шею, обе стороны грудной клетки, локти, IV и V пальцы левой руки.

При инфаркте миокарда боль более интенсивная, иногда нестерпимая, продолжительнее, чем при стенокардии, распространяется на всю грудную клетку, не купируется нитроглицерином. Приступ может сопровождаться развитием удушья, слабостью, холодным потом, падением АД, нарушениями сердечного ритма и проводимости.

Тактика оказания неотложной помощи. Целью неотложной терапии стенокардии (инфаркта) является полное купирование болевого синдрома за счет гемодинамической разгрузки сердца.

Необходимо выполнить следующее.

- ▶ Прекратить все стоматологические вмешательства, удалить инородные предметы из полости рта, придать больному полулежачее положение, измерить АД, ЧСС.
- ▶ Назначить нитроглицерин сублингвально: 1 таблетка (0,5 мг) или 1–2 дозы аэрозоля (0,4–0,8 мг). Эффект наступает в течение 2–3 мин. Если через 5–7 мин боли не купировались, следует повторить прием препарата в той же дозе или увеличить ее до 8–12 мг (суммарно до 3 раз) под контролем ЧСС и АД. Можно использовать другие быстродействующие лекарственные формы нитратов, в частности изосорбида динитрат в виде таблеток (по 10 мг сублингвально) или спрея (1–2 дозы). Их преимущество заключается в пролонгированном действии, что особенно ценно перед транспортировкой пациента в стационар. Эти препараты могут также использоваться для профилактики приступов стенокардии у больных с ИБС перед стоматологическим вмешательством.
- ▶ После купирования приступа обеспечить наблюдение пациента в течение 1 ч и при хорошем самочувствии, отсутствии аритмии, симптомов сердечной недостаточности (одышки, удушья), нормальном АД направить на ЭКГ и на консультацию к кардиологу (терапевту).
- ▶ Если после повторного применения нитратов приступ не купировался или его интенсивность, длительность и иррадиация необычны для данного пациента, если боль сопровождается снижением АД, удушьем, потливостью, аритмией (то есть при подозрении на острый инфаркт миокарда), обеспечить срочную консультацию кардиолога или терапевта и однократно назначить ацетилсалициловую кислоту 300 мг внутрь. Принять меры для экстренной госпитализации пациента в кардиологическое или реанимационное отделение стационара.
- ▶ С целью купирования болевого синдрома в этой ситуации применяют наркотические анальгетики. Препаратом выбора является морфин. Его вводят внутривенно дробно; 1 мл 1% раствора разводят изотоническим раствором натрия хлорида до 20 мл (при этом 1 мл полученного раствора содержит 0,5 мг активного вещества) и вводят по 2–5 мг каждые 5–15 мин до полного устранения болевого синдрома либо до появления побочных эффектов (рвоты, артериальной гипотензии, угнетения дыхания).

препараты

Нитроглицерин (Нитроглицерин^а, Нитрокардин^а, Нитролингвал-Аэрозоль^а, Нитроминт^а, Нитроспрей ICN^в) — вазодилатирующее средство, нитрат.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты. Оксид азота, высвобождающийся в гладкомышечной клетке при взаимодействии нитратов с сульфгидрильными группами (SH), расслабляет сосудистую стенку. Дополнительно нитраты уменьшают образование тромбоксана A_2 и повышают продукцию простациклина, что ведет к снижению агрегации и адгезии тромбоцитов и улучшению микроциркуляции.

Уже минимальные дозы (для нитроглицерина 0,1–0,2 мг сублингвально) вызывают венозную вазодилатацию со снижением возврата крови к сердцу, давления в сосудах малого круга кровообращения, конечного диастолического давления в желудочках и времени изгнания крови из желудочков, что снижает потребность миокарда в кислороде. Уменьшение диастолического напряжения миокарда способствует улучшению кровоснабжения его субэндокардиальных отделов, где чаще всего возникают нарушения коронарного кровотока. В терапевтических дозах нитраты мало влияют на тонус коронарных артерий, и их коронародилатирующее действие не имеет решающего значения в формировании антиангинального эффекта.

Нитраты расширяют сосуды головного мозга, повышая внутричерепное давление, оказывают спазмолитическое действие на гладкомышечные клетки бронхов, мочевых путей, ЖКТ.

Типичной гемодинамической реакцией на нитраты являются более или менее выраженные снижение АД и рефлекторное учащение пульса (в 1–4% случаев может развиваться брадикардия).

Фармакокинетика. При приеме внутрь нитроглицерин не достигает терапевтической концентрации в крови в связи с выраженными метаболизмом в стенке кишки и эффектом первого прохождения через печень. При сублингвальном приеме биодоступность, хотя и зависит от активности саливации, приближается к 100%. Препарат поступает в системный кровоток, минуя печень, и начинает действовать уже через 30 с, достигая максимальной концентрации в крови через 5 мин. Длительность действия — 20–30 мин. $T_{1/2}$ — 1–4,4 мин. Нитроглицерин метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, которые выводятся почками. Кроме того, он метаболизируется и в эритроцитах с участием сульфгидрильных групп и восстановленного гемоглобина, поэтому у больных с анемией, гипоксией метаболизм нитроглицерина замедляется.

Показания. Купирование и предупреждение приступов стенокардии, острой левожелудочковой недостаточности.

Лекарственные взаимодействия. Одновременный прием с препаратами, обладающими гипотензивным эффектом, усиливает этот эффект. Средства, вызывающие ксеростомию (м-холиноблокаторы, трициклические антидепрессанты), уменьшают растворимость таблеток и их эффект.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость, артериальная гипотензия, гиповолемия, инфаркт миокарда с выраженной артериальной гипотензией, токсический отек легких, изолированный митральный стеноз, выраженный аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, анемия тяжелой степени, внутричерепные кровоизлияния, внутричерепная гипертензия, закрытоугольная глаукома.

С особой осторожностью нитроглицерин следует применять при тяжелой печеночной недостаточности, тяжелой почечной недостаточности, гипотиреозе, недостаточном и неполноценном питании, истощении, в период беременности и грудного вскармливания.

Побочные действия. Головная боль, гиперемия лица, головокружение, ортостатическая гипотензия, тахикардия (возможна брадикардия). Небольшое жжение слизистой в месте размещения сублингвальной таблетки.

Назначение и дозировка. Сублингвально: в таблетках или капсулах по 0,3–1,0 мг, в виде аэрозоля — 1–2 дозы (но не более 3 доз в течение 15 мин), что соответствует 0,4–0,8 мг. Капсулу можно раздавить зубами.

Выпускается в таблетках сублингвальных по 0,0005 г, капсулах по 0,0005 и 0,001 г, в виде капель для сулингвального приема по 10 мл 1% спиртового раствора во флаконах-капельницах темного стекла (0,5 мг содержатся в 3 каплях) и в виде спрея и аэрозоля для сублингвального применения с дозирующим насосом 1% 10 мл по 0,0004 г в каждой дозе.

Изосорбида динитрат (Нитросорбид*, Изокет*, Изо Мак[®] спрей, Кардикет*) — вазодилатирующее средство, нитрат.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты. См. нитроглицерин.

Фармакокинетика. При сублингвальном применении аэрозоля действие начинается через 1–2 мин, а максимальный эффект развивается через 2–5 мин, длительность действия — 1 ч. Начало действия таблетированного препарата при сублингвальном применении через 2,5–10 мин, время наступления максимального эффекта — 20–40 мин, длительность действия 1–2 ч. При приеме внутрь изосорбида динитрат

начинает действовать через 10–60 мин, в связи с чем этот путь неприемлем для купирования приступа; максимальный эффект развивается через 1–3 ч, длительность антиангинального эффекта составляет 3–6 ч. При приеме внутрь биодоступность изосорбида динитрата составляет 20–25%. Изосорбида динитрат метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов изосорбида-5-мононитрата и изосорбида-2-мононитрата. Изосорбида динитрат и его метаболиты выводятся почками. Период полувыведения при приеме внутрь колеблется от 1,2 до 1,8 ч; при сублингвальном приеме составляет около 60 мин.

Показания, противопоказания, взаимодействия, побочные действия и группы риска, у которых изосорбида динитрат следует применять с особой осторожностью — см. нитроглицерин. У пациентов, длительно применяющих изосорбида динитрат, возможна толерантность к нитратам.

Назначение и дозировка. Сулингвально: таблетки по 5–10 мг, аэрозоль 1–3 дозы (1,25–3,75 мг), внутрь для купирования приступа не применяется.

Выпускается в таблетках по 5 и 10 мг и в виде аэрозоля для сублингвального применения по 15 мл во флаконах с дозирующим насосом по 0,00125 г в каждой дозе.

Морфин — см. главу 18.

АСК (Ацетилсалициловая кислота[♦], Кардиомагнил[♦], Аспирин Кардио[♦], Тромбо АСС[♦]) — см. главу 24.

Гипертонический (гипертензивный) криз

Гипертонический криз — состояние, при котором значительное повышение АД (до 3-й степени) ассоциируется с острым поражением органов-мишеней, нередко жизнеугрожающим, требующим немедленных квалифицированных действий, направленных на снижение АД, обычно с помощью внутривенной терапии. Типичными проявлениями гипертонических кризов являются подъемы АД (чаще 3-й степени), ассоциированные:

- 1) с изменениями на глазном дне (кровоизлияние и/или отек соска зрительного нерва);
- 2) острой ишемией миокарда;
- 3) острой сердечной недостаточностью;
- 4) расслоением аорты;
- 5) гипертонической энцефалопатией/острым нарушением мозгового кровообращения. К данной категории также относятся пациенты с внезапным повышением АД на фоне феохромоцитомы, а также беременные с тяжелой АГ или преэклампсией.

Ранее использовавшийся термин «неосложненный гипертонический криз», описывавший пациентов со значительным повышением АД, но без признаков острых изменений в органах-мишенях, в настоящее время не рекомендован к использованию. Ряд отечественных экспертов предлагают ввести понятие «внезапного выраженного индивидуально-значимого повышения АД» (Терещенко С.Н., Арутюнов Г.П., Галевич А.С. и соавт. Неотложная помощь при внезапном выраженном индивидуально-значимом повышении артериального давления без клинически явного поражения органов-мишеней. Место каптоприла. Заключение Совета экспертов. Российский кардиологический журнал. 2020;25(2): 3748. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3748). В данной группе пациентов снижение АД обычно может проводиться в амбулаторных условиях, чаще всего путем назначения пероральной антигипертензивной терапии.

Гипертензивный криз — внезапное повышение АД, сопровождающееся клиническими симптомами и требующее немедленного его снижения (ВОЗ, 1999).

Выделяют *неосложненные* и *осложненные* гипертонические кризы. Это деление позволяет оценить прогноз, определить показания для госпитализации и объем необходимой лекарственной терапии на догоспитальном этапе. К возможным осложнениям относятся: острая гипертоническая энцефалопатия, инсульт, судорожный синдром, развитие острой левожелудочковой недостаточности, приступ стенокардии или инфаркт миокарда, расслаивание аневризмы аорты.

Тактика оказания неотложной помощи. Целью купирования гипертензивного криза является дозированное снижение АД. Скорость и степень этого снижения зависят от характера и выраженности осложнений. Чрезмерное и/или слишком быстрое снижение АД может спровоцировать ишемию головного мозга, миокарда, почек. Первоначальное снижение систолического АД не должно превышать 25% в течение 1–2 ч, а в течение последующих 2–6 ч до 160/100 мм рт.ст.

Необходимо предпринять следующие действия.

- ▶ Прекратить все стоматологические вмешательства, удалить инородные предметы из полости рта, придать больному полулежачее положение, измерить АД, ЧСС.
- ▶ При неосложненном гипертоническом кризе, внезапном выраженном индивидуально-значимом повышении АД, когда состояние больного не внушает опасения, АД должно быть снижено в течение 12–24 ч с использованием пероральных гипотензивных препаратов короткого действия с последующим назначением/

коррекцией базисной гипотензивной терапии АГ. При этом не следует стремиться при неосложненном гипертоническом кризе быстро снизить АД до нормальных значений. Оптимальным является снижение среднего АД на 15–20% исходного в течение первых часов.

► Для лечения гипертонического криза используются следующие парентеральные препараты:

• вазодилататоры:

– нитроглицерин (предпочтителен при остром коронарном синдроме и острой левожелудочковой недостаточности);

– нитропруссид натрия дигидрат (является препаратом выбора при острой гипертонической энцефалопатии);

• иАПФ: эналаприлат (предпочтителен при острой левожелудочковой недостаточности);

• β -адреноблокаторы (метопролол предпочтителен при расслаивающей аневризме аорты и остром коронарном синдроме);

• диуретики [фуросемид при острой левожелудочковой недостаточности (отек легких)];

• α -адреноблокаторы (урапидил).

Пероральными препаратами выбора для коррекции *внезапного выраженного индивидуально-значимого повышения АД*, неосложненного гипертонического криза являются ингибитор АПФ каптоприл, β -адреноблокаторы пропранолол и метопролол.

Нифедипин (таблетки или капсулы по 10 мг) — после однократного приема внутрь снижение АД наблюдается через 15–20 мин и сохраняется в течение 4 ч. Оптимальная доза 5–10 мг может быть увеличена до 20–40 мг в 2 приема под контролем АД. Обладает дозозависимым эффектом, однако степень снижения АД может значительно варьировать у разных больных. У пациентов пожилого возраста может вызвать резкое снижение АД с усугублением ишемии миокарда и головного мозга. Препарат противопоказан пациентам с нестабильной стенокардией, пароксизмальной тахикардией и синусовой тахикардией свыше 120 в минуту, феохромоцитомой, беременностью, известной гиперчувствительностью к исследуемому препарату.

Каптоприл (таблетки по 25 мг) — в дозе 12,5–25 мг сублингвально или внутрь приводит к снижению АД в течение 20–30 мин, которое сохраняется около 4 ч. Снижение АД более плавное, чем при приеме нифедипина, однако также могут наблюдаться ортостатические реакции у чувствительных к иАПФ лиц. Противопоказанием к применению каптоприла является ангионевротический отек в прошлом при

приеме иАПФ, эклампсия беременных, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий. Каптоприл в настоящее время является препаратом выбора при большинстве клинических ситуаций, связанных с неосложненным гипертоническим кризом.

Пропранолол (таблетки 10 и 40 мг), **метопролол** (таблетки 50 мг) — при сублингвальном приеме обоих препаратов умеренное снижение АД наблюдается в течение получаса. Доза пропранолола — 5–20 мг, метопролола — 25–50 мг. Препараты данной группы показаны при бурной вегетативной клинической картине с тахикардией и возбуждением у молодых пациентов. Противопоказанием к их применению являются хронические обструктивные болезни легких, обструктивные заболевания сосудов, АВ-блокада 2–3-й степени.

Особо отметим следующее.

- Больные с внезапно выраженным индивидуально-значимым повышением АД должны быть под наблюдением врача как минимум 6 ч после начала лечения, в том числе для выявления побочных реакций использованных гипотензивных препаратов и осложнений. Необходима консультация терапевта.
- Обязательно госпитализировать пациентов после оказания первой помощи при *осложненном и впервые возникшем неосложненном* гипертоническом кризе.
- При *осложненном* гипертоническом кризе обеспечить срочную консультацию специалиста (терапевта, кардиолога, невропатолога), участие которого в купировании криза *обязательно*.
- При *не первом неосложненном* гипертоническом кризе после стабилизации АД на нормальном или индивидуально нормальном уровне, при значительном повышении АД и отсутствии субъективной и объективной симптоматики нарушений со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем направить пациента к терапевту (кардиологу) для дальнейшего наблюдения и лечения в амбулаторных условиях.

Характеристика отдельных препаратов

Нитроглицерин — периферический вазодилататор, антиангинальное средство (см. также раздел «ИБС: стенокардия, инфаркт миокарда»).

Гемодинамические эффекты. Венодилатирующее средство из группы нитратов. Нитраты способны высвободить из своей молекулы оксид азота, являющийся естественным эндотелиальным релаксирующим фактором — медиатором прямой активации гуанилатциклазы. Повы-

шение концентрации циклического гуанозинмонофосфата приводит к расслаблению гладкомышечных волокон, преимущественно венул и вен. Оказывает антиангинальное и спазмолитическое действие, расслабляет гладкую мускулатуру сосудистых стенок, бронхов, ЖКТ, желчевыводящих путей, мочеточников. При внутривенном введении оказывает быстрое уменьшение преднагрузки на сердце за счет расширения периферических вен.

Уменьшает приток крови к правому предсердию, способствует снижению давления в малом круге кровообращения и регрессии симптомов при отеке легких, снижает постнагрузку, потребность миокарда в кислороде (за счет снижения преднагрузки, постнагрузки и напряжения стенок желудочков в связи с уменьшением объема сердца). Способствует перераспределению коронарного кровотока в области со сниженным кровообращением.

Оказывает центральное тормозящее влияние на симпатический тонус сосудов, угнетая сосудистый компонент формирования болевого синдрома. Вызывает расширение менингеальных сосудов, чем объясняется головная боль при его применении.

Фармакокинетика. Попадая в системный кровоток, 60% препарата связывается белками плазмы крови. Высоколипофилен, имеет большой объем распределения (3,3–1,2 л/кг). Быстро метаболизируется в печени глутатионредуктазой, воздействующей на органические нитраты, с образованием ди- и мононитратов, конечный метаболит — глицерин. Выводится почками в виде метаболитов. Общий клиренс составляет 30–78 л/мин, период полувыведения — 1–3 мин. Кроме того, в эритроцитах происходит метаболизм нитроглицерина с помощью ферментативных реакций, происходящих при участии сульфгидрильных радикалов, а также при взаимодействии с восстановленным гемоглобином.

Показания. Показан при гипертоническом кризе, в первую очередь больным с ИБС.

Лекарственные взаимодействия. Одновременное назначение с вазодилататорами, гипотензивными средствами, иАПФ, β -адреноблокаторами, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, трициклическими антидепрессантами, ингибиторами моноаминоксидазы, ингибиторами фосфодиэстеразы, а также этанолом усиливает гипотензивный эффект. Одновременное назначение нитроглицерина и гепарина снижает эффективность последнего (после отмены препарата возможно существенное снижение свертываемости крови, что может потребовать снижения дозы гепарина).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату и другим нитросоединениям, коллапс, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Применение при беременности и лактации. Применение возможно, если потенциальная польза лечения для матери превосходит риск для плода или ребенка.

Особые указания. Для внутривенного введения нитроглицерина надо использовать только стеклянные емкости и полиэтиленовые (не поливиниловые) трубки, чтобы уменьшить адсорбцию на них препарата.

Побочные действия. Тахикардия, гиперемия кожи, снижение АД, ощущение сердцебиения, неприятные ощущения за грудиной; ортостатический коллапс, цианоз; при выраженном снижении АД возможно возникновение парадоксальной брадикардии и усиление симптомов стенокардии; сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, боль в животе; головокружение, головная боль, тревожность, психотические реакции, заторможенность, дезориентация, обморок.

При продолжительной постоянной инфузии (более 24–48 ч) возможно развитие толерантности к препарату.

Назначение и дозировка. Начальная скорость внутривенного капельного введения составляет 5–10 мкг/мин. Каждые 5–10 мин скорость инфузии можно увеличивать на 5–10 мкг/мин до достижения целевого уровня АД. Максимальная скорость внутривенного введения в большинстве случаев не превышает 100 мкг/мин.

Обычно используют инфузионный раствор с концентрацией 100 мкг/мл: концентрированный раствор разводят 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором декстрозы (не следует использовать другие растворители).

Нитропруссид натрия дигидрат — артериальный и венозный вазодилататор.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты. Периферический вазодилататор быстрого и короткого действия. Снижает тонус артерий и вен за счет прямого миотропного действия. Расширяя периферические артериальные сосуды, нитропруссид натрия дигидрат уменьшает постнагрузку, снижает напряжение левого желудочка, снижает АД. Расширяя периферические вены, уменьшает преднагрузку на сердце, что приводит к улучшению системной и внутрисердечной гемодинамики, снижению давления в малом круге кровообращения.

Фармакокинетика. При внутривенной инфузии начинает действовать через несколько секунд, а его эффект исчезает в течение 3–5 мин после прекращения введения препарата, что позволяет хорошо контро-

лизовать АД и минимизировать риск развития гипотензии. В организме нитропруссид натрия дигидрат метаболизируется ферментами эритроцитов в цианиды, которые при участии ронидазы печени превращаются в тиоцианат, что может привести к интоксикации, особенно при длительном внутривенном введении препарата (более 24–48 ч), у больных с почечной недостаточностью и когда используются большие дозы (более 2 мкг/кг в минуту). $T_{1/2}$ — 4 ч. Выводится почками (20% — в неизменном виде) и с желчью. Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер, в небольшом количестве выводится с грудным молоком.

Показания. Используется для лечения большинства гипертонических кризов.

Лекарственные взаимодействия. Ганглиоблокаторы, средства для общей анестезии, β -адреноблокаторы, диуретики, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, ингибиторы АПФ могут усилить антигипертензивный эффект нитропруссид натрия дигидрата. Так как нитропруссид натрия дигидрат является донатором оксида азота, нельзя применять его одновременно с ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (силденафил, варденафил, тадалафил). При совместном применении с эстрогенами или симпатомиметиками снижается антигипертензивный эффект нитропруссид натрия дигидрата.

Не допускается смешивание инфузионного раствора нитропруссид натрия дигидрата с другими лекарственными средствами.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к нитропруссид натрия дигидрату; острое нарушение мозгового кровообращения, повышенное внутричерепное давление, артериальная гипотензия, хроническая сердечная недостаточность, аортальный стеноз, гиповолемия, гипотиреоз, выраженная печеночная и/или почечная недостаточность.

В экстренных ситуациях (по жизненным показаниям) эти противопоказания являются относительными.

С осторожностью: пациентам с гипотермией, гипонатриемией, при повышенном внутричерепном давлении, почечной недостаточности.

Применение при беременности и лактации. Противопоказано. В экстренных ситуациях (по жизненным показаниям) эти противопоказания являются относительными.

Побочные действия. Головная боль, беспокойство, головокружение, мышечные спазмы, гиперрефлексия, быстрое снижение АД, при быстром прекращении инфузии — синдром «рикошета», тахикардия, брадикардия, дискомфорт за грудиной, тошнота, рвота, боль в области живота, интоксикация цианидом и тиоцианатом. Редко — кожные высыпания, зуд, эритема. Местные реакции: покраснение, отек, острый флебит в месте введения.

Назначение и дозировка. Внутривенная инфузия: 0,25–10 мкг/кг в минуту. Продолжительность введения максимальной дозы не более 10 мин.

Эналаприлат — иАПФ, метаболит эналаприла.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты. Уменьшает образование ангиотензина II из ангиотензина I, снижает концентрацию альдостерона в крови, повышает высвобождение ренина, стимулирует высвобождение простагландинов и эндотелиального релаксирующего фактора вен, угнетает симпатическую нервную систему. Снижает ОПСС, АД, пред- и постнагрузку на миокард, расширяет артерии в большей степени, чем вены. Антигипертензивный эффект более выражен при высоком уровне ренина плазмы крови, чем при нормальном или сниженном его уровне. Снижение АД в терапевтических пределах не оказывает влияния на мозговое кровообращение. Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда. Терапевтический эффект после внутривенного введения наступает через 5–15 мин, достигает максимума через 1–4 ч, сохраняется около 6 ч.

Фармакокинетика. Эналаприлат плохо абсорбируется после приема внутрь и практически неактивен, поэтому его вводят только внутривенно. C_{\max} после внутривенного введения достигается через 15 мин. Связывание с белками плазмы крови составляет 50–60%. Циркулирует в крови в неизмененном виде. Плохо проникает через ГЭБ. Не подвергается метаболизму. $T_{1/2}$ составляет 4 ч. Выводится из организма в неизмененном виде, более 90% — с мочой. Клиренс эналаприлата при гемодиализе — 38–62 мл/мин, концентрация эналаприлата в сыворотке крови после 4-часового гемодиализа снижается на 45–75%.

Показания. Показан при гипертоническом кризе, в первую очередь больным с острой сердечной недостаточностью.

Лекарственные взаимодействия. Одновременное применение эналаприлата с диуретиками, другими гипотензивными средствами, опиоидными анальгетиками, средствами для общей анестезии повышает риск возникновения артериальной гипотензии. При одновременном применении НПВП, а также эстрогены, адреностимуляторы, лекарственные средства, активирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, прием поваренной соли в избыточном количестве, этанол ослабляют гипотензивный эффект эналаприлата. Препараты калия, калийсберегающие диуретики (спиронолактон, амилорид, триамтерен), циклоспорин при одновременном применении с эналаприлатом повышают риск развития гиперкалиемии.

Противопоказания. Ангioneвротический отек (в том числе в анамнезе и при лечении иАПФ); порфирия; беременность; период лактации

(грудного вскармливания); повышенная чувствительность к эналаприлату.

Применение при беременности и лактации. Противопоказано.

Побочные действия. Чрезмерное снижение АД, ортостатический коллапс, стенокардия, инфаркт миокарда (обычно связаны с чрезмерным снижением АД), сердцебиение, аритмии, эмболия легочных артерий, цереброваскулярные нарушения; головокружение, головная боль, слабость, депрессия, спутанность сознания, парестезии, шум в ушах; непродуктивный сухой кашель, одышка; гиперкалиемия, гипонатриемия; кожная сыпь, ангионевротический отек лица, синдром Лайелла.

Назначение и дозировка. Вводят в дозе 1,25 мг каждые 6 ч внутривенно струйно медленно (в течение 5 мин) или капельно, включая больных, принимавших ранее эналаприл внутрь. Лечение проводят только в условиях стационара.

Если через 1 ч после введения терапевтический эффект неудовлетворительный, то введение можно повторить в дозе 1,25 мг, а по истечении 6 ч продолжить лечение по обычной схеме (1,25 мг каждые 6 ч).

Фуросемид (Лазикс^{*}, Диувер^{*}) — петлевой диуретик.

Действует на всем протяжении толстого сегмента восходящего колена петли Генле и блокирует реабсорбцию 15–20% профильтровавшихся ионов Na^+ (обладает диуретическим, натрийуретическим эффектами). В период действия экскреция ионов Na^+ значительно возрастает, однако после его прекращения скорость выведения ионов Na^+ уменьшается ниже исходного уровня (феномен «рикошета» или отдачи). Секретируется в просвет проксимальных почечных канальцев. Увеличивает выведение бикарбонатов, фосфатов, ионов Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^+ , повышает рН мочи. Уменьшает периферические отеки, застойные явления в легких, сосудистое легочное сопротивление, давление заклинивания легочных капилляров в легочной артерии и правом предсердии. Сохраняет эффективность при низкой скорости клубочковой фильтрации, поэтому используется для лечения артериальной гипертензии у больных с почечной недостаточностью.

Фармакокинетика. Быстро и достаточно полно всасывается при любом пути введения. Биодоступность при приеме внутрь составляет обычно 60–70%. Связывание с белками плазмы — 91–97%. $T_{1/2}$ — 0,5–1 ч. В печени подвергается биотрансформации с образованием неактивных метаболитов (в основном глюкуронида). Экскретируется на 88% почками и на 12% с желчью. Диуретический эффект характеризуется значительной выраженностью, кратковременностью и зависит от дозы. После перорального назначения он наступает через 15–30 мин,

достигает максимума спустя 1–2 ч и длится 6–8 ч. При внутривенной инъекции проявляется через 5 мин, пик — через 30 мин, продолжительность — 2 ч.

Показания. Показан при гипертоническом кризе, в первую очередь больным с отеком легких/острой сердечной недостаточностью.

Лекарственные взаимодействия. При назначении высоких доз салицилатов увеличивается риск развития салицилизма, сердечных гликозидов — гипокалиемии и связанной с ней аритмии, глюкокортикоидов — электролитного дисбаланса. Снижает почечный клиренс (и повышает вероятность интоксикации) лития. Сукральфат и индометацин (за счет ингибирования синтеза простагландинов, нарушения уровня ренина в плазме и экскреции альдостерона) снижают эффективность.

Противопоказания. Гиперчувствительность к компонентам препарата, почечная недостаточность с анурией, тяжелая печеночная недостаточность, печеночная кома и прекома, тяжелое нарушение электролитного баланса (в том числе выраженные гипокалиемия и гипонатриемия), гиповолемия (с артериальной гипотензией или без нее) либо дегидратация, дигиталисная интоксикация, острый гломеруло-нефрит, декомпенсированный митральный или аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, гиперурикемия.

Применение при беременности и лактации. Возможно только в течение короткого времени и лишь в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода (проходит через плацентарный барьер).

Побочные действия. Коллапс, тахикардия, аритмия, снижение объема циркулирующей крови, цитопения, агранулоцитоз, гипокалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия, нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемия, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, подагра, дегидратация (риск развития тромбоза и тромбоэмболии, чаще у пациентов пожилого возраста), олигурия, острая задержка мочи, снижение потенции.

Назначение и дозировка. Внутрь или внутривенно. Перорально: начальная доза 20–40 мг; разовая доза при необходимости может быть увеличена до 600 мг. Внутривенно — однократно, 20–40 мг (при необходимости — повышение дозы на 20 мг каждые 2 ч). Внутривенно струйно вводят медленно, в течение 1–2 мин. В высоких дозах (80–240 мг и более) вводят внутривенно капельно, со скоростью не выше 4 мг/мин.

Урапидил (Эбрантил^а, Тахибен^а) — α_1 -адреноблокатор, антигипертензивный препарат.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты. Препарат блокирует постсинаптические α_1 -адренорецепторы, благодаря чему снижается периферическое сопротивление. Кроме того, препарат регулирует центральный механизм поддержания сосудистого тонуса и обладает слабым β -адреноблокирующим действием. ЧСС, сердечный выброс при его введении не меняются. Сбалансированно снижает систолическое и диастолическое АД, уменьшая периферическое сопротивление, и не вызывает рефлекторной тахикардии и ортостаза.

Имеет центральный и периферический механизмы действия. Преимущественно блокирует периферические постсинаптические α_1 -адренорецепторы, таким образом препарат блокирует сосудосуживающее действие катехоламинов.

В ЦНС влияет на активность сосудодвигательного центра, что проявляется в предотвращении рефлекторного увеличения (или снижения) тонуса симпатической нервной системы. Не влияет на показатели углеводного обмена, обмен мочевой кислоты и не вызывает задержки жидкости в организме.

Фармакокинетика. После внутривенного введения 25 мг урапидила наблюдается двухфазное снижение концентрации препарата: сначала — быстрое снижение, а затем — медленное. Период распределения препарата составляет около 35 мин. Большая часть препарата метаболизируется в печени. Выводится почками и через кишечник в виде метаболитов.

Период полувыведения после внутривенного болюсного введения составляет 2,7 ч (1,8–3,9 ч). Связь с белками плазмы крови — 80 %. Урапидил проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры.

Показания. Гипертонический криз, рефрактерная и тяжелая степень артериальной гипертензии.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, аортальный стеноз, открытый боталлов проток, артериовенозная фистула.

Применение при беременности и лактации. Не рекомендуется, за исключением, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Побочные действия. Сердцебиение, тахикардия, брадикардия, чувство сдавления за грудиной, одышка, аритмии; часто — тошнота; иногда — рвота; часто — головокружение, головная боль, утомляемость.

Назначение и дозировка. Внутривенно: 10–50 мг препарата медленно вводят под контролем АД, снижение которого ожидается в течение

5 мин после введения. В зависимости от терапевтического эффекта возможно повторное введение препарата.

Внутривенная капельная или непрерывная инфузия поддерживающей дозой: в среднем 9 мг/ч, то есть 250 мг препарата (10 ампул по 5 мл или 5 ампул по 10 мл) в 500 мл раствора для инфузий. Рекомендуются максимальная начальная скорость: 2 мг/мин. Скорость капельного введения зависит от показателей АД пациента.

Клонидин (Клофелин⁺, Гемитон⁺) — гипотензивное средство центрального действия.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты. Стимулирует постсинаптические α_2 -адренорецепторы ЦНС, подавляет активность сосудодвигательного центра, понижает тонус симпатической и повышает активность парасимпатической нервной системы. Уменьшает ЧСС, общее периферическое сопротивление, активность ангиотензина II, ренина плазмы, альдостерона. Уменьшает продукцию внутриглазной жидкости, улучшает ее отток, снижает внутриглазное давление.

Фармакокинетика. Хорошо всасывается в ЖКТ. При приеме внутрь начало действия через 30–60 мин, максимальное действие через 3–5 ч, продолжительность действия около 5 ч. Период полувыведения 12–16 ч. Хорошо проникает через ГЭБ. В очень небольшой степени подвергается печеночному метаболизму. Большая часть введенной дозы выводится в неизменном виде почками.

Показания. Купирование гипертензивного криза, мигрень.

Лекарственные взаимодействия. В комбинации с трициклическими антидепрессантами и нифедипином — снижение гипотензивного эффекта. В сочетании с β -адреноблокаторами возможна парадоксальная реакция АД. β -Адреноблокаторы и сердечные гликозиды — повышение риска развития брадикардии и атриовентрикулярной блокады. Усиление действия средств, оказывающих угнетающее влияние на ЦНС, алкоголя.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость, выраженный атеросклероз сосудов головного мозга, облитерирующие заболевания артерий, включая синдром и болезнь Рейно, синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада II, III степени, артериальная гипотензия, порфирия, депрессия (в том числе в анамнезе), деятельность, требующая концентрации внимания и быстроты реакции (вождение автомобиля, работа на высоте, под напряжением и т.п.)

Применение при беременности и лактации противопоказано.

Побочные действия. Ортостатическая артериальная гипотензия, брадикардия, сонливость, эйфория, беспокойство, замедление психи-

ческих и двигательных реакций, ксеростомия, заложенность носа, головная боль, головокружение.

Назначение и дозировка. Оптимальный путь введения при гипертензивном кризе — сублингвальный (возможно назначение внутрь). Однократная доза составляет 0,075–0,15 мг (максимально — 0,3 мг внутрь).

Выпускается в таблетках по 0,075 и 0,15 мг.

Нифедипин (Кордафен^а, Кордипин^а, Кордафлекс^а, Коринфар^а) — блокатор «медленных» кальциевых каналов, дигидропиридин короткого действия.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты. Клинически значимые эффекты возникают благодаря уменьшению поступления Ca^{++} в клетки гладкой мускулатуры. В результате дилатации артериол снижается общее периферическое сопротивление и АД. Дилатация артерий различных регионов (включая коронарные, мозговые, почечные) приводит к усилению мозгового, коронарного и почечного кровотока. При гипертоническом кризе после приема внутрь 10 мг нифедипина снижение АД в среднем на 20–25% происходит через 15–20 мин и продолжается в течение 4–6 ч. Возможен повторный прием препарата до достижения оптимального гипотензивного эффекта. Нецелесообразно применение нифедипина сублингвально, так как, по последним данным, он не всасывается в ротовой полости (van Harten J. et al., 1987).

Фармакокинетика. При приеме внутрь быстро и полностью всасывается, но в связи с высоким эффектом первого прохождения через печень биодоступность составляет 40–60%. Действие начинает развиваться через 15–20 мин, максимальный эффект — через 30 мин, длительность действия 4–6 ч. При сублингвальном приеме начинает действовать через 5 мин, с максимумом через 15 мин и длительностью 4 ч. Связь с белками плазмы — 90%. Около 80% принятой дозы выводится почками в виде неактивных метаболитов. В небольшом количестве препарат проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры.

Показания. Купирование гипертензивного криза. Достаточная длительность действия и высокая эффективность позволяют использовать нифедипин перед стоматологическим вмешательством для профилактики повышения АД.

Лекарственные взаимодействия. При совместном применении с нитратами — усиление гипотензивного эффекта и тахикардии; с нитратами, β -адреноблокаторами, диуретиками, фентанилом, трициклическими антидепрессантами, алкоголем — усиление гипотензивного действия. Циметидин, ранитидин, дилтиазем повышают содержание нифедипина в крови.

Диетические взаимодействия. Грейпфрутовый сок, подавляя печеночный метаболизм, повышает биодоступность нифедипина при приеме внутрь.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость, аортальный стеноз, нестабильная и тяжелая стенокардия, первый месяц после инфаркта миокарда, артериальная гипотензия, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, порфирия.

Применение при беременности и лактации противопоказано.

С особой осторожностью применяется у пациентов с печеночной недостаточностью (снижение дозы), сахарным диабетом.

Побочные действия. Сердцебиение, тахикардия, «приливы» крови к голове и лицу, головная боль, головокружение, сонливость, запор, дизурия, почечная недостаточность, холестатический гепетит, гипергликемия, боль в глазах, нарушение зрения, парестезии, миалгия, тремор, отеки голеней, гиперплазия десен, а также импотенция, гинекомастия, депрессия, телеангиэктазии.

Назначение и дозировка. Сублингвально (или внутрь) в дозе 10 (или 20) мг.

Выпускается в таблетках; таблетках, покрытых оболочкой; таблетках, покрытых пленочной оболочкой, по 10 мг.

Каптоприл (Капотен[®], Тензиомин[®]) — ингибитор АПФ. Каптоприл является производным карбоновой кислоты.

Фармакокинетика и основные фармакодинамические эффекты. После приема внутрь не менее 75% быстро абсорбируется из ЖКТ. Одновременный прием пищи уменьшает всасывание на 30–55%. C_{max} в плазме крови достигается через 30–90 мин. Связывание с белками, преимущественно с альбумином, составляет 25–30%. Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ составляет менее 3 ч и увеличивается при почечной недостаточности (3,5–32 ч). Более 95% выводится почками, 40–50% в неизменном виде, остальная часть — в виде метаболитов. При приеме внутрь за 1 ч до еды действие проявляется минимум через 15 мин, пища замедляет его всасывание. Продолжительность эффекта 4–8 ч. При сублингвальном приеме эффект наступает в течение 5 мин, что позволяет применять каптоприл для купирования гипертонического криза.

В меньшей степени, чем нифедипин, вызывает рефлекторную тахикардию и другие симптомы, связанные с периферической вазодилатацией. Однако у чувствительных лиц при первом приеме могут возникнуть ортостатические реакции. Препарат выбора при неосложненном гипертоническом кризе и повышении АД у пациентов с сердечной недостаточностью, ИБС.

Показания. Артериальная гипертензия, в составе комбинированной терапии при хронической сердечной недостаточности, диабетическая нефропатия при инсулин-зависимом сахарном диабете.

Лекарственные взаимодействия. При одновременном применении с калий-сберегающими диуретиками, препаратами калия возможно развитие гиперкалиемии (особенно у пациентов с нарушениями функции почек). При одновременном применении ингибиторов АПФ и НПВП повышается риск развития нарушений функции почек; редко наблюдается гиперкалиемия. При одновременном применении с петлевыми или тиазидными диуретиками возможна выраженная артериальная гипотензия, особенно после приема первой дозы диуретика, по-видимому, за счет гиповолемии, которая приводит к транзиторному усилению антигипертензивного действия каптоприла. При одновременном применении с инсулинами, гипогликемическими средствами, производными сульфонилмочевины возможно развитие гипогликемии за счет повышения толерантности к глюкозе. При переходе с приема клонидина на каптоприл антигипертензивное действие последнего развивается постепенно. В случае внезапной отмены клонидина у пациентов, получающих каптоприл, возможно резкое повышение АД.

Противопоказания. Выраженные нарушения функции почек, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки с прогрессирующей азотемией, состояние после трансплантации почки, аортальный стеноз, митральный стеноз, другие препятствия оттоку крови из левого желудочка, наследственный отек Квинке, беременность, повышенная чувствительность к каптоприлу и другим ингибиторам АПФ.

Беременность и лактация. Применение каптоприла во II и III триместрах беременности может вызывать нарушения развития и гибель плода. При установленной беременности каптоприл следует немедленно отменить. Каптоприл выделяется с грудным молоком. При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Форма выпуска и применение: таблетки по 25 мг, при гипертоническом кризе можно применять от 1/2 до 2 таблетки сублингвально.

Пропранолол (Анаприлин*, Индерал*, Обзидан*, Пропранолол*) — β -адреноблокатор, неселективный, короткого действия.

Механизм действия и фармакологические эффекты. Блокирует адренорецепторы: β_1 - (сердце, ЦНС) и β_2 - (гладкомышечные клетки бронхов, сосудов, скелетные мышцы, поджелудочная железа, ЦНС, периферическая нервная система). Снижая сердечный выброс, про-

пропранолол понижает АД. Он уменьшает ЧСС, эктопические очаги возбуждения, замедляет атриовентрикулярную проводимость, уменьшает сократимость миокарда и его потребность в кислороде. Кроме того, он уменьшает секрецию инсулина, но потенцирует его действие, повышает тонус бронхов и матки, усиливает секреторную и моторную активность ЖКТ.

Фармакокинетика. При приеме внутрь быстро и полно (95–100%) всасывается из ЖКТ, но в связи с эффектом первого прохождения через печень его биодоступность составляет лишь 30–40%. Максимальной концентрации в крови достигает через 1–1,5 ч. $T_{1/2}$ зависит от длительности применения и колеблется от 2–3 ч при однократном приеме до 8 ч при продолжительном использовании. Связь с белками плазмы 90–95%. Обладая липофильностью, накапливается в ЦНС. Проникает через плацентарный барьер. Метаболизируется в печени, метаболиты экскретируются с мочой.

Показания. Артериальная гипертензия, симпато-адреналовые кризы, тахикардия, аритмии, профилактика стенокардии.

Лекарственные взаимодействия. При совместном применении со средствами, обладающими гипотензивным действием или вызывающими брадикардию, — усиление этих эффектов. При сочетании с клонидином — развитие парадоксального эффекта. Пропранолол увеличивает токсичность бупивакаина, лидокаина. Резкое усиление гипотензивного эффекта эпинефрина (Адреналина*) и норэпинефрина (Норадреналина*). Усиление кардиодепрессивного, гипотензивного и бронхоспастического эффектов общих анестетиков. Усиление сахароснижающего действия инсулина и ослабление действия пероральных сахароснижающих средств. Несовместим с антипсихотическими (нейролептическими) и анксиолитическими (седативными) средствами. Не допускается совместное применение с верапамилом, дилтиаземом в связи с развитием кардиодепрессии с артериальной гипотензией и асистолией.

Другие взаимодействия. С алкоголем — усиление гипотензивного эффекта.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость, бронхиальная астма, ХОБЛ, тяжелая хроническая или острая сердечная недостаточность, вазоспастическая стенокардия, брадикардия, СССУ, АВ-блокада II–III степени, артериальная гипотензия, кардиогенный шок, метаболический ацидоз, тяжелый периферический атеросклероз и другие обструктивные заболевания периферических артерий (синдром Рейно, облитерирующий эндартериит), феохромоцитома (без

использования α -адреноблокаторов), деятельность, требующая концентрации внимания и быстроты реакции (вождение автомобиля, работа на высоте, под напряжением и т.п.)

Применение при беременности и лактации. Данные о неблагоприятном действии однократного приема отсутствуют.

С особой осторожностью применяется у пациентов с нарушениями функции печени и почек (снижение дозы), АВ-блокадой I степени, миастенией, аллергией в анамнезе (увеличивает риск развития и тяжесть аллергических реакций).

Побочные действия. Брадикардия, АВ-блокада, сердечная недостаточность, артериальная гипотензия, бронхоспазм, периферическая вазоконстрикция, снижение концентрации внимания и скорости психических и двигательных реакций, боли в животе, симптомы желудочно-кишечной диспепсии, мышечная слабость, астенический синдром, нарушения сна, кожная сыпь, ксерофтальмия, ксеростомия.

Назначение и дозировка. Оптимальный путь введения при гипертонивном кризе — сублингвальный. Возможно назначение внутрь. Однократная доза составляет 10–20 мг (до 40 мг внутрь).

Выпускается в таблетках по 10, 40 мг.

Метопролол (Эгилок^а) — селективный β -блокатор, таблетки по 50 мг, доза при гипертоническом кризе — от $\frac{1}{2}$ до 2 таблеток сублингвально и внутрь. При приеме внутрь быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,5 ч после приема. Гипотензивный эффект может наступать уже через 30–45 мин и продолжается в течение 6 ч. Около 5% препарата в неизмененном виде выделяются с мочой, остальной метаболизируется в печени, неактивные метаболиты выводятся с калом.

Для применения метопролола при гипертоническом кризе характерно опережение снижения выраженности вегетативных симптомов перед снижением АД.

Как и все β -блокаторы, метопролол противопоказан пациентам с обструктивными заболеваниями легких, АВ-блокадой. Является препаратом выбора у молодых больных с бурной вегетативной клинической картиной, при тахикардии, ИБС.

Нарушения сердечного ритма и проводимости (аритмии)

Сердечные аритмии — нарушения частоты, ритмичности и/или последовательности сокращений отделов сердца: *тахикардия* (учащение более 100 в 1 мин), *брадикардия* (урежение менее 60 в 1 мин), *экстрасистолия* (преждевременные сокращения), *фибрилляция пред-*

сердий или *мерцательная аритмия* (дезорганизация ритмической деятельности).

Аритмии могут протекать бессимптомно или проявляются ощущениями сердцебиения, перебоев в работе сердца, «переворачивания» и «кувыркания» сердца; возможны падение АД, обморок, отек легких, развитие приступа стенокардии.

Неотложная терапия при аритмиях показана:

- ▶ при их плохой субъективной переносимости;
- ▶ при выраженных нарушениях гемодинамики (снижении АД, развитии острой сердечной недостаточности);
- ▶ при их прогностической неблагоприятности (желудочковая экстрасистолия как осложнение острого инфаркта миокарда).

Тактика оказания неотложной помощи зависит от вида аритмии.

Необходимо следующее.

- ▶ Прекратить все стоматологические вмешательства, удалить инородные предметы из полости рта, придать больному полулежачее положение, измерить АД, ЧСС.
- ▶ Обеспечить участие в оказании помощи кардиолога (терапевта).
- ▶ При *впервые* возникшем нарушении ритма, нахождении ЧСС в пределах 50–120 в 1 мин, отсутствии гемодинамических нарушений и хорошем самочувствии больного обеспечить регистрацию ЭКГ и срочную консультацию кардиолога (терапевта), совместно с которым решить вопрос о продолжении стоматологического лечения.
- ▶ При *брадиаритмиях* (синусовая брадикардия, синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада) в сочетании с нестабильной гемодинамикой — ввести внутривенно 0,3–1 мг атропина и госпитализировать больного.

Тахиаритмия или *неправильный ритм при нормальной ЧСС* (пароксизмальная фибрилляция предсердий, мерцательная аритмия; групповая, политопная экстрасистолия). Необходимо контролировать АД, ЧСС, больные должны быть госпитализированы.

Пароксизмальная тахикардия (правильный ритм с ЧСС >150 ударов в минуту): суправентрикулярная, желудочковая тахикардия, трепетание предсердий с правильным коэффициентом проведения). При систолическом АД >100 мм рт.ст. у больных молодого возраста при неосложненном пароксизме возможно проведение вагусных проб (кашель, задержка дыхания, проба Вальсальвы, искусственное вызывание рвоты). Возможно внутримышечное введение 200 мг лидокаина. Необходимо контролировать гемодинамические показатели (АД, ЧСС), при необходимости больные должны быть госпитализированы.

Купирование тахикардий с узкими комплексами QRS (стабильная гемодинамика, систолическое АД >100 мм рт.ст.):

- ▶ вагусные приемы (проба Вальсальвы, проба Мюллера, погружение лица в холодную воду, «рефлекс ныряния»);
- ▶ АТФ 10 мг внутривенно быстро, через 2 мин возможно повторное введение АТФ 20 мг;
- ▶ верапамил 5–10 мг или дилтиазем 0,25–0,35 мг/кг внутривенно в течение 2 мин.

В дальнейшем (через некоторое время после введения верапамила) возможно использование:

- ▶ пропafenона, внутривенное введение 1,5–2,0 мг/кг за 10–20 мин или перорально 600 мг (pill-in-the socket);
- ▶ эсмолола 0,5 мг/кг внутривенно в течение 1 мин (продолжительная инфузия 0,05–0,2 мг/кг в минуту) или пропранолол 5–10 мг (до 0,15 мг/кг) внутривенно в течение 5 мин или перорально 80–160 мг/сут;
- ▶ прокаинамида (Новокаинамид*), внутривенная инфузия 1,0–1,5 г (до 15–17 мг/кг) со скоростью 30–50 мг/мин;
- ▶ амиодарона 150 мг внутривенно за 10 мин, затем внутривенная инфузия со скоростью 1 мг/мин. В течение 6 ч и в дальнейшем продолжение инфузии со скоростью 0,5 мг/мин.

NB! При застойной сердечной недостаточности или фракции выброса <40% купирование пароксизмальной тахикардии с узкими комплексами *QRS* должно проводиться (если отсутствует эффект от вагусных приемов) не верапамилем, а амиодароном.

Для фармакологической кардиоверсии тахикардий с широкими комплексами *QRS* (стабильная гемодинамика, систолическое АД >100 мм рт.ст.) неустановленного вида предпочтение отдается прокаинамиду (Новокаинамиду*) (при отсутствии тяжелой органической патологии сердца) и амиодарону, а не лидокаину, так как они эффективнее при желудочковой тахикардии и также могут купировать наджелудочковую тахикардию.

Больные должны быть госпитализированы.

Характеристика отдельных препаратов

АТФ (трифосаденин) — препарат, улучшающий метаболизм миокарда, применяемый при пароксизмальных наджелудочковых тахикардиях.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты. АТФ — естественный компонент тканей организма, участвует во многих процессах

обмена веществ. При распаде АТФ на АДФ и неорганический фосфат высвобождается энергия, необходимая для мышечного сокращения и различных биохимических процессов. АТФ участвует в передаче возбуждения в адренергических и холинергических синапсах, облегчает передачу возбуждения с блуждающего нерва на сердце. Усиливает мозговое и коронарное кровообращение, способствует увеличению периферического кровообращения. Действует кратковременно в течение нескольких секунд.

Фармакокинетика. После парентерального введения проникает в клетки органов, где расщепляется на аденозин и неорганический фосфат с высвобождением энергии. В дальнейшем продукты распада включаются в ресинтез АТФ.

Показания. Купирование пароксизмов наджелудочковой тахикардии (исключение фибрилляция/трепетание предсердий).

Лекарственные взаимодействия. При одновременном применении с сердечными гликозидами повышается риск развития побочных эффектов (в том числе аритмогенного действия).

Противопоказания. Острый инфаркт миокарда, тяжелая артериальная гипотензия, тяжелые брадиаритмии (за исключением пациентов с искусственным водителем ритма), острая и хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, ХОБЛ, бронхиальная астма, синдром удлиненного интервала Q-T.

Применение при беременности и лактации. Противопоказано.

Побочные действия. Возможны тошнота, гиперемия кожи лица, головная боль, слабость, бронхоспазм.

Назначение и дозировка. АТФ 10 мг внутривенно очень быстро. Возможно повторное введение АТФ 20 мг, если аритмия не прекратилась.

Верапамил (Финоптин^а, Изоптин^а, Верогалид ЕР 240^а, Лекоптин^а) — селективный блокатор кальциевых каналов, производное дифенилалкиламина. Помимо антиаритмического, оказывает антиангинальное и антигипертензивное действие.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты. Антиаритмический эффект верапамила связан с существенным снижением АВ-проводимости; препарат удлиняет период рефрактерности и подавляет автоматизм синусового узла. Оказывает антиаритмическое действие при наджелудочковых аритмиях. Антиангинальный эффект связан как с прямым действием на миокард, так и с влиянием на периферическую гемодинамику (снижает тонус периферических артерий, ОПСС). Уменьшает потребность миокарда в кислороде, оказывает вазодилатирующее, отрицательное ино- и хронотропное действие. Увеличивает

период диастолического расслабления левого желудочка, уменьшает тонус стенки миокарда. Уменьшением ОПСС может быть также обусловлен антигипертензивный эффект верапамила.

Фармакокинетика. При приеме внутрь абсорбируется более 90% дозы. Связывание с белками — 90%. Подвергается метаболизму при первом прохождении через печень. $T_{1/2}$ при приеме однократной дозы составляет 2,8–7,4 ч, при приеме повторных доз — 4,5–12 ч (в связи с насыщением ферментных систем печени и повышением концентрации верапамила в плазме крови). После внутривенного введения начальный $T_{1/2}$ — около 4 мин, конечный — 2–5 ч. Выводится преимущественно почками и незначительно (9–16%) через кишечник.

Показания. Лечение и профилактика нарушений сердечного ритма: пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, постоянная форма фибрилляции/трепетания предсердий (контроль ЧСС при тахиаритмическом варианте), наджелудочковая экстрасистолия; хроническая ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения), вазоспастическая стенокардия; артериальная гипертензия.

Лекарственные взаимодействия. При одновременном применении с β -адреноблокаторами, антиаритмическими средствами повышается риск развития брадикардии, АВ-блокады, выраженной артериальной гипотензии, сердечной недостаточности. При одновременном использовании с дигоксином возможно повышение концентрации последнего в плазме крови. При одновременном применении с антигипертензивными препаратами (вазодилататорами, тиазидными диуретиками, ингибиторами АПФ) происходит взаимное усиление антигипертензивного действия. При одновременном применении с нитратами усиливается антиангинальное действие верапамила. Поскольку верапамил ингибирует изофермент CYP3A4, который участвует в метаболизме ряда статинов, возможно повышение концентраций последних в плазме крови (описаны случаи развития рабдомиолиза).

Противопоказания. Кардиогенный шок, сердечная недостаточность, выраженное нарушение сократительной функции левого желудочка, тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.), брадикардия; СССУ, синоатриальная блокада, АВ-блокада II и III степени (кроме больных с кардиостимулятором); трепетание/фибрилляция предсердий в сочетании с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW-синдром).

Применение при беременности и лактации. Противопоказан.

Побочные действия. Брадиаритмии, выраженное снижение АД, развитие или усугубление сердечной недостаточности, тахикардия; голо-

вокруге, головная боль, обморок; тошнота, запор (редко — диарея), гиперплазия десен (кровоточивость, болезненность, отечность), увеличение массы тела, очень редко — агранулоцитоз, гинекомастия, гиперпролактинемия, периферические отеки.

Назначение и дозировка. Внутрь взрослым — в начальной дозе 40–80 мг 3 раза/сут (для лекарственных форм пролонгированного действия разовую дозу увеличивают, а частоту приема уменьшают).

При необходимости верапамил можно вводить внутривенно струйно (медленно, под контролем АД, ЧСС и ЭКГ). Разовая доза для взрослых составляет 5–10 мг, при отсутствии эффекта через 20 мин возможно повторное введение в той же дозе. Максимальная суточная доза для взрослых при приеме внутрь составляет 480 мг.

Дилтиазем (Диакордин[®], Кардизем[®], Блокальцин[®]) — селективный блокатор кальциевых каналов, производное бензотиазепина.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты. Оказывает антиангинальное, гипотензивное и антиаритмическое действие. Уменьшает сократимость миокарда, замедляет АВ-проводимость, уменьшает ЧСС, снижает потребность миокарда в кислороде, расширяет коронарные артерии, увеличивает коронарный кровоток. Снижает тонус гладкой мускулатуры периферических артерий и ОПСС. Антиаритмическое действие обусловлено подавлением транспорта ионов кальция в тканях сердца, что приводит к удлинению эффективного рефрактерного периода и замедлению проведения в АВ-узле. Антиангинальный эффект обусловлен улучшением кровоснабжения миокарда и снижением его потребности в кислороде в результате снижения ОПСС, системного АД (постнагрузки), снижения тонуса миокарда и увеличения времени диастолического расслабления левого желудочка. Гипотензивное действие обусловлено дилатацией резистивных сосудов и снижением ОПСС.

Фармакокинетика. После приема внутрь почти полностью абсорбируется из ЖКТ, метаболизируется через печень при участии ферментной системы цитохрома P450, биодоступность составляет около 40%. Связывание с белками плазмы составляет около 80%. $T_{1/2}$ дилтиазема составляет 3–5 ч. Выводится главным образом в виде метаболитов с желчью и мочой, приблизительно 2–4% выводится с мочой в неизменном виде. Дилтиазем плохо выводится при диализе.

Показания. Профилактика наджелудочковых аритмий (пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, фибрилляция/трепетание предсердий, экстрасистолия). Профилактика приступов стенокардии (в том числе вазоспастической стенокардии). Артериальная гипертонзия.

Для внутривенного введения: пароксизмальная желудочковая тахикардия, для купирования частого ритма желудочков при фибрилляции/трепетании предсердий (за исключением синдрома WPW).

Лекарственные взаимодействия. При одновременном применении с β -адреноблокаторами возможно аддитивное кардиодепрессивное действие наряду с усилением у большинства пациентов антиангинального действия. У пациентов с предшествующим нарушением функции левого желудочка или нарушениями проводимости повышен риск развития тяжелой и угрожающей брадикардии. При совместном использовании с амиодароном усиливается отрицательное инотропное действие, брадикардия, нарушение проводимости, АВ-блокада. При одновременном применении с дигоксином возможно повышение концентрации последнего в плазме крови. При одновременном применении с лития карбонатом описаны случаи развития острого синдрома паркинсонизма, психоза. При одновременном применении с нитропруссидом натрия дигидратом возможно значительное повышение эффективности при управляемой артериальной гипотензии.

Противопоказания. Выраженная брадикардия, АВ-блокада II и III степени (за исключением пациентов с кардиостимулятором), СССУ, кардиогенный шок, мерцательная аритмия при синдромах WPW и Лауна-Ганога-Левина, инфаркт миокарда с застойными явлениями в легких, артериальная гипотензия, хроническая сердечная недостаточность IIБ-III стадии, острая сердечная недостаточность, гемодинамически значимый аортальный стеноз, нарушения функции печени и почек, беременность, лактация, повышенная чувствительность к производным бензотиазепина.

Применение при беременности и лактации. Противопоказан.

Побочные действия. Бессимптомное снижение АД; АВ-блокада II и III степени, вплоть до асистолии, развитие или усугубление сердечной недостаточности; при применении в высоких дозах и внутривенном введении — стенокардия, брадикардия, АВ-блокада, выраженное снижение АД, усугубление хронической сердечной недостаточности; сухость во рту, повышение аппетита, тошнота, рвота, запоры или диарея, повышение активности печеночных трансаминаз, гиперплазия десен.

Назначение и дозировка. При приеме внутрь начальная доза — по 60 мг 3 раза/сут или по 90 мг 2 раза/сут (при недостаточной эффективности дозу увеличивают до 180 мг 2 раза/сут). Пролонгированные формы применяют 1–2 раза/сут в зависимости от дозы. Максимальная суточная доза при приеме внутрь составляет 360 мг. При внутривенном

введении разовая доза — 300 мкг/кг. Для внутривенного капельного введения доза составляет 2,8–14 мкг/кг в минуту. Максимальная суточная доза составляет 300 мг.

Пропафенон (Пропанорм^а, Ритмонорм^а, Профенан^а) — антиаритмическое средство IC класса, блокатор натриевых каналов.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты. Уменьшает максимальную скорость деполяризации фазы 0 потенциала действия, его амплитуду преимущественно в волокнах Пуркинье и сократительных волокнах желудочков, понижает автоматизм. Высокоэффективен при желудочковых аритмиях; при наджелудочковых нарушениях ритма эффективность несколько ниже. Пропафенон оказывает слабо выраженное β -адреноблокирующее действие.

Фармакокинетика пропафенона характеризуется значительными индивидуальными различиями. После приема внутрь всасывание быстрое и практически полное — более 90%, C_{\max} в плазме крови достигается через 1–3,5 ч. Связывание с белками 97%. Подвергается интенсивному метаболизму при первом прохождении через печень с образованием двух активных метаболитов, которые обладают достаточной антиаритмической активностью. $T_{1/2}$ у пациентов с интенсивным метаболизмом (более 90% случаев) — 2–10 ч, с замедленным метаболизмом (менее 10% случаев) — 10–32 ч. Выводится почками и через кишечник.

Показания. Лечение и профилактика наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, пароксизмальных нарушений ритма (наджелудочковая тахикардия, в том числе при синдроме WPW; желудочковая тахикардия).

Лекарственные взаимодействия. При одновременном применении с β -адреноблокаторами, трициклическими антидепрессантами, местными анестетиками возможно усиление антиаритмического действия пропафенона при желудочковых аритмиях. При одновременном применении возможно повышение концентраций в плазме крови пропранолола, метопролола, циклоспорина, дигоксина. При одновременном применении пропафенон может потенцировать действие антагонистов витамина К. При одновременном применении с рифампицином уменьшается концентрация пропафенона в плазме крови и значительно уменьшается его терапевтическая эффективность.

Противопоказания. Тяжелые формы хронической сердечной недостаточности, выраженная артериальная гипотензия, кардиогенный шок, выраженная брадикардия, СССУ, АВ-блокада II и III степени, нарушения электролитного баланса, миастения, тяжелые обструктивные заболевания легких, печеночный холестаз.

Применение при беременности и лактации. Возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Побочные действия. Возможны брадикардия, замедление синоатриальной, АВ- и внутрижелудочковой проводимости, снижение сократительной способности миокарда (у предрасположенных пациентов), аритмогенное действие; при приеме в высоких дозах — ортостатическая гипотензия. При приеме высоких доз — возможны тошнота, анорексия, нарушение функции печени; усиление бронхообструкции; нарушение сна, психозы; лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Назначение и дозировка. При приеме внутрь начальная доза — 450–600 мг/сут, при необходимости дозу увеличивают до 900 мг/сут. При внутривенном капельном введении начальная доза 500 мкг/кг, при необходимости дозу увеличивают до 1–2 мг/кг.

Эсмолол (Бревиблок^а, Бревикард^а) — кардиоселективный β-адреноблокатор без внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активности.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты. Оказывает антиаритмическое, антиангинальное и гипотензивное действие. Антиаритмический эффект определяется угнетением проведения импульсов в антеградном и в меньшей степени ретроградном направлениях через АВ-узел и по дополнительным путям. Антиангинальный эффект обусловлен уменьшением потребности миокарда в кислороде в результате урежения ЧСС (удлинение диастолы и улучшение перфузии миокарда) и снижения сократимости. Гипотензивный эффект обусловлен уменьшением стимулированного катехоламинами образования цАМФ из АТФ, внутриклеточного тока кальция, урежением ЧСС и снижением сократимости миокарда. За счет повышения конечно-диастолического давления в левом желудочке и увеличения растяжения мышечных волокон желудочков может повышать потребность в кислороде, особенно у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Действие наступает с момента введения, полный терапевтический эффект развивается через 2 мин после введения и заканчивается через 10–20 мин после прекращения инфузии.

Фармакокинетика. Связывается с белками плазмы после внутривенного введения — 55%. C_{\max} в крови достигается в пределах 5 мин при использовании нагрузочной дозы и через 30 мин без нее. Быстро гидролизуется эстеразами в эритроцитах до свободного кислого метаболита. $T_{1/2}$ — 9 мин, свободного кислого метаболита — 3,7 ч (при

хронической почечной недостаточности увеличивается в 10 раз). Выводится почками в виде метаболита.

Показания. Синусовая и суправентрикулярная тахикардия, суправентрикулярная тахиаритмия (трепетание/фибрилляция предсердий), артериальная гипертензия, в том числе во время и после операций.

Лекарственные взаимодействия. Повышает концентрацию дигоксина в плазме; морфин, суксаметоний и антагонисты витамина К повышают концентрацию эсмолола в крови. Йодсодержащие рентгеноконтрастные лекарственные средства для внутривенного введения повышают риск развития анафилактических реакций. Изменяет эффективность инсулина и пероральных гипогликемических средств, маскирует симптомы развивающейся гипогликемии (тахикардия, повышение АД). Гипотензивный эффект ослабляют НПВП, ГК и эстрогены (задержка натрия). Сердечные гликозиды, метилдопа, блокаторы кальциевых каналов, амиодарон и другие антиаритмические средства повышают риск развития или усугубления брадикардии, АВ-блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности.

Противопоказания. Брадиаритмии, АВ-блокада II–III степени, артериальная гипотензия, кардиогенный шок, острая сердечная недостаточность, СССУ, синоатриальная блокада, кровотечение, гиповолемия.

Применение при беременности и лактации. Применять с осторожностью во время беременности. Противопоказан в период лактации.

Побочные действия. Выраженное снижение АД, сонливость, тошнота, редко — отек легких, брадикардия, сердцебиение, АВ-блокада, асистолия желудочков, обморок, коллапс, тромбофлебит, «прилив» крови к коже лица.

Назначение и дозировка. При аритмиях первоначально с помощью дозирующего устройства в течение 1 мин внутривенно вводят нагрузочную дозу — 500 мкг/кг, затем со скоростью 50 мкг/кг в минуту в течение последующих 4 мин; при достижении желаемого эффекта — поддерживающая доза 25 мкг/кг в минуту. Возможны перерывы от 5 до 10 мин между повторным введением. При недостаточно выраженном эффекте к концу 5-й минуты следует повторить введение нагрузочной дозы, затем в течение 4 мин ввести 100 мкг/кг в минуту (при повторных попытках эта доза может быть увеличена до 150 и затем 200 мкг/кг в минуту).

Новокаинамид* (прокаинамид) — антиаритмическое средство класса IA.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты. Обладает мембраностабилизирующей активностью. Тормозит входящий быстрый

ток ионов натрия, снижает скорость деполяризации в фазу 0. Угнетает проводимость, замедляет реполяризацию. Снижает возбудимость миокарда предсердий и желудочков. Увеличивает длительность эффективного рефрактерного периода потенциала действия (в пораженном миокарде — в большей степени). Влияет на фазу 4 деполяризации, снижает автоматизм интактного и пораженного миокарда, угнетает функцию синусного узла и эктопических водителей ритма у некоторых больных. Обладает слабым отрицательным инотропным эффектом (без существенного влияния на минутный объем), ваголитическими и вазодилатирующими свойствами, что обуславливает тахикардию и снижение АД, ОПСС.

Фармакокинетика. Время достижения максимального эффекта при приеме внутрь 60–90 мин, при внутривенном введении — немедленно, при внутримышечном — 15–60 мин. При приеме внутрь и парентерально всасывание быстрое. Связывание с белками составляет 15–20%. Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита. $T_{1/2}$ прокаинамида составляет 2,5–4,5 ч, а при нарушении функции почек — 11–20 ч. Выводится почками.

Показания. Желудочковые аритмии (экстрасистолия, пароксизмальная желудочковая тахикардия). Наджелудочковые аритмии. Пароксизм фибрилляции/трепетания предсердий. Наджелудочковая тахикардия (в том числе при синдроме WPW).

Лекарственные взаимодействия. При одновременном применении с антиаритмическими препаратами возможно аддитивное кардиодепрессивное действие, удлинение интервала Q–T (с хинидином, соталолом); с антигипертензивными — усиливается антигипертензивное действие; с антихолинэстеразными средствами — уменьшается их эффективность.

Противопоказания. АВ-блокада II и III степени (за исключением случаев применения электрокардиостимулятора), трепетание/фибрилляция желудочков, аритмии на фоне интоксикации сердечными гликозидами, лейкопения.

Применение при беременности и лактации. Препарат проникает через плацентарный барьер. Применение возможно только в том случае, когда потенциальная польза для матери превосходит возможный риск для плода или младенца.

Побочные действия. Артериальная гипотензия (вплоть до развития коллапса), внутрижелудочковые блокады, желудочковая тахикардия, тахикардия, асистолия (особенно при быстром внутривенном введении). Возможны галлюцинации, депрессия, головокружение, головная боль,

судороги. При длительном применении — угнетение костномозгового кроветворения. Возможно развитие волчаночноподобного синдрома.

Назначение и дозировка. При внутривенном струйном введении разовая доза — 100 мг; внутривенная инфузия 1,0–1,5 г (до 15–17 мг/кг) со скоростью 30–50 мг/мин. При необходимости возможны повторные введения до прекращения аритмии.

Амиодарон (Кордарон^{*}, Амиокордин^{*}) — антиаритмическое средство класса III, обладает антиангинальным действием

Механизм действия, фармакодинамические эффекты. Антиаритмический эффект связан со способностью увеличивать длительность потенциала действия кардиомиоцитов и эффективного рефрактерного периода предсердий, желудочков сердца, АВ-узла, пучка Гиса, волокон Пуркинье. Это сопровождается снижением автоматизма синусового узла, замедлением АВ-проводимости, снижением возбудимости кардиомиоцитов. Полагают, что механизм увеличения продолжительности потенциала действия связан с блокадой калиевых каналов (снижается выведение ионов калия из кардиомиоцитов). Антиангинальный эффект обусловлен коронарорасширяющим и антиадренергическим действием, уменьшением потребности миокарда в кислороде. Содержит йод. Влияет на метаболизм гормонов щитовидной железы, ингибирует превращение T_3 в T_4 и блокирует захват этих гормонов кардиоцитами и гепатоцитами, что приводит к ослаблению стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на миокард.

Фармакокинетика. При приеме внутрь начало действия — от 2–3 дней до 2–3 мес, длительность действия также вариабельна — от нескольких недель до нескольких месяцев. После внутривенного введения максимальный эффект достигается через 1–30 мин и продолжается 1–3 ч. После приема внутрь медленно абсорбируется из ЖКТ, абсорбция составляет 20–55%. C_{max} в плазме крови достигается через 3–7 ч. Амиодарон определяется в плазме крови до 9 мес после прекращения его применения. Связывание с белками высокое — 96%. Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер. Интенсивно метаболизируется в печени с образованием активного метаболита. Выведение имеет двухфазный характер. После приема внутрь $T_{1/2}$ в начальной фазе составляет 4–21 день, в терминальной фазе — 25–110 дней.

Показания. Лечение и профилактика пароксизмальных нарушений ритма, в том числе желудочковая тахикардия, профилактика фибрилляции желудочков, суправентрикулярные аритмии (как правило, при неэффективности другой терапии, особенно связанные с синдромом WPW).

Лекарственные взаимодействия. При одновременном применении варфарина, фенпрокумона, аценокумарола усиливается антикоагулянтное действие и повышается риск развития кровотечений. При совместном применении с дигоксином увеличивается концентрация последнего. При одновременном применении дилтиазема, верапамила усиливаются отрицательное инотропное действие, брадикардия, нарушение проводимости, АВ-блокада. Совместное применение с антиаритмическими препаратами I A класса, диуретиками, трициклическими антидепрессантами повышает риск возникновения *torsades de pointes*.

Противопоказания. Синусовая брадикардия, СССУ, синоатриальная блокада, АВ-блокада II–III степени (без использования электрокардиостимулятора), кардиогенный шок, гипокалиемия, коллапс, артериальная гипотензия, гипотиреоз, тиреотоксикоз, интерстициальные болезни легких, прием ингибиторов МАО, повышенная чувствительность к амиодарону и йоду.

Применение при беременности и лактации. Противопоказано.

Побочные действия. Со стороны сердечно-сосудистой системы: проаритмические эффекты, риск возникновения *torsades de pointes*, симптомные брадиаритмии, гипотензия, усугубление течения недостаточности кровообращения. Пневмониты, гипо-, гипертиреоз, фотосенсибилизация, повышение уровня трансаминаз, кератопатии.

Назначение и дозировка. Схему и длительность лечения устанавливают индивидуально. При приеме внутрь: 600–1200 мг (насыщающая доза), 200–400 мг (поддерживающая доза). Для внутривенного введения разовая доза составляет 5 мг/кг за 10 мин (струйно), 1 мг/кг за 6 ч (капельно); суточная доза — до 1,2 г (15 мг/кг).

Острая левожелудочковая недостаточность

Острая левожелудочковая недостаточность — клинический синдром, обусловленный застоем крови в малом круге кровообращения с пропотеванием жидкой части крови сначала в интерстициальную ткань легких (сердечная астма), а затем и в альвеолы (отек легких). Она проявляется характерной клинической картиной: удушье, которому нередко сопутствуют стеснение или давящая боль в груди, кашель сухой либо с выделением светлой или розовой пенистой мокроты, бледные, влажные кожные покровы, цианоз, набухание шейных вен, хрипы в легких, иногда слышимые на расстоянии (клокочущее дыхание).

Тактика оказания неотложной помощи. Целью купирования острой левожелудочковой недостаточности является гемодинамическая раз-

грузка миокарда и создание максимального физического и психического покоя больному.

Необходимо выполнить следующие действия.

- ▶ Прекратить все стоматологические вмешательства, удалить инородные предметы из полости рта, придать больному сидячее положение, измерить АД, ЧСС.
- ▶ Обеспечить участие в оказании неотложной помощи кардиолога (терапевта) или реаниматолога и госпитализацию больного.
- ▶ Начать терапию с применения наркотических анальгетиков, оптимально — внутривенного дробного введения морфина в дозе 2–5 мг с повторным при необходимости введением препарата через 15 мин (наркотические анальгетики противопоказаны при угнетении центра дыхания, что проявляется дыханием типа Чейна–Стокса, поверхностным и менее частым дыханием, принятием больным более низкого положения).
- ▶ Когда характер приступа неясен (возможна бронхиальная астма), терапию начинать с введения фуросемида с лечебной и дифференциально-диагностической целью.
- ▶ Уменьшить застой в легких (при нормальном или повышенном АД) с помощью струйного введения фуросемида в начальной дозе 60–80 мг с быстрым ее увеличением, при необходимости вплоть до 200 мг.
- ▶ Уменьшить венозный возврат к сердцу с помощью венозных вазодилататоров (при нормальном или повышенном АД) сублингвально — нитроглицерина в дозе 0,4–0,5 мг каждые 10 мин или изосорбида динитрата в виде аэрозоля 1,25 мг либо таблеток в дозе 5–10 мг однократно.
- ▶ При низком АД, кардиогенном шоке гемодинамическую разгрузку миокарда сочетать с негликозидными кардиотоническими средствами — внутривенное капельное введение допамина (5 мкг/кг в минуту); при систолическом АД ниже 60 мм рт.ст. — норэпинефрина (0,5–30 мкг/мин).

Характеристика отдельных препаратов

Допамин (Допамин^а, Допмин^а, Дофамин^а) — кардиотоническое средство негликозидной структуры.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты. Возбуждая в малых дозах дофаминовые и β -адренорецепторы, снижает ОПСС и сопротивление сосудов малого круга кровообращения, увеличивает сократимость миокарда. Высокие дозы стимулируют и α -адренорецепторы,

приводя к вазоконстрикции, что может усилить сердечную недостаточность.

Фармакокинетика. Вводится только внутривенно капельно. Быстро метаболизируется в печени, экскретируется с мочой.

Показания. Купирование острой сердечной недостаточности и шоков.

Лекарственные взаимодействия. Ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты, местные анестетики усиливают побочные кардиальные эффекты; фенитоин — возможность гипотензии, брадикардии; алкалоиды спорыньи — риск развития гангрены за счет сужения сосудов.

Противопоказания. Тахиаритмии, тиреотоксикоз, феохромоцитомы, заболевания периферических сосудов, гиперчувствительность к дисульфиту.

С особой осторожностью применяется при гиповолемии (необходима ее предварительная коррекция).

Применение при беременности. По жизненным показаниям.

Побочные эффекты. Тахикардии, аритмии, боли в груди, тошнота, рвота, головная боль; у больных с бронхиальной астмой возможна бронхообструкция.

Назначение и дозировка. Внутривенно капельно с начальной скоростью 2–5 мкг/кг в минуту, для чего готовится инфузионный раствор, содержащий 0,5 мг допамина в 1 мл (25 мкг в 1 капле).

Выпускается в виде 0,5, 1, 2 и 4% раствора для инъекций в ампулах по 5 мл.

Норэпинефрин (Норадреналин*) — α -адреномиметик.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты. Агонист α -адренорецепторов со слабой стимулирующей активностью в отношении β -адренорецепторов сердца. Повышает ОПСС и АД. Умеренно повышает сократимость миокарда, не меняет или снижает ЧСС.

Фармакокинетика. Вводится внутривенно капельно. Эффект проявляется в первую минуту и прекращается сразу после окончания инфузии. Метаболизируется в синапсах и печени, экскретируется с мочой.

Показания. Острое снижение АД.

Лекарственные взаимодействия. См. допамин. Риск развития аритмий усиливают сердечные гликозиды, хинидин.

Противопоказания. Хроническая сердечная недостаточность, атрио-вентрикулярная блокада III степени, галотановый и циклопропановый наркоз.

С особой осторожностью применяется при гиповолемии (необходима ее предварительная коррекция), при недавно перенесенном инфаркте

миокарда, стенокардии Принцметала, гипертиреозе, сахарном диабете, гипоксии, гиперкапнии, ацидозе.

Применение при беременности. По жизненным показаниям.

Побочные эффекты. Брадикардия, аритмия, беспокойство, головная боль, головокружение, артериальная гипертензия; при попадании во внесосудистое пространство — некроз тканей.

Назначение и дозировка. Внутривенно капельно с начальной скоростью 0,16–0,33 мл/мин в центральную вену.

Выпускается в виде раствора для инъекций 0,2% в ампулах по 1 мл.

Приступ бронхиальной астмы

Приступ бронхиальной астмы (БА) — эпизод нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов или заложенности в грудной клетке, требующий изменения обычного режима терапии. Для приступа БА характерно снижение пиковой скорости выдоха и объема форсированного выдоха.

Тактика оказания неотложной помощи. Целью купирования приступа бронхообструкции является восстановление проходимости дыхательных путей в кратчайшие сроки.

Необходимо выполнить следующие действия.

- ▶ Прекратить все стоматологические вмешательства, удалить инородные предметы из полости рта, придать больному сидячее положение, обеспечить доступ свежего воздуха, исключить (или ограничить) контакт с причинно-значимыми аллергенами либо провоцирующими факторами.
- ▶ Провести ингаляцию низких доз фиксированной комбинации ингаляционного глюкокортикоида и быстродействующего β_2 -агониста: будесонид + формотерол 160/4,5 мкг в виде дозированного порошкового ингалятора у пациентов старше 12 лет; сальбутамол + беклометазон — у пациентов с 18-летнего возраста для купирования симптомов в режиме «по потребности», а также возможно использование фиксированной комбинации беклометазон + формотерол в виде дозированного аэрозольного ингалятора. Следует отметить, что на протяжении последних 50 лет начальной терапия БА и купирование приступов представляли собой назначение по потребности короткодействующих селективных β -адреномиметиков (КДБА), однако в последнем обновленном руководстве Global Initiative for Asthma (GINA) монотерапия КДБА не рекомендуется в целях безопасности: выдача ≥ 3 ингаля-

торов КДБА в год увеличивает риск обострений БА, а применение ≥ 12 ингаляторов КДБА в год связано с повышенным риском смерти по причине БА.

- ▶ При возможности использования небулайзера рекомендуется выполнить ингаляцию водных растворов сальбутамола (2,5–5 мг) или фенотерола с ипратропия бромидом (0,5–1,0 мл) через небулайзер. Обычно используют однократные дозы сальбутамола 2,5 мг на 1 ингаляцию. При тяжелом обострении БА при неэффективности первой ингаляции рекомендуется повторить ингаляцию сальбутамола каждые 20 мин до улучшения состояния или появления побочных эффектов (не более 3 раз в течение 1 ч). После каждой ингаляции полоскать рот для уменьшения системных побочных эффектов (мышечная дрожь, сердцебиение). При необходимости ингаляции проводят каждый час до значимого улучшения состояния, после чего возможно назначение препарата каждые 4–5 ч.
- ▶ У пожилых пациентов можно назначить ингаляции комбинации холиноблокатора — ипратропия бромида и β_2 -агониста фенотерола — препарат Беродуал^а 1 мл (20 капель) — в виде раствора для небулайзерной терапии. При отсутствии эффекта ингаляции повторяются через 30 мин.
- ▶ В случае отсутствия условий для применения небулайзерной терапии при наличии у больного дозированного ингалятора сальбутамола для купирования приступа возможно выполнение ингаляций 0,1 мг препарата (до 4 ингаляций с интервалом по 30 с).
- ▶ В настоящее время аминофиллин играет минимальную роль в лечении обострений БА, так как его применение может сопровождаться тяжелыми и потенциально фатальными побочными эффектами. Кроме того, он уступает β_2 -агонистам по выраженности бронхорасширяющего действия, однако при отсутствии ингаляционных средств или невозможности использования ингалятора (например, при высокой частоте дыхания либо снижении интеллекта пациента) в качестве терапии второй линии возможно внутривенно медленно (в течение 5 мин) ввести 10 мл 2,4% раствора аминофиллина со снижением дозы вдвое, если пациент получает терапию пролонгированными препаратами теофиллина (Теопэк^а, Теотард^а и т.п.). После полной дозы ингаляционных β -адреномиметиков (3 ингаляции за час) риск развития побочных эффектов аминофиллина превышает его возможную пользу.
- ▶ При среднетяжелом и тяжелом обострении БА после применения бронхолитиков проводят ингаляцию ингаляционного глюко-

кортикоида будесонида (1000–2000 мкг) или инъекции 90–120 мг преднизолона внутривенно струйно либо капельно в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида, при неэффективности терапии необходимо обеспечить немедленную госпитализацию.

Характеристика отдельных препаратов

Аминофиллин (Аминофиллин^а, Эуфиллин^а) — бронхолитическое средство.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты. Обладает миотропным спазмолитическим действием, обеспечивающим расширение сосудов и бронхов. Тормозит высвобождение медиаторов из базофилов, тучных и других клеток. Снижает давление в малом круге кровообращения. Стимулирует дыхательный центр, повышает сократимость дыхательных мышц. Увеличивает силу и частоту сердечных сокращений. Снижает ОПСС, но возбуждает сосудодвигательный центр, вследствие чего под его влиянием АД может как снижаться, так и повышаться.

Фармакокинетика. Препарат представляет собой смесь теофиллина с этилендиамином в пропорции 4:1, что придает теофиллину растворимость в воде. При внутривенном введении эффект развивается в течение нескольких минут. Оптимальный терапевтический эффект наблюдается при плазменной концентрации теофиллина 10–20 мкг/мл, но при концентрации 20 мкг/мл уже возможны токсические эффекты. Метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов; метаболиты и 10% неизмененного вещества (у детей до 50%) выводятся почками. Метаболизм замедляется у пожилых, детей, при застойной сердечной недостаточности, циррозах печени, вирусных инфекциях, приеме ряда лекарственных препаратов (см. ниже). Проникает в грудное молоко и через плацентарный барьер.

Показания. Купирование приступов бронхиальной астмы, гипертонического криза, осложненного острой энцефалопатией, инсультом.

Лекарственные взаимодействия. Сочетание с адреномиметиками увеличивает риск аритмий, ишемии миокарда, гипокалиемии. Галотан повышает риск развития аритмий. Индукторы печеночного метаболизма (фенобарбитал, рифампицин, изониазид, карбамазепин) снижают эффективность, а ингибиторы (гормональные контрацептивы, β-адреноблокаторы, макролиды, линкомицин, циметидин) увеличивают риск побочных эффектов.

Другие взаимодействия. Индукция печеночного метаболизма и ускорение инактивации препарата у курильщиков и лиц, злоупотребляющих алкоголем.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость, острый инфаркт миокарда, стенокардия, тахиаритмия, острая сердечно-сосудистая недостаточность, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, гипертиреоз, судорожные припадки в анамнезе, алкоголизм, печеночная или почечная недостаточность, порфирия, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

С особой осторожностью и в меньших дозах применяется у пожилых, при заболеваниях печени, ИБС, гипокалиемии, при возможных лекарственных взаимодействиях.

Применение при беременности и лактации противопоказано.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, кардиалгия, сердцебиение, тахикардия, аритмии, головокружение, головная боль, возбуждение, тремор, судороги, артериальная гипотензия, альбуминурия, гематурия.

Назначение и дозировка. Внутривенно медленно (в течение 5 мин) 240 мг (возможно увеличение дозы до 480 мг в течение 20 мин). При повышенной опасности возникновения побочных эффектов (гипотензии, нарушений сердечного ритма) препарат вводят капельно под контролем АД, ЧСС и общего состояния пациента со скоростью 30–50 капель в минуту раствора 240–480 мг аминофиллина в 100–200 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Выпускается в виде 2,4% раствора для инъекций в ампулах по 5 и 10 мл.

Сальбутамол (Вентолин^а, Сальбутамол^а) — селективный β_2 -адреномиметик.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты. Стимулируя β_2 -адренорецепторы, вызывает выраженный бронхолитический эффект; тормозит выброс из тучных клеток и базофилов медиаторов аллергии и воспаления, предупреждает развитие индуцированного аллергеном бронхоспазма.

Фармакокинетика. При ингаляции действие начинается через 4–5 мин, достигая максимума через 40–60 мин, и продолжается 4–6 ч. При ингаляции 10–20% препарата попадает в мелкие бронхи, подвергается абсорбции и попадает в системный кровоток, часть дозы оседает на слизистой оболочке полости рта и после проглатывания всасывается из ЖКТ. Полоскание рта после ингаляции уменьшает выраженность системных эффектов. Проходит через плацентарный барьер. Метаболизируется в печени, выводится с мочой в неизмененном виде и в виде конъюгата.

Показания. Купирование приступа бронхиальной астмы, другие заболевания, сопровождающиеся обратимой бронхиальной обструкцией.

Противопоказания. Гиперчувствительность, феохромоцитома, выраженные нарушения функции печени и почек, I триместр беременности, одновременный прием неселективных β -адреноблокаторов.

С осторожностью применяется у пациентов с тиреотоксикозом, стенокардией, нарушениями ритма сердца, артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью, гипокалиемией, сахарным диабетом, пациентов пожилого возраста и детей, при беременности (возможны тахикардия и вторичная гипогликемия у плода).

Нежелательные действия. Тремор, беспокойство, повышенная возбудимость, головная боль, головокружение, тахикардия, судороги, гипокалиемия при частом приеме высоких доз, редко аллергические реакции, сухость во рту. При повторном частом приеме возможно развитие толерантности. При передозировке появление тошноты, рвоты, артериальной гипертензии, тахикардии, аритмии, стенокардии, гипокалиемии, усиление бронхоспазма.

Лекарственные взаимодействия. Совместное применение с м-холиноблокаторами усиливает бронходилатацию. Совместное применение с теofilлином, диуретиками, ГК увеличивает риск развития гипокалиемии, аритмий. Трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО, ингаляционные анестетики повышают кардиотоксическое действие.

Применение. Для купирования и профилактики приступа бронхоспазма: ингаляции аэрозоля — 100–200 мкг (1–2 вдоха) или ингаляция раствора для небулайзера 2,5–5,0 мг. Детям — ингаляции аэрозоля в дозе 0,1 мг 1–2 раза или ингаляция 2,5 мл 1,0% раствора через небулайзер.

Форма выпуска. Аэрозоль для ингаляций дозированный, раствор для ингаляций (флаконы) 0,1%, 10 мл.

Фенотерол (Беротек[®]).

Механизм действия, фармакодинамические эффекты — см. салбутамол.

Фармакокинетика. При ингаляции начало действия развивается через 3–4 мин, максимум — через 45 мин, длительность действия — 5–6 ч.

Показания, противопоказания, предостережения, нежелательные действия, взаимодействия — см. салбутамол.

Применение. Для купирования приступа — ингаляции 200 мкг, детям с 6 до 12 лет — 100 мкг.

Формы выпуска. Аэрозоль дозированный (баллончики 10 мл), 200 мкг в дозе, 200 доз; раствор для ингаляций (флаконы) 0,1%, 20 мл.

Ипратропия бромид (Атровент[®]).

Механизм действия, фармакодинамические эффекты. Блокатор м-холинорецепторов, конкурентно ингибирует эффекты ацетил-

холина, в частности расслабляет гладкомышечные клетки и вызывает бронходилатацию, уменьшает секрецию желез слизистой носа и бронхов.

Фармакокинетика. При ингаляции действие начинается через 10–20 мин, достигает максимума через 30–60 мин и длится 3–6 ч. Часть дозы, попадающая в желудок со слизистой рта и глотки, плохо всасывается, поэтому системные эффекты незначительны, что делает его применение относительно безопасным у больных пожилого возраста и с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Метаболизируется в печени, выводится с желчью и мочой.

Показания. Бронхиальная астма (для потенцирования действия β_2 -адреномиметиков), хронический обструктивный бронхит, бронхиальная обструкция на фоне простудных заболеваний.

Противопоказания. Закрyтоугольная глаукома, гиперчувствительность, беременность.

С осторожностью применяют при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Нежелательные действия. Сухость во рту, повышение вязкости мокроты, головная боль, тошнота, аллергические реакции, очень редко — бронхоспазм. При передозировке зарегистрированы случаи обратимых нарушений аккомодации.

Лекарственные взаимодействия. Усиливает холинолитические эффекты других препаратов.

Применение. Для купирования приступа бронхообструкции ингаляции аэрозоля в дозе 20–40 мкг, детям 3–6 лет — 20 мкг, 6–12 лет — 20–40 мкг; при использовании небулайзера взрослым и детям с 12 лет — 0,1–0,5 мг (8–40 капель), детям 3–12 лет — 0,1–0,25 мг (8–20 капель) на одну ингаляцию.

Форма выпуска. Аэрозоль дозированный, баллоны 15 мл, 20 мкг в дозе, 300 доз; растворы для ингаляции 0,025%, 1 мл (20 капель) — 0,25 мг, флаконы — капельницы по 20 мл.

Беродуал* — комбинированный препарат, одна его доза содержит 20 мкг ипратропия бромиды и 50 мкг фенотерола.

Показания, противопоказания, предостережения, нежелательные действия, взаимодействия — см. соответствующие препараты.

Применение. Взрослым и детям старше 3 лет для купирования приступа бронхиальной астмы 2 вдоха, при необходимости возможно повторно еще 2 вдоха через 5 мин. При использовании небулайзера — на одну ингаляцию 1 мл (20 капель) раствора, содержит 0,2 мг ипратропия бромиды и 0,5 мг фенотерола.

Форма выпуска. Аэрозоль дозированный (ингалятор), 15 мл, 300 доз и раствор для ингаляций, флакон, 20 мл.

Преднизолон — см. главу 22.

Показания. Тяжелый приступ бронхиальной астмы.

Применение. Внутривенно 60–120 мг.

Форма выпуска. Раствор для инъекций, ампулы, 25 и 30 мг.

Гидрокортизон — см. главу 22.

Показания. Тяжелый приступ бронхиальной астмы.

Применение. Внутривенно 200 мг.

Форма выпуска. Суспензия для инъекций, флаконы, 125 мг/5 мл.

Острые аллергозы. Анафилактический шок

Острые аллергозы — заболевания, в основе развития которых лежит повреждение тканей, вызванное иммунными реакциями немедленного типа с экзогенными аллергенами.

Классификация

1. Легкие и средней тяжести — крапивница, ангионевротический отек (отек Квинке).
2. Тяжелые — анафилактический шок (об астматическом статусе при бронхиальной астме см. в соответствующем разделе).

Основными проявлениями *анафилактического шока* являются: артериальная гипотензия и оглушенность при нетяжелом течении, коллапс и потеря сознания при тяжелом течении, нарушение дыхания вследствие отека гортани с развитием стридора или бронхоспазма, боль в животе, крапивница, кожный зуд. Смерть может наступить от острой дыхательной недостаточности вследствие бронхоспазма и отека легких, острой сердечно-сосудистой недостаточности с развитием гиповолемии или отека легких.

Ангионевротический отек (локальный или распространенный) кожи, подкожной клетчатки, слизистых оболочек. Ангионевротический отек гортани проявляется кашлем, осиплостью голоса, удушьем, стридорозным дыханием, возможна смерть от асфиксии. Отек ЖКТ сопровождается кишечной коликой, тошнотой, рвотой (причина диагностических ошибок и необоснованных оперативных вмешательств).

Крапивница — внезапно возникающее поражение поверхностной части кожи с образованием резко очерченных округлых волдырей с приподнятыми эритематозными фестончатыми краями и бледным центром, сопровождающееся выраженным зудом. Сыпь может сохраняться в течение 1–3 сут, не оставляя пигментации.

Тактика оказания неотложной помощи следующая.

1. При подозрении на развитие анафилактического шока прежде всего больного укладывают горизонтально (иногда с приподнятыми ногами). Голова должна быть повернута на бок во избежание аспирации рвотных масс в случае рвоты; прием лекарственных средств через рот противопоказан.
2. Замедление дальнейшего поступления в организм предполагаемого аллергена возможно путем наложения жгута выше места инъекции препарата, вызвавшего аллергическую реакцию, либо путем обкалывания и инфильтрации места инъекции или укуса 0,3 мл 0,1% раствора эpineфрина (Адреналина[®]).
3. Препарат выбора при анафилактическом шоке — эpineфрин (Адреналин[®]) (0,3–0,5 мл 0,1% раствора подкожно). При необходимости инъекции можно повторять каждые 20 мин в течение часа. При артериальной гипотензии с развитием непосредственной угрозы для жизни возможно внутривенное введение эpineфрина (Адреналина[®]): 1 мг препарата разводят в 250 мл изотонического раствора хлорида натрия и вводят с начальной скоростью 0,1 мкг/кг в минуту, постепенно увеличивая ее под контролем АД.
4. Коррекцию артериальной гипотензии (обусловленной при анафилактическом шоке главным образом гиповолемией) и восполнение объема циркулирующей крови проводят с помощью переливания солевых и коллоидных растворов (изотонического раствора натрия хлорида 500–1000 мл, декстранов 400 мл).
5. Одновременно внутривенно вводят глюкокортикоиды — 60–150 мг преднизолона, 200 мг гидрокортизона.
6. При нетяжелых аллергических реакциях назначаются антигистаминные препараты [хлоропирамин (Супрастин[®]), лоратадин и т.п.].

Препараты

Эpineфрин (Адреналин[®]).

Механизм действия, фармакодинамические эффекты — стимулятор α - и β -адренорецепторов. Обладает бронходилатирующим, кардиостимулирующим, сосудосуживающим, гипертензивным, гипергликемическим эффектами. Тормозит высвобождение гистамина и медленно реагирующей субстанции анафилаксии, ослабляет проявление аллергических реакций.

Фармакокинетика — при парентеральном введении эффект развивается через 3–10 мин, максимальное действие — через 20 мин, препарат

быстро разрушается ферментами моноаминоксидазой и катехол-О-метилтрансферазой, период полувыведения составляет 1–2 мин.

Показания: тяжелые аллергические реакции немедленного типа.

Противопоказания: артериальная гипертензия, выраженный атеросклероз, тиреотоксикоз, сахарный диабет, закрытоугольная глаукома, беременность, застойная сердечная недостаточность. Однако при этих заболеваниях возможно назначение эпинефрина (Адреналина^{*}) по жизненным показаниям под врачебным контролем.

С осторожностью применяется при ИБС, пожилom и старческом возрасте, гиперфункции щитовидной железы.

Нежелательные действия: повышение АД, аритмии, стенокардия, беспокойство, тремор, головная боль, головокружение, тошнота, рвота, при передозировке — отек легких.

Лекарственные взаимодействия. Ингаляционные анестетики галотан (Фторотан^{*}), циклопропан, хлороформ, трициклические антидепрессанты повышают чувствительность миокарда к адреналину и риск развития аритмий. α -Адреноблокаторы, нитраты снижают прессорное действие адреналина. Неселективные β -адреноблокаторы снижают эффекты адреналина. Адреналин ослабляет действие гипогликемических средств.

Применение: при анафилактическом шоке внутримышечно 0,3–0,5 мг (0,3–0,5 мл 0,1% раствора), при необходимости повторяют через 10 мин, внутривенно 0,25 мг (2,5 мл разбавленного раствора — 1 ампулу разводят 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида) внутривенно медленно, детям с массой тела более 10 кг 0,1–0,3 мг (1–3 мл разбавленного раствора).

Формы выпуска: адреналина гидрохлорид раствор для инъекций (ампулы) 0,1%, 1 мл.

Декстран 70 (Полиглюсоль^{*}, Неорондекс^{*}) — 6% раствор декстрана со средней молекулярной массой 70 000 Да в 5% растворе декстрозы (Глюкозы^{*}) или 0,9% растворе хлорида натрия для внутривенных инфузий.

Применяется для быстрого увеличения объема циркулирующей плазмы.

Противопоказан при тяжелой сердечной недостаточности, почечной недостаточности, кровотечениях при тромбоцитопениях и гипофибриногенемии.

Нежелательные действия: аллергические реакции.

Применение: внутривенно капельно, 500–1000 мл, общая доза не должна превышать 20 мл/кг массы тела в первые 24 ч.

Форма выпуска: раствор для инфузий, флаконы 100, 200 и 400 мл.

Обморок

Обморок (синкопе) — внезапная кратковременная потеря сознания, обусловленная преходящей ишемией головного мозга.

Объективные симптомы — бледность, холодные конечности, редкое поверхностное дыхание, малый пульс, низкое АД, спавшиеся периферические вены, расслабленные мышцы. Иногда больной «закатывает» глаза; зрачки узкие, реакция на свет живая. Обычно в горизонтальном положении улучшается кровоснабжение головного мозга и пациент приходит в себя. Слабость, головная боль могут оставаться в течение еще нескольких часов. Если нарушение мозгового кровотока сохраняется более 12 с, возможно появление судорог, непроизвольного мочеиспускания и дефекации.

Тактика оказания неотложной помощи

1. Обморок обычно проходит самостоятельно, но для того чтобы скорее привести больного в чувство, необходимо уложить его с приподнятыми ногами, освободить от стесняющей одежды, расстегнуть воротник, ослабить пояс, обеспечить приток свежего воздуха. Затем следует побрызгать на лицо и грудь больного холодной водой, дать ему понюхать смоченную нашатырным спиртом ватку (средство, рефлекторно возбуждающее дыхательный центр), согреть ноги грелками или растереть чем-либо жестким. Для предотвращения асфиксии необходимо удалить инородные предметы из полости рта. Не надо торопиться поднимать больного: если условия позволяют, надо напоить его горячим крепким сладким чаем, помочь ему приподняться и сесть и только после этого при условии удовлетворительного самочувствия разрешить встать.
2. Медикаментозные препараты назначаются парентерально. Лечение главным образом должно быть направлено на причину обморока. При брадикардии вводят 0,5–1,0 мл 0,1% раствора атропина, при снижении АД назначают вазопрессоры [0,5–1 мл 1% раствора фенилэфрина (Мезатона*)].
3. Обморок может быть проявлением тяжелого, в том числе и острого заболевания, требующего экстренной помощи. Для исключения органической причины обморока пациенты пожилого возраста с общесоматической патологией должны быть госпитализированы. Также подлежат госпитализации больные, у которых после восстановления сознания сохраняются ортостатические симптомы.

4. При развитии *синдрома гипервентиляции* может развиваться головокружение, иногда обморок. В большинстве случаев достаточно просто успокоить пациента; для урежения дыхания предложить делать выдох в бумажный пакет.

Мезатон* (фенилэфрин).

Механизм действия, фармакодинамические эффекты — агонист α -адренорецепторов, повышает выброс норадреналина из пресинаптических окончаний. Повышает тонус артериол, общее периферическое сопротивление, увеличивает АД. Может вызвать кратковременную рефлекторную брадикардию.

Фармакокинетика: не абсорбируется из ЖКТ, вводится парентерально. Длительность действия при внутривенном введении составляет 20 мин, при подкожном — до 1 ч, при внутримышечном — 1–2 ч.

Показания: острая артериальная гипотензия.

Противопоказания, предостережения, нежелательные действия, токсичность, лекарственные взаимодействия — см. эпинефрин.

Применение: подкожно или внутримышечно вводят 2–5 мг, внутривенно медленно — 100–500 мкг, при необходимости инъекцию повторяют через 15 мин.

Форма выпуска: раствор для инъекций, ампулы, 1%, 1 мл.

Эпилептический припадок

Эпилептический припадок может возникать внезапно или после предвестников — ауры. Это могут быть разнообразные нарушения восприятия, вегетативных функций. Бывает также моторная, психическая и речевая аура. *Клиническая картина припадка имеет несколько фаз.*

1. **Тоническая фаза.** Потеряв сознание, больной падает, издает резкий вскрик. Голова запрокидывается, развивается тризм, руки сгибаются, пальцы сжимаются в кулаки, ноги разогнуты вследствие преобладания тонуса разгибателей. Тоническая фаза длится до 30 с.
2. **Фаза клонических судорог** начинается с подергивания рук, ног, языка, который в это время может прикусываться. Из рта выделяется пена, происходит непроизвольное мочеиспускание, дефекация. Продолжительность этой фазы до 2 мин.
3. **Коматозная фаза.** Сознание отсутствует, мышцы расслаблены, бывают автоматические движения. Дыхание становится спокойным, наступает глубокий сон, через 30 мин, сменяющийся поверхностным. Эпилептические припадки могут повторяться.

Тактика оказания неотложной помощи

1. Одиночный эпилептический припадок обычно не требует лечебных мероприятий. Следует лишь предупредить травмы, не применять грубых усилий, пытаясь удержать больного. Необходимо изъять из ротовой полости все «посторонние» предметы (тампоны, инструменты, зубные протезы), обеспечить проходимость дыхательных путей, вставив воздуховод, освободив ротовую полость и верхние дыхательные пути от слизи, остатков рвотных масс. С целью предупреждения травмы не следует применять грубых усилий, пытаясь удержать больного; нельзя будить больного, он должен проснуться самостоятельно.
2. Для купирования судорожного синдрома вводят внутривенно 2 мл 0,5% раствора диазепама на 20 мл 40% раствора декстрозы (Глюкозы[♦]) в течение 3 мин. Если через 15 мин судороги не прекращаются, то следует повторно ввести диазепам с декстрозой (Глюкозой[♦]) в той же дозе. При эпилептическом статусе показана немедленная госпитализация больного.
3. Категорически противопоказано введение дыхательных аналептиков [в частности, никетамида (Кордиамин[♦])], повышающих «судорожную активность» центральной нервной системы и провоцирующих эпилептические припадки.

Диазепам.

Применение: для купирования судорожного припадка 10–30 мг внутривенно медленно в течение 4–8 мин, детям 0,2–0,3 мг/кг, при необходимости повторное введение через 30–60 мин, затем через 4 ч.

Гипогликемия

Гипогликемия — резкое снижение уровня сахара крови.

Легкие гипогликемические состояния проявляются обычно ощущением резкого голода, дрожи, внезапной слабости, потливости. При дальнейшем нарастании гипогликемии появляются общее беспокойство, страх, усиливаются дрожь, слабость, сердцебиение. Нарастание гипогликемии ведет к развитию комы с потерей сознания, иногда двигательным возбуждением, судорогами. Объективно выявляются бледность и влажность кожных покровов, мышечный гипертонус, низкое АД, частый пульс. Гипогликемическая кома развивается очень быстро: от первых симптомов гипогликемии до потери сознания может пройти несколько минут. Для подтверждения диагноза необходимо определение уровня глюкозы в крови.

Тактика оказания неотложной помощи

1. В случае легкой гипогликемии бывает достаточно съесть 1–2 куска сахара, выпить сладкий чай с хлебом.
2. Лечение гипогликемической комы заключается в немедленном внутривенном введении 40–80 мл гипертонического 40% раствора глюкозы. Обычно эта доза оказывается достаточной и приводит к быстрому восстановлению сознания, после чего следует накормить больного, дать ему горячий чай с 1–2 кусками сахара, хлеб с сыром, творог. При необходимости, если больной остается в состоянии гипогликемической комы, следует ввести внутривенно капельно 500 мл 5% раствора глюкозы.
3. При упорной гипогликемии дополнительно может быть назначен эпинефрин (Адреналин*), усиливающий выброс глюкозы из депо гликогена (1 мл 1% раствора подкожно).
4. После оказания неотложной помощи больного с гипогликемией и потерей сознания следует обязательно госпитализировать в терапевтическое или эндокринологическое отделение, так как нередко в ближайшие после комы дни приходится изменять дозу инсулина, переходить на дробное введение с уменьшением разовой его дозы, применять капельные парентеральные введения глюкозы. После легкого гипогликемического состояния без потери сознания необходимости в госпитализации нет, однако больного должен проконсультировать эндокринолог по месту жительства.

Растворы декстрозы (Глюкозы*).

Показания: гипертонический раствор 40% назначают для неотложного купирования гипогликемии; 5% раствор используют для коррекции гипогликемии; после коррекции гипергликемии, на фоне введения инсулина у больных с диабетическим кетоацидозом; при дегидратации для возмещения дефицита жидкости.

Противопоказания: гипергликемия.

Нежелательные действия: флебиты и тромбофлебиты в месте инъекции.

Применение: 40% раствор внутривенно струйно 40–60–80 мл 5% раствор внутривенно капельно до 3 л в сутки.

Форма выпуска: растворы для инъекций, ампулы 5%, 10%, 25% и 40%, 5, 10 и 20 мл; контейнеры полимерные или бутылки 5%, 10%, 20% и 40%, 100, 200, 250, 400 и 500 мл.

Контрольные вопросы

1. Во время визита к стоматологу у пациента, страдающего гипертонической болезнью, повысилась АД до 160/110 мм рт.ст., по-

явились головная боль, головокружение, ЧСС — 80 уд. в минуту.

Тактика врача:

- А. Вызов скорой помощи.
 - Б. Магния сульфат 25% — 10,0 внутримышечно.
 - В. Нифедипин 10 мг под язык.
 - Г. Диазепам 5 мг внутрь.
 - Д. Бендазол (Дибазол[♦]) 0,5% раствор 5 мл внутримышечно.
- 2. Прием пропранолола противопоказан при:**
- А. Бронхиальной астме.
 - Б. Синдроме Рейно.
 - В. Синусовой тахикардии.
 - Г. При А и Б.
 - Д. При А, Б и В.
- 3. Сублингвальный прием нитроглицерина может вызвать:**
- А. Снижение АД.
 - Б. Острую бронхообструкцию.
 - В. Головную боль.
 - Г. А и Б.
 - Д. А и В.
- 4. Для изосорбида динитрата характерно все, кроме:**
- А. Снижает конечное диастолическое давление в левом желудочке.
 - Б. Понижает давление в малом круге кровообращения.
 - В. Вызывает головную боль.
 - Г. При регулярном приеме вызывает развитие толерантности.
 - Д. Вызывает атриовентрикулярные блокады.
- 5. Все утверждения правильны, кроме:**
- А. Сальбутамол активирует β_2 -адренорецепторы.
 - Б. Ипратропия бромид уменьшает бронхиальную секрецию.
 - В. Аминофиллин (Эуфиллин[♦]) применяется для купирования приступа бронхиальной астмы у больных с аритмиями.
 - Г. Преднизолон применяется при тяжелом приступе бронхиальной астмы.
 - Д. М-холиноблокаторы потенцируют действие агонистов β_2 -адренорецепторов.
- 6. Справедливо для эпинефрина (Адреналина[♦]):**
- А. Антагонист адренорецепторов.
 - Б. Вызывает брадикардию.
 - В. Снижает потребность миокарда в кислороде.
 - Г. Тормозит высвобождение гистамина.
 - Д. Справедливо все вышеуказанное.

7. Развитие нежелательных системных действий сальбутамола наиболее вероятно у пациентов:

- А. Уже принимавших сальбутамола в день визита к стоматологу.
- Б. Страдающих аритмиями.
- В. При галотановом наркозе.
- Г. У больных пожилого и старческого возраста.
- Д. Все вышеуказанное верно.

8. Для купирования синусовой брадикардии у пациента с атриовентрикулярной блокадой I степени врач-стоматолог использовал инъекцию препарата, после которого ЧСС увеличилась, но пациент стал предъявлять жалобы на нарушение зрения, сухость во рту, затруднения мочеиспускания. Какой препарат использовал врач?

- А. Атропин.
- Б. Эпинефрин (Адреналин[®]).
- В. Фенилэфрин (Мезатон[®]).
- Г. Диазепам.
- Д. Хлоропирамин (Супрастин[®]).

9. Для амиодарона характерно все нижеперечисленное, кроме:

- А. Увеличивает длительность потенциала действия.
- Б. Ослабляет влияния тиреоидных гормонов на миокард.
- В. Ослабляет антикоагулянтное действие антагонистов витамина К.
- Г. Период полувыведения до 100 дней (медленная фаза).
- Д. Противопоказан при АВ-блокаде II степени.

ОТВЕТЫ НА КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

Глава 5. Влияние различных факторов на действие лекарственных средств.

1 — Е; 2 — Д; 3 — Г; 4 — Д; 5 — А; 6 — Б; 7 — В; 8 — Д; 9 — Г; 10 — Б.

Глава 6. Нежелательные действия лекарственных препаратов. Лекарственная зависимость.

1 — Г; 2 — Д; 3 — В; 4 — Д; 5 — А; 6 — А; 7 — В; 8 — Е; 9 — А; 10 — А.

Глава 7. Нежелательные действия лекарственных препаратов в стоматологии.

1 — Б; 2 — А; 3 — А; 4 — А; 5 — В; 6 — Б.

Глава 8. Взаимодействие лекарств. Лекарства и пища.

1 — Д; 2 — Г; 3 — Г; 4 — В; 5 — А; 6 — В; 7 — Б; 8 — Д.

Глава 15. Средства для общей анестезии.

1 — А; 2 — Б; 3 — В; 4 — В; 5 — А; 6 — Д; 7 — Г; 8 — Г; 9 — А.

Глава 16. Средства для местной анестезии.

1 — Г; 2 — А; 3 — В; 4 — Г; 5 — В; 6 — Д; 7 — А; 8 — Б; 9 — В; 10 — Г.

Глава 17. Седативные средства и антагонисты бензодиазепиновых рецепторов.

1 — Б; 2 — Д; 3 — Б; 4 — А; 5 — А; 6 — В; 7 — А; 8 — Д; 9 — А; 10 — В.

Глава 18. Наркотические опиоидные анальгетики и антагонисты опиатных рецепторов.

1 — А; 2 — Г; 3 — В; 4 — Д; 5 — Д; 6 — А; 7 — Д; 8 — В; 9 — Д; 10 — Д.

Глава 19. Анальгетики.

1 — Г; 2 — В; 3 — В; 4 — Г; 5 — Д; 6 — Д.

Глава 20. Нестероидные противовоспалительные препараты.

1 — В; 2 — Б; 3 — Б; 4 — В; 5 — Б; 6 — А; 7 — В; 8 — А; 9 — В; 10 — Г.

Глава 21. Антигистаминные препараты.

1 — Г; 2. — Г; 3 — Б; 4 — Б; 5 — В; 6 — А; 7 — В; 8 — Д; 9 — Д; 10 — Г.

Глава 22. Глюкокортикоиды.

1 — В; 2 — Г; 3 — А; 4 — В; 5 — Б; 6 — Г; 7 — Б; 8 — Б; 9 — Д; 10 — В.

Глава 23. Лекарственные препараты, влияющие на иммунитет.

1 — Д; 2 — А; 3 — Д; 4 — А; 5 — Д.

Глава 24. Препараты, влияющие на гемостаз.

1 — В; 2 — Г; 3 — В; 4 — А; 5 — Г; 6 — Г; 7 — В; 8 — В; 9 — Д; 10 — В.

Глава 25. Антибактериальные, противогрибковые, противовирусные лекарственные препараты.

1 — А; 2 — Г; 3 — А; 4 — Д; 5 — А, В, Д; 6 — А; 7 — В; 8 — В; 9 — Г; 10 — Д.

Глава 26. Антисептики и дезинфектанты.

1 — Б; 2 — А; 3 — В; 4 — Б; 5 — А; 6 — Д; 7 — А; 8 — А; 9 — А; 10 — Д.

Глава 27. Витамины.

1 — Б; 2 — В; 3 — В; 4 — Д; 5 — А; 6 — В; 7 — Г; 8 — А; 9 — Д; 10 — Б.

Глава 28. Средства, влияющие на костную ткань. Препараты кальция и фтора.

1 — В; 2 — Г; 3 — Г; 4 — Б; 5 — Д; 6 — Д; 7 — Б; 8 — В; 9 — А; 10 — В.

Глава 29. Лекарственные препараты, используемые для купирования неотложных состояний.

1 — А; 2 — Г; 3 — Д; 4 — Д; 5 — В; 6 — Г; 7 — Д; 8 — А.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61 ФЗ, редакция от 22.12.2020 (с изменениями и допролнениями, вступил в силу с 01.01.2021).
2. Клиническая фармакология в здравоохранении, образовании и науке. Published jointly by CIOMS, IUPHAR and WHO in 2012 under the title «Clinical Pharmacology in Health Care, Teaching and Research». Качественная клиническая практика 2020 г. No. S2, P. 7–65.
3. Каркищенко В.Н., Каркищенко Н.Н., Шустов Е.Б. Фармакологические основы терапии. Руководство для врачей и студентов. Москва : Айсинг, 2018. 288 с.
4. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы. Руководство для врачей. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 352 с.
5. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А. Стабильная ишемическая болезнь сердца, клинические рекомендации МЗ РФ, 2020.
6. Староверов И.И., Шахнович Р.М., Гиляров М.Ю. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпST), 2020.
7. Клинические рекомендации МЗ РФ «Артериальная гипертензия у взрослых», 2020.
8. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. 2018. Т. 58. №65.
9. Collet J.-Ph., Thiele H., Barbato E. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // European Heart Journal. 2020. P. 1–79.
10. van den Born B.-J.H., Gregory Y.H.L., Brguljan-Hitij J. et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies // European Heart Journal — Cardiovascular Pharmacotherapy. 2019. P. 37–46.
11. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // European Heart Journal. 2018. P. 1–98.
12. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // European Heart Journal. 2021. Vol. 42. N. 5. P. 373–498.
13. Brugada J., Katritsis D.G., Arbelo E. et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia // European Heart Journal. 2019. Vol. 41. N. 5. P. 655–720.
14. Lim L., Thompson K. New prescription drug labeling for pregnant or nursing women // Pregnancy/Lactation. 2016. Vol. 22. Issue 5. P. 40–41. www.pharmacy-today.org.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

- Абстиненция 85
 - Абсцесс 380
 - мозга одонтогенный 384
 - паратонзиллярный 386
 - Агонисты рецепторов опиоидных 215
 - Азитромицин 366
 - Актиномикоз 382
 - Аллергозы острые 518
 - Алтиламины 392
 - Альдегиды 407
 - Аминогликозиды 374
 - Аминопенициллины 352
 - Аминофиллин 514
 - Амиодарон 508
 - Амоксициллин 353
 - Ампициллин 352
 - Ампициллин + сульбактам 355
 - Амфотерицин В 389
 - липосомальный 390
 - Анализ
 - влияния на бюджет 139
 - затраты—выгода 138
 - затраты—полезность 138
 - минимизации 137
 - результатов исследований 124
 - эффективности затратной 137
 - Анальгетики 230
 - наркотические опиоидные 215
 - взаимодействия лекарственные 221
 - действия нежелательные 219
 - Анестезия
 - местная 179
 - взаимодействия лекарственные 188
 - особенности клинические 190
 - показания в стоматологии 179
 - фармакокинетика 182
 - эффекты
 - нежелательные 185
 - терапевтические 181
 - общая 155
 - взаимодействия лекарственных 166
 - особенности клинические 167
 - при лактации 172
 - у беременных 172
 - у детей 172
 - эффекты терапевтические 157
 - Анестетики
 - ингаляционные 157
 - эффекты побочные 161
 - местные 179
 - неингаляционные 161
 - эффекты побочные 165
 - Антагонизм 96
 - Антагонисты рецепторов бензодиазепиновых 199
 - Антибиотики β -лактамные 349
 - Антибиотикопрофилактика
 - в стоматологии 384
 - в хирургии
 - лица 384
 - шеи 384
 - Антикоагулянты 319
 - прямые
 - новые оральные 325
 - Антикоагулянты прямые 319
 - Антисептики 403 404
 - Апротинин 337, 339
 - Аритмии сердечные 497
 - Артикаин 196
 - Асептика 403
 - Аффинитет 21
 - Ацетаминофен 233
- ## Б
- Барьер гематоэнцефалический 36
 - Бемипарин натрия 324
 - Бензалкония хлорид 418
 - Бензодиазепины
 - механизм действия 203
 - фармакокинетика 204
 - Бензокаин 193
 - Беродуал 517
 - Бетаметазон 293
 - Бигуаниды 419

- Биодоступность 33
 Биотрансформация 37
 Блокаторы рецепторов аденозиндифосфата 334
 Боль 229
 висцеральная 231
 нейропатическая 229, 231
 ноцицептивная 229
 психогенная 229
 соматическая 230
 хроническая 231
 Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 211
 Бумекаин 195
 Бупивакаин 195
 Бупренорфин 223
 Буторфанол 224
- В**
- Ванкомицин 370
 Введение
 парентеральное 30
 энтеральное 29
 Верапамил 500
 Вещество
 биологически активное 16
 действующее 16
 поверхностно-активное 417
 Взаимодействие
 лекарств и пищи 104
 прямое химическое 22
 средств лекарственных 96
 с ферментами 22
 фармакодинамическое 103
 непрямое 103
 фармакокинетическое 98
 фармацевтическое 97
 Взаимосвязь фармакодинамики и фармакокинетики 45
 Виды действия лекарств 22
 основное 22
 рефлекторное 22
 специфическое 23
 Витамины 429
 А 434
 В₁ 447
 В₂ 449
 В₃ 450
 В₅ 452
 В₆ 453
 В₁₂ 454
 В₁₅ 458
 В_с 456
 С 443
 D 437
 Е 441
 Р 446
 РР 450
 классификация 429
 Влияние
 алкоголя 66
 возраста 61
 курения 66
 препаратов на плод 57
 Водорода пероксид 411
 Вопрос клинический 120
 Всасывание средств лекарственных 27
 Выбор
 антибиотиков при инфекциях стоматологических 378
 источников информации 121
 Выведение средств лекарственных 40
- Г**
- Галогены 412
 Галотан 173
 Гексагидропиридины 421
 Гексобарбитал 175
 Гематотоксичность 165
 Гемостаз 317
 Генерики 43
 Гентамицин 377
 Гепарин натрия 323
 Гепарины 319
 лекарственные взаимодействия 322
 механизм действия 320
 реакции нежелательные 321
 фармакокинетика 320
 Гепатотоксичность 164
 Герметики фторид выделяющие 474
 Гидрокортизон 292
 Гипервитаминоз 436

Гипертермия злокачественная 164
 Гипогликемия 523
 Гликопептиды 369
 Глицилциклины 363
 Глутарал 409
 Глюкокортикоиды 281
 взаимодействия лекарственных 288
 действия нежелательные 286
 механизм действия 283
 особенности клинические 289
 применение в стоматологии 281
 противопоказания 289
 фармакокинетика 286
 Губка гемостатическая 340

Д

Далбаванцин 371
 Далтепарин натрия 323
 Дезинфектанты 403
 Дезинфекция 404
 Дезлоратадин 277
 Действие
 анксиолитическое 204
 вегетостабилизирующее 204
 гипнотическое 204
 местнораздражающее 165
 миорелаксантное 204
 на мембраны клеток физико-химическое 22
 на рецепторы специфические 20
 препаратов лекарственных нежелательное 73
 в полости рта 89
 в стоматологии 89
 выявление 84
 классификация 74
 при использовании местном 93
 реакция типа
 А 74
 В 76
 D 79
 С 78
 противосудорожное 204
 седативное 203
 снотворное 204
 Деквалиния хлорид 419

Дексаметазон 293
 Декстран 70, 520
 Депо-пенициллины 351
 Десфлуран 174
 Диазепам 210, 523
 Диклофенак 255
 Дилтиазем 502
 Динитрогена оксид 172
 Дипиридамол 333
 Дифенгидрамин 274
 Диффузия пассивная 27
 Дозирование средств лекарственных 26
 Допамин 510
 Дорипенем 362

Ж

Жидкости эндодонтические 425

З

Зависимость
 лекарственная 85
 эффекта от концентрации лекарства в плазме крови 45
 Затраты
 косвенные 140
 нематериальные 141
 прямые
 медицинские 140
 немедицинские 140

И

Ибупрофен 256
 Идиосинкразия 78
 Изосорбида динитрат 480
 Изофлуран 173
 Имипенем 361
 Иммунитет
 местный 296
 общий 297
 Иммуноглобулины 314
 Иммуномодуляторы 296
 Иммуностимуляторы 297
 Инфаркт миокарда 477

Инфекции
пародонтальные 379
после укусов 385
почек 387
путей мочевыделительных 387
Ипратропия бромид 516
Использование препаратов лекарственных рациональное 142
Испытания
доклинические 111
клинические 113
основы
методические 117
этические 116
юридические 115
Исследования
использования средств лекарственных 134
клинические 113
Источники информации доказательной вторичные 129
Итраконазол 391

Й

Йода соединения органические 415

К

Калия перманганат 411
Кальций 463
Кальция
глюконат 467
карбонат 467
цитрат 468
Канамицин 377
Каптоприл 494
Карбапенемы 360
Карбоксипенициллины 354
Карбункул 381
Кетамин 175
Кетоназол 391
Кеторолак 257
Кислота 425
аминокапроновая 339
ацетилсалициловая 253
борная 425

транексамовая 339
янтарная 409
Кларитромицин 365
Клемастин 275
Клиренс 42
Клонидин 492
Клотримазол 390
Кодеин 224
Комитет формулярный 149
Концентрация
равновесная 37
Ко-тримоксазол 369
Красители 423
Криз
гипертензивный 481
гипертонический 481
Кумуляция 24

Л

Лаки фторидсодержащие 473
Ламивудин + зидовудин 399
Левобупивакаин 195
Левофлоксацин 374
Левоцетиризин 277
Лекарства при вскармливании молоком грудным 56
Лидокаин 193
Лимфаденит 382
Линкозамиды 366
Липопептиды 371
Лопинавир + ритонавир 398
Лоразепам 210
Лоратадин 276
Лорноксикам 256

М

Макролиды 364
Медазепам 211
Медиастинит 383
Менадиона натрия бисульфит 339
Менингит 383
Мепивакаин 194
Меропенем 321, 361
Метаболизм 37, 100
Метамизол натрия 234

Метилпреднизолон 292
 Метопролол 497
 Метронидазол 367
 Мидазолам 210
 Миконазол 390
 Морфин 222

Н

Надропарин кальция 323
 Налоксон 225
 Наркоз 155
 Натамицин 389
 Натрия
 гипохлорит 413
 тетраборат 425
 фторид 472
 Недостаточность левожелудочковая
 острая 509
 Неомицин 377
 Нефротоксичность 164
 Ниморазол 368
 Нистатин 389
 Нитроглицерин 479, 484
 Нитроимидазолы 367
 Нифедипин 493
 Норфлоксацин 374
 Норэпинефрин 511

О

Обморок 521
 Обострение болезни легких хронической обструктивной 386
 Объем распределения 37
 Оксазепам 211
 Оксазолидиноны 371
 Оксациллин 352
 Опиаты 215
 Опиоиды 215
 биодоступность 218
 метаболизм 219
 при беременности 222
 при лактации 222
 противопоказания 221
 распределение 219
 связь с белками плазмы 218

элиминация 219
 Орнидазол 368
 Отит острый средний 386
 Оценка лекарственных средств
 доклиническая 111
 клиническая 111
 Очистка предстерилизационная 404

П

Парнапарин натрия 324
 Пенициллины 349
 антистафилококковые 352
 ингибиторозащищенные 354
 природные 350
 Пентазоцин 225
 Пептиды иммунорегуляторные 304
 Периодонтит 379
 Период полуэлиминации 43
 Пефлоксацин 374
 Пиноцитоз 28
 Пиперациллин + тазобактам 355
 Плацебо 117
 Пневмония у взрослых внебольничная 387
 Повидон-йод 415
 Поиск результатов исследований
 клинических 123
 Поливитамины 458
 Полигексаметиленгуанидина хлорид 421
 Полиены 389
 Поликрезулен 423
 Преднизолон 292, 518
 Препараты
 антибактериальные 343
 антигеморрагические 317
 антигистаминные 261
 взаимодействия
 лекарственные 271
 пищевые 272
 классификация 261
 механизм действия 263
 неседативные 267
 поколения
 второго 267
 первого 265

применение в стоматологии 261
противопоказания 272
седативные 265
фармакокинетика 268
эффекты терапевтические 264
явления нежелательные 270
антимикробные 343
 особенности общие 343
 реакции нежелательные 348
 фармакодинамика 346
 фармакокинетика 347
антиретровирусные 398
антитромбоцитарные 330
антицитокиновые 309
влияющие
 на гемостаз 317
 на иммунитет 296
галеновые 16
галогеносодержащие 412
йода элементарного 414
кальция 463
кислород-содержащие 409
купирования состояний неотлож-
ных 477
лекарственные 16
 генерические 17
 оригинальные 17 43
нестероидные противовоспалитель-
ные 237
 действия нежелательные 246
 механизм действия 239
 при беременности 251
 при лактации 252
 применение в стоматологии 237
 у детей 252
 эффекты терапевтические 241
поливитаминные 458
происхождения эндогенного 304
против вируса гриппа активные 395
противовирусные 343, 392
 при COVID-19 400
противогерпетические 393
противогрибковые 343
 классификация 388
противоцитомегаловирусные 393

со спектром активности расширен-
ным 396
фенол-содержащие 422
фтора 468
Припадок эпилептический 522
Приступ астмы бронхиальной 512
Производные
 бензодиазепина 202
 пенициллина пролонгированные 351
Прокаин 193
Прокаинамид 506
Пропafenон 504
Прополис 302
Пропранолол 495
Протамина сульфат 340
Пульпит 379
Пути введения лекарств 29

Р

Рандомизация 118
Распределение в организме 35
Растворы
 декстрозы 524
 фторид-содержащие 473
Реакция
 псевдоаллергическая 78
 фармакогенетически обусловлен-
ная 78
Рециркуляция печеночная 42
Рибавирин 396
Ропивакаин 195

С

Сальбутамол 515
Связь с белками крови 34
Севофлуран 174
Секнидазол 368
Сенсибилизация 24
Сепсис 383
Серебра нитрат 424
Сила действия средства лекарствен-
ного 45
Синдром
 бронхоспастический 165
 диспептический 165
 отмены 25

Синергизм 96
 Синкопе 521
 Синусит одонтогенный верхнечелюстной острый 381
 Система формулярная 149
 Соединения
 йода 413
 хлора 412
 четвертичные аммониевые 417
 Сок каланхоэ 303
 Соли металлов 424
 Спирамицин 366
 Спирты 416
 Список формулярный 150
 Справочник формулярный 150
 Средства
 антисептические 404
 дезинфицирующие 404
 для анестезии
 местной 179
 общей 155
 лекарственные 16
 изменения при применении длительном 24
 классификация 17
 комбинированные 16
 механизмы действия 20
 стандартные 17
 нестероидные противовоспалительные 237
 психотропные 199
 седативные 200
 фармакологические 16
 Стандартизация антисептиков 405
 Стенокардия 477
 Стерилизация 404
 Стоматит некротический 381
 Стрептомицин 376
 Сульфадиазин серебра 424
 Сульфаниламиды 368

Т

Тейкопланин 370
 Телаванцин 370
 Тело стекловидное 303
 Терапия лекарственная

 пациентов пожилых 62
 у детей 61
 Тербинафин 392
 Тетракаин 193
 Тетрациклины 362
 Тикарциллин 355
 Тинидазол 368
 Тиопентал натрия 166, 174
 Толерантность 25
 Тонзиллофарингит острый 386
 Тофизопам 211
 Трамадол 224
 Транквилизаторы 201
 Транспорт
 активный 28
 конвекционный 28
 облегченный 28
 Триамцинолон 292
 Триклозан 423
 Тримекаин 194
 Тримеперидин 223
 Трифосаденин 499
 Тромбоз синуса кавернозного 383
 Тромбофлебит вен лицевых 383

У

Угнетение центра
 вазомоторного 165
 дыхательного 165
 Умифеновир 397
 Урапидил 490
 Уреидопенициллины 354

Ф

Фаза
 абсорбции 98
 распределения 99
 Фармакогенетика 67
 Фармакодинамика 20
 Фармакокинетика 27
 Фармакология клиническая 15
 влияние
 алкоголя 66
 возраста 61
 заболеваний хронических 66

курения 66
общая 18
особенности у беременных 52
частная 18
Фармакопея государственная 17
Фармакотерапия, основанная на доказательствах 119
Фармакоэкономика 137
перспектива анализа 141
планирование исследований 140
Фармакоэпидемиология 131
исследования
аналитические 132
описательные 131
Фексофенадин 278
Фенилэфрин 522
Феноксиметилпенициллин 351
Фенотерол 516
Фентанил 223
Фильтрация 28
Фитоменадион 339
Флегмоны 380
Флуконазол 391
Флумазенил 212
Фондапаринукс натрия 324
Форма лекарственная 16
Формальдегид 408
Формуляр лекарственный 149
Фторид 468
Фторхинолоны 373
Фуросемид 489
Фурункул 381

Х

Хинолоны 372
Хлорамин 413
Хлорамфеникол 377
Хлоргексидин 420
Хлордиазепоксид 211
Хлоропирамин 275
Холина салицилат 258

Ц

Целекоксиб 258
Целлюлит буккальный 380

Цетилпиридиния хлорид 418
Цетиризин 276
Цефазолин 357
Цефалексин 357
Цефалоспорины
ингибиторозащищенные 360
поколения
второго 358
первого 357
пятого 360
третьего 358
четвертого 360
Цефдиторен 359
Цефоперазон 359
Цефотаксим 358
Цефтазидим 359
Цефтриаксон 359
Цефуроксим 358
Цинка
оксид 424
сульфат 424
Циркуляция энтерогепатическая 42
Цитокины 305

Э

Эквивалентность
биологическая 44
терапевтическая 44
фармацевтическая 44
Элиминация пресистемная 33
Эналаприлат 488
Эноксапарин натрия 323
Энфлуран 173
Эпинефрин 519
Эритромицин 365
Эртапенем 362
Эсмолол 505
Этамзилат 340
Этанол 417
Этапы рациональной фармакотерапии 142
выбор
группы препаратов 143
средства лекарственного конкретного 143
выписывание рецепта 146

информирование пациента 146
 наблюдение за лечением 146
 определение цели лечения 142
 формулировка диагноза 142
 Эффект

кардиодепрессивный 206
 седативный 206
 Эффективность средства лекарствен-
 ного 45
 Эхинокандины 392

X

И

ГДЕ И КАК КУПИТЬ КНИГИ

115035, Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12

Отдел оптовых продаж (вузы + опт)

Тел.: (495) 921-39-07
(доб. 109, 112, 192, 143, 152);
моб.: (916) 876-90-59;
e-mail: opt@geotar.ru,
iragor@geotar.ru, sa@geotar.ru

Отдел продаж медицинским училищам и колледжам

Тел./факс: (495) 228-09-74, 921-39-07
(доб. 138, 207, 252);
моб.: (926) 817-51-50, (985) 339-53-01;
e-mail: sales2@geotar.ru,
zhernova@geotar.ru

Отдел розничных продаж и выставок

Тел./факс: (495) 921-39-07
(доб. 255, 280); моб.: (926) 168-42-16;
e-mail: bobyleva@medknigaservis.ru,
gnezdilov@medknigaservis.ru

Интернет-магазин «Медкнигасервис»

Тел.: 8 (800) 555-99-92;
www.medknigaservis.ru;
e-mail: bookpost@medknigaservis.ru;
доставка по всей России

Фирменные магазины (Москва)



М. «ФРУНЗЕНСКАЯ»,
Комсомольский пр-т, д. 28, подъезд 3
(здание Московского дворца
молодежи, вход в магазин со стороны
Комсомольского проспекта).
Ежедневно с 9 до 20 ч.
Тел.: (499) 685-12-47;
моб.: (916) 877-06-84



М. «НОВОКУЗНЕЦКАЯ»,
«ТРЕТЬЯКОВСКАЯ»
ул. Садовническая, д. 13, стр. 11.
Ежедневно с 9 до 20 ч.
Тел.: (495) 921-39-07
(доб. 602, 603)



М. «САВЕЛОВСКАЯ»,
ул. Сущёвский Вал, д. 9, стр. 1
(вход справа от Мебельного центра).
Ежедневно с 9 до 20 ч.
Тел.: (495) 921-39-07 (доб. 729);
моб.: (985) 387-14-57

Москва

Дом книги «Молодая гвардия»:
ул. Б. Полянка, 28, стр. 1;
тел.: (495) 780-33-70,
238-50-01

Торговый дом «Библио-Глобус»:
ул. Мясницкая, 6/3, стр. 1;
тел.: (495) 781-19-00;
факс: (495) 628-87-58

Смоленск

СГМУ, магазин «Пульс»:
ул. Крупской, 28;
тел.: (4812) 31-09-25

Рязань

Супермаркет «Книги»:
Московское ш., 5А, ТД
«БАРС-1»;
тел.: (4912) 93-29-54

Воронеж

ИП Собацкий Б.Н.,
«Медицинская книга»:
ул. Кольцовская, 6;
тел.: (4732) 40-59-56

Краснодар

ИП Горбанев К.А.
(«Медицинская книга»):
ул. Седина, 6/1;
тел.: (908) 671-63-91

ИП Белик Е.Н.: ул. Седина, 4;
тел.: (918) 330-08-73

Ставрополь

«Мир Знаний»:
ул. Лермонтова, 191, корп. 43;
тел.: (8652) 24-28-77;
e-mail: mz@kavkazinterpress.ru

Ессентуки

«РОССЫ»:
ул. Октябрьская, 424;
тел.: (8793) 46-93-09

Санкт-Петербург

«Санкт-Петербургский дом книги»:
Невский пр-т, 28;
тел.: (812) 318-49-15, 312-01-84

ИП Кузьменок И.В. (медицинская и ветеринарная литература):
ДК им. Крупской, 2-й этаж,
место № 54, 80; тел.: (962) 708-77-64
(место № 54), (911) 24-22-54
(место № 80);
<http://krupaspb.ru/uchastniki/>;
e-mail: personal/medkniga.htm

Магазин «Медицинская литература»:
ул. Боткинская, 3,
ТК «ТуКан». 2-й этаж;
тел.: (812) 642-24-67,
e-mail: Medbook-spb@bk.ru,
Medbook.shop

**Саратов**

«Стержень»: ул. Валовая, 92;
тел.: (8452) 23-46-44;
факс: (8452) 23-56-99

Астрахань

«Медицинская книга»:
ул. Бакинская, 121 / ул. Кирова, 51
(около Медицинского университета);
тел.: (8512) 60-87-06,
(917) 170-25-22;
факс: (8512) 25-87-06

**Книги Издательской группы «ГЭОТАР-Медиа»
вы можете приобрести у следующих
региональных представителей:**

Архангельск
«АВФ-книга»:
ул. Ленина, 3;
тел.: (8182) 65-38-79

Иваново
«Новая мысль»:
пр-т Ленина, 5;
тел.: (4932) 41-64-16

Нижний Новгород
«Дом книги»:
ул. Советская, 14;
тел.: (831) 246-22-92,
246-22-73, 277-52-07;
e-mail: kniga@kis.ru

Казань
Магазин «Медкнига»:
ул. Бутлерова, д. 35/15.
Тел.: (843) 238-82-39,
(962) 557-83-37;
ул. Бутлерова, д. 36, КГМА,
Тел.: (952) 038-11-12

Пермь
Книжный магазин «Пермкнига»:
ул. Лодыгина, 6;
тел.: (342) 278-33-23,
242-84-90, 242-72-74

Ижевск
Магазин «Медицинская
литература» (ИП Тюлькин А.В.):
ул. Лихвинцева, 46
(ТЦ «Виктория»);
тел.: (912) 850-71-72,
(950) 165-32-15;
e-mail: alextyulkin@yandex.ru;
www.doctorbooks.ru

Екатеринбург
Магазин «Медицинская книга»:
ул. Волгоградская, 184;
тел./факс: (343) 338-77-25;
<http://www.mmmbook.ru/>;
торговый представитель: г. Тюмень,
ул. Одесская, 59. Магазин «Милан»,
отдел «Медкнига»

Новосибирск

Челябинск
ЧП Луговых А.Ю.,
Южно-Уральский ГМУ
(главный корпус, 1-й этаж):
ул. Воровского, 64;
тел.: (351) 775-77-47,
(912) 895-26-36

Новосибирск
«Книги Сибири»:
ул. Часовая, 6/2;
тел.: (383) 335-61-63

Иркутск
Магазин «Медкнига»:
ул. К. Либкнехта, 157;
тел.: (3952) 20-06-68,
(914) 910-53-48

Хабаровск
«Деловая книга»:
ул. Промышленная, 20Д/1;
тел.: (4212) 45-06-65,
46-95-31, 45-06-64

Хабаровск

Иркутск

Фирменные магазины «Медкнига» (Республика Татарстан)

г. Казань, ул. Бутлерова, д. 35/15. Тел.: +7 (843) 238-82-39, +7 (962) 557-83-3;
e-mail: gafurovan@mail.ru, kazanmedkniga@mail.ru

Время работы: ежедневно с 8.00 до 19.00.

г. Казань, ул. Бутлерова, 36, КГМА, 1-й этаж. Тел.: +7 (952) 038-11-12
Время работы: Пн.-пт. с 9.00 до 16.30

Фирменный магазин «Медкнига» (Краснодарский край)

г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 6/1. Тел.: +7 (908) 671-63-91

Время работы: понедельник – суббота с 08.00 до 18.00

**РЕАЛИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ В СНГ
(ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВА ИЗДАТЕЛЬСТВА,
ФИЛИАЛЫ, ДИЛЕРЫ, МАГАЗИНЫ)**

**Представительство Издательской группы
«ГЭОТАР-КазМедиа»
ТОО «ГЭОТАР-КазМедиа»**

Республика Казахстан,
010000, г. Нур-Султан, ул. Бейбитшилик, 54, кв. 3. Тел.: (7172) 39-82-62;
e-mail: yuliya_borisenko@list.ru

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» в Украине

Винница. Интернет-магазин «Медкнига»,
ул. Блока, 14/2.

Тел.: +38 (068) 834-73-89,

+38 (095) 337-12-25,

+38 (063) 351-03-02,

+38 (043) 266-05-10;

www.medkniga.com.ua;

e-mail: info@medkniga.com.ua;

Viber & WhatsApp:

+38 (063) 521-03-02;

Skype: medkniga_max@outlook.com

Киев. Интернет-магазин «Librabook»
(доставка курьером по Киеву, почтой

по Украине). Тел.: +38 (044) 383-20-95,

+38 (093) 204-33-66, +38 (094) 927-90-95;

www.librabook.com.ua; ICQ: 570-251-870;

e-mail: info@librabook.com.ua;

Киев. «ПрофКнига».

Тел.: +38 (067) 443-93-97,

+38 (050) 443-93-99;

https://profbook.com.ua;

e-mail: profkniga@ukr.net

**Дилер Издательской группы «ГЭОТАР-Медиа»
в Республике Беларусь ЧПТУП «Дар-Ника»**

Республика Беларусь, 247760, г. Мозырь, ул. Ленинская, 9/10.

Тел.: (37529) 662-46-51, (37529) 730-13-66

**Дилер Издательской группы «ГЭОТАР-Медиа»
в Республике Беларусь ООО «Лебенскрафт»**

Республика Беларусь, 210024, г. Витебск, пр-т Победы, 7/1, комн. 112.

Тел.: (37529) 718-41-51

ПРИГЛАШЕНИЕ К СОТРУДНИЧЕСТВУ

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» приглашает к сотрудничеству авторов и редакторов медицинской литературы.

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПЕЦИАЛИЗИРУЕТСЯ НА ВЫПУСКЕ учебной литературы для вузов и колледжей, атласов, руководств для врачей, переводных изданий.

По вопросам издания рукописей обращайтесь в отдел по работе с авторами
Тел. 8 (495) 921-39-07.

Учебное издание

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Под редакцией
Аркадия Львовича **Вёрткина**,
Романа Сергеевича **Козлова**,
Сергея Николаевича **Козлова**

2-е издание, переработанное и дополненное

Главный редактор *О.В. Агафонова*
Зав. редакцией *А.В. Андреева*
Менеджер проекта *Т.Е. Якобсон*
Выпускающий редактор *Д.Ж. Гиззиева*
Корректоры *Н.В. Рыжакова, Е.В. Маурина*
Компьютерная верстка *В.Г. Верховзин*
Дизайн обложки *Т.В. Делицина*
Технолог *Ю.В. Поворова*

Подписано в печать 29.11.2021. Формат 60×90 1/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Объем 34,0 усл. печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ №К-2573.

ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12.
Тел.: 8 (495) 921-39-07.

E-mail: info@geotar.ru; <http://www.geotar.ru>.

Отпечатано в АО «ИПК «Чувашия».
428019, г. Чебоксары, пр. И. Яковлева, д. 13.

ISBN 978-5-9704-6505-9



9 785970 465059 >





УЧЕБНИК

Учебник представляет собой совместную работу сотрудников ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России.

Издание состоит из двух разделов: первый посвящен общей клинической фармакологии, охватывающей основы фармакокинетики, фармакодинамики, рациональной фармакотерапии. В него также включены сведения о правилах проведения клинических испытаний и основы доказательной медицины. Во втором разделе рассмотрены вопросы частной клинической фармакологии в стоматологии, особенности применения лекарственных препаратов в стоматологической практике с учетом риска осложнений, нежелательных реакций, поражений полости рта.

Учебник предназначен студентам, ординаторам, аспирантам стоматологических факультетов медицинских вузов и может служить настольной книгой для врача-стоматолога при выборе лекарственной терапии в стоматологии.



ISBN 978-5-9704-6505-9



9 785970 465059 >



Фармакология

www.geotar.ru

www.medknigaservis.ru