

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

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



Минск БГМУ 2026

УДК 615.03(075.8)

ББК 52.81я73

К49

Авторы: И. С. Романова, С. А. Мацкевич, И. Н. Кожанова, О. Ф. Кардаш,  
А. А. Королева, Е. Н. Скепьян, Т. А. Чак, Г. Ю. Кардаш, Л. Н. Гавриленко

Рецензенты: д-р мед. наук., проф., зав. каф. общей и клинической фармакологии Гомельского государственного медицинского университета Е. И. Михайлова; каф. общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета

**Клиническая фармакология** : учебное пособие / И. С. Романова,  
К49 С. А. Мацкевич, И. Н. Кожанова [и др.]. – Минск : БГМУ, 2026. –  
226 с.

ISBN 978-985-21-2113-2.

Представлена классификация и клинико-фармакологическая характеристика основных групп лекарственных препаратов.

Предназначено для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности «Стоматология» по учебной дисциплине «Клиническая фармакология», а также для интернов, клинических ординаторов, аспирантов и практикующих врачей.

УДК 615.03(075.8)

ББК 52.81я73

ISBN 978-985-21-2113-2

© УО «Белорусский государственный  
медицинский университет», 2026

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБП — антибактериальные препараты  
АД — артериальное давление  
АЛТ — аланинаминотрансфераза  
АСК — ацетилсалициловая кислота  
БЛРС — бета-лактамазы расширенного спектра  
ВГВ — вирус гепатита В  
ВГС — вирус гепатита С  
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека  
ВПГ — вирус простого герпеса  
ВПС — врожденный порок сердца  
ГК — глюкокортикоиды  
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер  
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота  
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт  
ИФН — интерферон  
КПК — концентрат протромбинового комплекса  
КВ — красная волчанка  
ЛС — лекарственные средства  
МА — местные анестетики  
МНО — международное нормализованное отношение  
МПК — минимальная подавляющая концентрация  
НА — нуклеозиды/нуклеотиды  
НМГ — низкомолекулярный гепарин  
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты  
НФГ — нефракционированный гепарин  
ОЦК — объем циркулирующей крови  
ПЗНК — потенциалзависимые натриевые каналы  
ПСБ — пенициллин-связывающие белки  
ПГ — простагландины  
РКИ — рандомизированное контролируемое исследование

РНК — рибонуклеиновая кислота  
СКФ — скорость клубочковой фильтрации  
СМЖ — спинномозговая жидкость  
ЧСС — частота сердечных сокращений  
ФНО — фактор некроза опухоли  
ФНС — фибриннеспецифические активаторы плазминогена  
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат  
ЦМВ — цитомегаловирусная инфекция  
ЦНС — центральная нервная система  
ЦОГ — циклооксигеназа  
ЭКГ — электрокардиография  
AUC — площадь под фармакокинетической кривой  
GCP — Good Clinical Practice  
MRSA — метициллинрезистентный золотистый стафилококк  
 $T_{1/2}$  — период полувыведения

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Клиническая фармакология — это наука, изучающая все аспекты взаимодействий между лекарствами и человеком. Она носит мультидисциплинарный характер и тесно связана со многими областями медицины и биологии.

Учебное пособие составлено в соответствии с программой по клинической фармакологии для студентов стоматологического факультета учреждений высшего медицинского образования. Издание предназначено для помощи студентам в изучении основ клинической фармакологии при подготовке к практическим занятиям, а также систематизации знаний и навыков по рациональному назначению лекарственных средств пациентам.

Учебное пособие состоит из двух разделов. В первом разделе представлены общие вопросы клинической фармакологии, во втором — описаны вопросы частной клинической фармакологии.

## ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

**Цель и задачи учебной дисциплины «Клиническая фармакология».**

**Этапы развития. Взаимосвязь с другими учебными дисциплинами.**

**Основы доказательной медицины**

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), **клиническая фармакология** — наука, занимающаяся изучением лекарственных средств (ЛС) в применении к человеку. Ее цель — оптимизация лекарственного лечения, обеспечение его максимальной эффективности и безопасности.

Теоретические подходы клинической фармакологии формировались на протяжении веков при наблюдении за воздействием на людей растительных ЛС и первых препаратов химического синтеза. Во многих случаях это был метод проб и ошибок. В начале 1900-х гг. научные достижения позволили ученым объединить изучение физиологических явлений с лечебными эффектами препаратов. Настоящим прорывом было использование подходов клинической фармакологии при открытии инсулина. В 1922 г. именно экспериментальное введение нового лекарства пациенту позволило продемонстрировать его ошеломляющий терапевтический эффект.

В 30–40-х гг. прошлого века был выявлен целый ряд новых факторов, существенно влияющих на эффективность лечения.

В 1970 г. ВОЗ собрала группу экспертов в области Клинической фармакологии и терапии для того, чтобы дать определение дисциплине «Клиническая фармакология» и обозначить, как она может помочь улучшить применение лекарств при оказании медицинской помощи. Был опубликован доклад ВОЗ, в котором были определены задачи клинической фармакологии: «Улучшать здоровье больных путем повышения безопасности и эффективности использования лекарственных препаратов». Накопленный объем знаний позволил ВОЗ в 1971 г. издать рекомендательное письмо о повсеместном введении клинической фармакологии как самостоятельной дисциплины с развитием двух ее основных направлений: клинической фармакокинетики и клинической фармакодинамики.

Основные функции клинической фармакологии включили: повышение качества лечения больных путем разработки методов эффективного и более безвредного применения лекарств, накопление информации об эффективности и безопасности лекарств посредством научных исследований и клинических испытаний, передача накопленных знаний путем организации додипломного и последипломного обучения и распространения знаний, организационные вопросы — создание специальных лабораторий (фармакогенетики, фармакокинетики и др.), центров фармаконадзора, лекарственных формуляров.

В современной клинической фармакологии различают следующие направления: фармакокинетику, фармакодинамику, фармакогенетику, педиатрическую и гериатрическую клиническую фармакологию, хронофармакологию, фармакоэпидемиологию, фармакоэкономику, фармаконадзор, клинические исследования.

**Клиническая фармакокинетика** рассматривает всасывание, распределение, метаболизм и экскрецию ЛС (реакцию организма человека на введение ЛС). Молекулярная фармакокинетика изучает внутриклеточное распределение ЛС и их взаимодействие с клеточной стенкой и субклеточными структурами.

**Клиническая фармакодинамика** изучает биохимические, физиологические и молекулярные эффекты лекарственных средств на организм, в том числе связывание с рецептором (включая его чувствительность), пострецепторные эффекты и химические взаимодействия.

**Педиатрическая и гериатрическая клиническая фармакология** изучает особенности действия ЛС на моделях и пациентах детского и пожилого возраста.

**Фармакогенетика** исследует роль генетических факторов в формировании ответа организма человека на введение ЛС.

**Фармакоэкономика** оценивает результаты использования и стоимость фармацевтической продукции для принятия решения о последующем практическом применении ЛС и определения политики ценообразования.

**Фармакоэпидемиология** рассматривает применение ЛС и их эффекты на уровне популяций или больших групп людей для обеспечения рационального назначения наиболее эффективных и безопасных ЛС.

**Хронофармакология** изучает изменчивость фармакодинамических и фармакокинетических показателей ЛС в зависимости от временных факторов его введения (периода суток, месяца, сезона года), а также оценивает влияние лекарственных препаратов на биологические ритмы.

**Фармаконадзор** — вид научной и практической деятельности, направленный на выявление, оценку, понимание и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов, на защиту здоровья пациентов и населения.

Преподавание клинической фармакологии в Республике Беларусь началось в Минском государственном медицинском институте в 1973 г., когда было организовано чтение цикла избранных лекций для клинических ординаторов. В 1983 г. было организовано преподавание студентам клинической фармакологии по типовой программе.

В 1984 г. был создан отдельный курс клинической фармакологии, который разместили на базе 4-й городской клинической больницы г. Минска.

Возглавил курс М. К. Кевра. В 1993 г. в Минском государственном медицинском институте была открыта кафедра клинической фармакологии.

Специалисты в области клинической фармакологии участвуют в разработке национальных клинических протоколов диагностики и лечения, рекомендаций по фармакотерапии, инструкций на методы лечения, в планировании и проведении клинических исследований ЛС, в системе национального фармаконадзора, экспертной оценке качества фармакотерапии, работают в качестве сотрудников и экспертов в государственных структурах, регулирующих обращение ЛС. В настоящее время клиническая фармакология имеет возможность изучать не только клинические, но и экономические и даже социальные результаты использования лекарственных препаратов на индивидуальном и популяционном уровнях. В итоге полученные данные используют при создании рекомендаций и руководств, опираясь на которые, практические врачи проводят выбор ЛС.

Основной *задачей* изучения клинической фармакологии является приобретение студентами знаний клинической фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, лекарственных взаимодействий и нежелательных реакций ЛС. Студенты должны овладевать методами самостоятельного поиска учебно-информационных ресурсов, позволяющих решать задачи:

- выбора наиболее эффективных и безопасных ЛС для индивидуального лечения пациентов;
- выбора оптимальных режимов дозирования ЛС;
- составления клинически обоснованных комбинаций ЛС, которые могут быть использованы в конкретных клинических ситуациях;
- прогнозирования, выявления на ранних этапах развития, коррекции и профилактики нежелательных реакций ЛС.

**Основы доказательной медицины.** Предложенная в начале 1990-х гг. концепция доказательной медицины (evidence-based medicine, дословно — медицина, основанная на доказательствах) подразумевает добросовестное, точное и осмысленное использование лучших результатов клинических исследований для выбора метода лечения конкретного пациента.

Появление данной концепции стало возможным благодаря развитию клинической эпидемиологии (системы эпидемиологических методов, используемых для обоснования медицинских вмешательств в профилактику, диагностику, лечение) и информационных технологий, которые дали возможность основывать клиническую практику на количественном и качественном анализе мировых научных данных, а не только на интуиции, клиническом опыте и традициях отдельных научных школ.

По мере того, как клиническая практика становится более интенсивной, количество предлагаемых методов диагностики, профилактики, реабилитации и лечения, а также объем медицинских публикаций растут, специалисты

системы здравоохранения все больше нуждаются в инструментари и навыках критической оценки предлагаемой информации. Таким инструментом является доказательная медицина, включающая навык формулировки задачи (вопроса, который нуждается в ответе), выявления наилучшего способа решения задачи (выбор дизайна исследования, критериев отбора литературных источников), умения критически оценить данные на предмет достоверности и полезности (клинической применимости), позволяющая определить возможность внедрения результатов оценки или исследования в клиническую практику.

Доказательная медицина является незаменимым инструментом как для исследователя (постановка клинической/научной задачи, определение оптимальной популяции испытуемых, выбор адекватного дизайна исследования и методов статистической обработки, формулировка выводов в соответствии с клинической задачей), так и для врача-специалиста (постановка четкого вопроса, чтение нужных статей в нужное время с адекватным изменением клинической практики).

С течением времени доказательная медицина как концепция обзавелась значительным методологическим аппаратом, включающим как теорию клинических исследований, так и теоретические и практические методы математической обработки результатов клинических исследований, интерпретации результатов и разработки клинических руководств, основанных на так называемых «доказательных» данных в противовес «мнению экспертов».

Клинические руководства (рекомендации) (Clinical Guidelines) — систематически разрабатываемые положения, которые помогают принимать правильные решения относительно врачебной тактики при определенных клинических обстоятельствах. Основная цель рекомендаций — повысить качество лечения пациентов.

Методология разработки клинических руководств описана в 2002 г. ВОЗ. Было заявлено главное свойство этих документов высокого методологического качества — связь между каждым утверждением и научными фактами. Каждой рекомендации присвоен определенный уровень доказательности, чтобы можно было отличить более надежные от менее надежных утверждений. Важно понять, что уровень доказательности рекомендации не отражает ее ценность для практики, а лишь подчеркивает надежность лежащих в ее основе научных фактов, т. е. вероятность достижения желаемого результата в случае применения рекомендации.

Соответственно, была сформирована пирамида уровней доказательности для принятия клинического решения (рис. 1), а также соотношение уровней доказательности и градаций клинических рекомендаций (рис. 2) (G. H. Guyatt et al., 2008).



Рис. 1. Уровни доказательности



Рис. 2. Соотношение уровней доказательности и градаций рекомендаций

Согласно концепции доказательной медицины, наивысшим уровнем доказательности обладают систематические обзоры и мета-анализы.

Систематический обзор — это обобщение данных по одной частной, четко сформулированной проблеме с использованием систематических и точных методов поиска, отбора и критической оценки исследований, относящихся к теме обзора, а также дальнейшим анализом сведений, в него включенных.

Мета-анализ — статистический анализ количественных результатов нескольких исследований, посвященных одному и тому же вопросу (количественный систематический обзор).

Впервые предложил широко использовать мета-анализ как основу алгоритма поиска и обобщения результатов публикуемых клинических исследований английский врач-эпидемиолог Арчи Кокран (Archy Cochrane). Благодаря его работам в 1992 г. было организовано Кокрановское сотрудничество — международная некоммерческая организация, поставившая своей целью оказание помощи в принятии основанных на достоверной информации клинических решений путем разработки высококачественных систематических обзоров о пользе и риске медицинских вмешательств. Основным продуктом работы сотрудничества — Кокрановская библиотека, содержащая крупнейшую базу данных систематических обзоров.

Следовательно, концепция доказательной медицины — это разумное использование лучших современных исследований для принятия решений о стратегии лечения пациентов. Доказательная медицина требует от врача определенных навыков: знания английского языка, умения искать медицинскую литературу и работать с медицинскими базами данных, а также интерпретировать эпидемиологические и статистические результаты исследований. Это может помочь избежать серьезных ошибок во время лечения и повысить качество медицинской помощи.

Таким образом, клиническая фармакология — наука, которая изучает все грани взаимодействия между лекарствами и человеком, носит мультидисциплинарный характер и тесно связана со многими областями медицины. Главная цель врача клинического фармаколога — прямое или опосредованное улучшение качества лечения пациентов путем усовершенствования ЛС и стимулирования их более безопасного и эффективного использования на индивидуальном и популяционном уровнях.

**КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.  
ОРИГИНАЛЬНЫЕ, ВОСПРОИЗВЕДЕННЫЕ (ГЕНЕРИЧЕСКИЕ) И ГИБРИДНЫЕ  
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА. ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ  
ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ГОСУДАРСТВЕННАЯ РЕГИСТРАЦИЯ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Внедрению в практику новых ЛС предшествует длительный цикл клинических исследований, задача которых — доказать эффективность и безопасность нового препарата для человека, так как результаты доклинических исследований на лабораторных животных нельзя напрямую переносить в клиническую медицину.

Первые клинические исследования в современном понимании этого термина были проведены в начале 1930-х гг. (1931 г. — первое рандомизированное слепое исследование санокризина, 1933 г. — первое плацебо-контролируемое исследование у пациентов со стенокардией). В настоящее время во всем мире проведено несколько сотен тысяч клинических исследований (по 30 000–40 000 в год). Появлению каждого нового ЛС предшествует в среднем 80 различных испытаний с участием более 5000 пациентов. Это существенно удлиняет период разработки новых ЛС (в среднем 14,9 года) и требует значительных финансовых затрат. Однако именно клинические испытания предоставляют базовые данные о безопасности и эффективности нового препарата.

Согласно Международному руководству по качественной клинической практике (Международный стандарт проведения клинических исследований — ICH/GCP), под *клиническим исследованием/испытанием* понимают «изучение безопасности и/или эффективности исследуемого препарата у человека, направленное на выявление или подтверждение клинических, желательных фармакодинамических свойств исследуемого ЛС и/или проводимое с целью выявления его побочных эффектов и/или с целью изучения его всасывания, распределения, биотрансформации и выведения».

Закон Республики Беларусь «Об обращении лекарственных средств» определяет **клиническое исследование (испытание) лекарственного препарата** как изучение диагностических, лечебных, профилактических, фармакологических свойств ЛС в процессе его медицинского применения субъектом исследования, в том числе процессов всасывания, распределения, метаболизма и выведения, путем применения научных методов оценки в целях получения доказательств безопасности и эффективности ЛС, данных о нежелательных реакциях организма человека на медицинское применение ЛС и об эффекте его взаимодействия с другими лекарственными препаратами и/или пищевыми продуктами.

*Цель клинического исследования (испытания)* — получение достоверных данных об эффективности и безопасности ЛС, не подвергая при этом па-

циентов (субъектов исследования) необоснованному риску. Более конкретно исследование может ставить своей целью изучение фармакологического действия ЛС на человека, установление терапевтической (лечебной) эффективности или подтверждение эффективности в сравнении с другими ЛС, а также определение терапевтического применения — той ниши, которую может занимать данное ЛС в современной фармакотерапии. Кроме того, исследование может быть этапом подготовки ЛС к регистрации, способствовать продвижению на рынок уже зарегистрированного ЛС или быть инструментом решения научных проблем.

До появления единых стандартов клинических исследований пациенты, получавшие новые ЛС, часто подвергались серьезному риску, связанному с приемом недостаточно эффективных и опасных ЛС. Например, в начале XX в. в ряде стран героин использовали в качестве средства для лечения кашля; в 1937 г. в США несколько десятков детей погибли после приема сиропа парацетамола, в состав которого входил токсичный этиленгликоль; а в 1960-х гг. в Германии и Великобритании у женщин, принимавших во время беременности талидомид, родилось около 10 000 детей с серьезными аномалиями развития конечностей. Неверное планирование исследований, ошибки в анализе результатов и откровенные фальсификации стали причиной ряда других гуманитарных катастроф, что поставило вопрос о законодательной защите интересов пациентов, принимающих участие в исследованиях, и потенциальных потребителей ЛС.

Сегодня потенциальный риск назначения новых ЛС существенно ниже, так как государственные органы, дающие свое одобрение на их использование, имеют возможность оценить результаты применения нового препарата у тысяч больных в ходе клинических исследований, выполненных по единому стандарту.

В настоящее время все клинические исследования проводят по единому международному стандарту, получившему название GCP (*Good Clinical Practice — качественная (надлежащая) клиническая практика*), который был разработан Администрацией по контролю над лекарственными средствами и пищевой продукцией правительства США, ВОЗ и Евросоюзом в 1980–1990-х гг. В Республике Беларусь клинические исследования (испытания) лекарственных препаратов проводятся на субъектах исследования в государственных организациях здравоохранения в порядке и на условиях, устанавливаемых Министерством здравоохранения, в соответствии с требованиями Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза и программой (протоколом) клинических исследований (испытаний) лекарственных препаратов, одобряемой независимым этическим комитетом и утверждаемой Министерством здравоохранения. Стандарт GCP — это стандарт планирования, проведения, выполнения, мониторинга, аудита и документального оформ-

ления клинических испытаний, а также обработки и представления их результатов; стандарт, который служит для общества гарантией достоверности и точности полученных данных, представления их результатов, а также защиты прав, здоровья и анонимности испытуемых.

В стандарте GCP учтены этические требования к проведению научных исследований с участием человека, сформулированные Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, принятой 18-й Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации в 1964 г., с учетом пересмотра 64-й Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации в 2013 г. «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей». В частности, участие в клинических исследованиях может быть только добровольным. Каждый участник клинического испытания подписывает информированное добровольное согласие и получает точную и подробную информацию о возможном риске для своего здоровья. Кроме того, испытуемый может прекратить свое участие в исследовании в любой момент без объяснения причин. Вопросы оплаты участникам обычно регламентируются национальным законодательством.

**Фазы клинического исследования ЛС.** Клинические исследования условно разделяют на четыре периода, или фазы.

*I фазу клинических исследований*, как правило, проводят на ограниченном круге здоровых добровольцев. Цель этого этапа — получение сведений о переносимости, фармакокинетике и фармакодинамике нового ЛС, уточнение режима дозирования и получение данных по безопасности препарата.

Исследования I фазы позволяют:

- оценить переносимость и безопасность нового ЛС;
- в ряде случаев получить представление о его фармакокинетике (у здоровых людей, что естественно имеет ограниченное значение);
- определить основные фармакокинетические константы ( $C_{\max}$ ,  $Cl$ );
- сравнить фармакокинетику нового ЛС при использовании различных лекарственных форм, путей и способов назначения.

*Исследования II фазы* — первые исследования у больных. Объем этих исследований значительно больше, чем в I фазе, он может достигать 100–200 пациентов (иногда 600 и более). Во II фазе устанавливают эффективность и безопасность нового ЛС, а также диапазон доз для лечения больных. Эти исследования дают информацию в основном о фармакодинамике нового ЛС. Часто условиями проведения исследований II фазы считают сравнительный дизайн и включение контрольной группы (что не характерно для исследований I фазы). Иногда II фазу клинических испытаний разделяют на фазы IIА (оценка краткосрочной безопасности ЛС) и IIВ (определение терапевтического уровня дозирования при испытании на группе пациентов). Исследования II фазы обычно проводят у пациентов, набранных по жестким критериям,

направленным на формирование относительно однородной популяции, подлежащей тщательному наблюдению.

*Исследования III фазы* включают большее количество пациентов. Целью этой фазы является установить баланс между безопасностью и эффективностью и определить общую и относительную терапевтическую ценность ЛС в условиях, близких к реальному использованию, в том числе у пациентов с различной сопутствующей патологией. Результаты исследований III фазы становятся определяющими при принятии решения о регистрации нового ЛС. Такое решение может быть принято, если препарат:

- более эффективен, чем уже известные ЛС аналогичного действия;
- обладает клиническими эффектами, которые не свойственны существующим препаратам;
- имеет более выгодную лекарственную форму;
- более выгоден в фармакоэкономическом отношении или позволяет использовать более простые методы лечения;
- имеет преимущества при совместном применении с другими ЛС;
- имеет более простой способ применения.

*Исследования IV фазы* проводят после регистрации нового ЛС (постмаркетинговые исследования). Оцениваются аспекты безопасности ЛС и уточняется его место в фармакотерапии. Кроме того, исследования IV фазы позволяют ответить на некоторые вопросы, возникающие в ходе применения ЛС (оптимальная продолжительность лечения, преимущества и недостатки нового ЛС в сравнении с другими, в том числе более новыми ЛС, особенности назначения у пожилых, детей, отдаленные эффекты лечения, новые показания и т. д.). Иногда исследования IV фазы проводят спустя много лет после регистрации ЛС.

Клинические исследования всех фаз проводят в официально сертифицированных государственными органами контроля центрах (перечень определяется национальным законодательством), имеющих соответствующее научно-диагностическое оснащение и возможность оказания квалифицированной медицинской помощи пациентам с нежелательными лекарственными реакциями (далее — нежелательные реакции).

Представленная классификация фаз клинических исследований не означает линейность процесса. Новые исследования уже зарегистрированных и прошедших III фазу испытаний ЛС могут относиться даже к I или ко II–III фазам в случае применения ЛС по ранее не изученному показанию и/или у новых категорий пациентов (дети, женщины в период беременности). То есть параллельно могут проходить исследования одного ЛС, относящиеся к разным фазам.

Дизайн клинических исследований также не является жестко зафиксированным явлением и зависит от свойств ЛС, показаний к применению, целевой популяции пациентов, наличия альтернатив и многого другого. В ходе

проведения клинических исследований по уже утвержденному протоколу (программе) внесение изменений в дизайн обычно не допускается или требует тщательной аргументации и согласования с регулятором.

Основные характеристики дизайна клинического исследования включают следующие термины:

- дизайн исследования — общий план исследования, описание способа проведения исследования в зависимости от отбора и формирования групп субъектов исследования, маскирования данных;

- многоцентровое клиническое исследование — клиническое исследование, проводимое по единому протоколу более чем в 1 исследовательском центре и более чем 1 исследователем;

- исследование когортное — исследование, в котором определенная когорта пациентов прослеживается в течение некоторого периода времени;

- исследование контролируемое — исследование, в котором данные собираются от основной и контрольной групп;

- исследование контролируемое рандомизированное (РКИ) — эксперимент, в котором субъекты случайным образом распределяются (рандомизируются) в группы, обычно называемые группами (исследуемого) вмешательства и контроля, для того, чтобы им проводились либо не проводились экспериментальные профилактические или терапевтические вмешательства;

- рандомизация — процесс распределения субъектов исследования по группам лечения или контроля случайным образом, позволяющий свести к минимуму субъективность;

- плацебо — неактивное вещество, которое по внешнему виду, вкусу, запаху невозможно отличить от экспериментального средства;

- исследование проспективное — исследование, в котором группы формируются до сбора данных, исследование проводится в реальном времени по заранее разработанному плану;

- исследование ретроспективное — исследование, в котором группы формируются после сбора данных, сбор данных чаще всего осуществляется из медицинской документации;

- слепой метод (маскировка) — метод, при применении которого одной или нескольким участвующим в клиническом исследовании сторонам неизвестно, какое лечение назначено субъекту исследования. Простой слепой метод предусматривает неосведомленность о назначенном им виде лечения субъектов исследования, в то время как двойной слепой метод подразумевает неосведомленность субъектов исследования, исследователей, мониторов и в некоторых случаях лиц, выполняющих статистическую обработку данных.

Невзирая на наличие пирамиды доказательности о клинических исследованиях, не следует рассуждать в терминах «плохие/хорошие» или «лучшие/худшие». В каждом случае дизайн исследования должен соответствовать за-

даче исследования и гарантировать получение ответа на поставленные исследователем вопросы. Так, изучение безопасности препарата может не требовать планирования РКИ, позволяя ограничиться ретроспективным дизайном с анализом медицинской документации, а исследование биоэквивалентности не требует тысяч испытуемых для получения достоверных данных.

**Номенклатура лекарственных средств.** ЛС — средство, представляющее собой или содержащее вещество либо комбинацию веществ, вступающее в контакт с организмом человека, предназначенное для лечения, медицинской профилактики заболеваний человека либо восстановления, коррекции или изменения физиологических функций его организма посредством фармакологического, иммунологического либо метаболического воздействия или для диагностики заболеваний и состояний человека. Лекарственный препарат — ЛС в виде лекарственной формы.

*Для обозначения ЛС применяют три вида названий:*

- 1) полное химическое название вещества ЛС (фармацевтической субстанции);
- 2) международное непатентованное наименование (МНН), которое используется в национальных и международных фармакопеях;
- 3) торговое, или фирменное, название, которое является коммерческой собственностью фармацевтической фирмы.

ЛС могут быть оригинальными и воспроизведенными (генерическими).

*Оригинальный лекарственный препарат* (innovator pharmaceutical product) — лекарственный препарат с новым действующим веществом, который был первым зарегистрирован и размещен на мировом фармацевтическом рынке на основании регистрационного досье, содержащего результаты полных доклинических (неклинических) и клинических исследований, подтверждающих его качество, безопасность и эффективность.

*Воспроизведенный лекарственный препарат, генерик* — лекарственный препарат, имеющий такой же качественный и количественный состав действующих веществ (активных фармацевтических субстанций) и ту же лекарственную форму, что и референтный лекарственный препарат, биоэквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждается соответствующими исследованиями биодоступности.

*Гибридный лекарственный препарат* — лекарственный препарат, не подпадающий под определение воспроизведенного лекарственного препарата, а также препарат, биоэквивалентность которого невозможно подтвердить с помощью исследований биодоступности или действующее вещество (действующие вещества), показания к применению, дозировка, лекарственная форма или путь введения которого отличаются от таковых референтного лекарственного препарата, что требует представления результатов доклинических и (или) клинических исследований.

*Биологические лекарственные препараты* — лекарственные препараты, действующее вещество которых произведено или выделено из биологического источника и для характеристики свойств и контроля качества которых необходимо сочетание биологических и физико-химических методов анализа с оценкой производственного процесса и методов его контроля.

К биологическим лекарственным препаратам относятся иммунологические (иммунобиологические) лекарственные препараты, биотехнологические лекарственные препараты, лекарственные препараты, полученные из плазмы человека, препараты пробиотиков (эубиотиков), препараты бактериофагов, высокотехнологические лекарственные препараты, а также лекарственные препараты, содержащие следующие активные фармацевтические субстанции нерекombинантного происхождения, произведенные или выделенные из биологических источников (тканей, жидкостей и органов человека, сырья животного происхождения, микроорганизмов или продуктов их жизнедеятельности): хорионический гонадотропин человека, менотропин, урофоллитропин, стрептокиназу, стрептодорназу, урокиназу, апротинин, гиалуронидазу, протамин, ботулинические токсины, БЦЖ (бацилла Кальмета–Герена, вакцина против туберкулеза) для внутрипузырной инстилляции, гепарин, хондроитина сульфат, далтепарин, эноксапарин, надропарин, тинзапарин, ревиварин, парнапарин, цертопарин, данапароид натрия, панкреатин, аспарагиназу, анти-Т-лимфоцитарный иммуноглобулин для медицинского применения животного происхождения, поликлональный овечий антидигоксин, интерферон альфа человека, бычий инсулин, свиной инсулин, пелсин, трипсин, химотрипсин, глюкагон животного происхождения, лизаты бактерий, низкомолекулярные фракции крови телят, церебролизин, фосфолипиды животного происхождения, коллагеназу, дезоксирибонуклеазу животного происхождения, фибринолизин животного происхождения, компоненты клеток микроорганизмов.

*Биотехнологический лекарственный препарат* — лекарственный препарат, произведенный при помощи биотехнологических процессов и методов с использованием технологии рекомбинантной ДНК, контролируемой экспрессии генов, кодирующих выработку биологически активных белков, гибридных технологий, моноклональных антител или других биотехнологических процессов.

*Биоаналогичный лекарственный препарат, биоаналог, биоподобный лекарственный препарат, биосимилья* — биологический лекарственный препарат, который содержит версию действующего вещества зарегистрированного биологического оригинального (референтного) препарата и для которого продемонстрировано сходство (подобие) на основе сравнительных исследований с оригинальным (референтным) препаратом по показателям качества, биологической активности, эффективности и безопасности.

**Исследования биоэквивалентности.** Цель проведения исследований биоэквивалентности — доказать эквивалентность воспроизведенного (гибридного) лекарственного препарата референтному лекарственному препарату по качеству, чтобы экстраполировать результаты доклинических испытаний и клинических исследований, проведенных в отношении референтного лекарственного препарата, на воспроизведенный (гибридный) лекарственный препарат. Два лекарственных препарата, содержащих одинаковое количество действующего вещества, считаются биоэквивалентными, если они являются фармацевтически эквивалентными или фармацевтически альтернативными и их биодоступность (по скорости и степени) после применения в одинаковой молярной дозе укладывается в заранее установленные допустимые пределы (рис. 3).

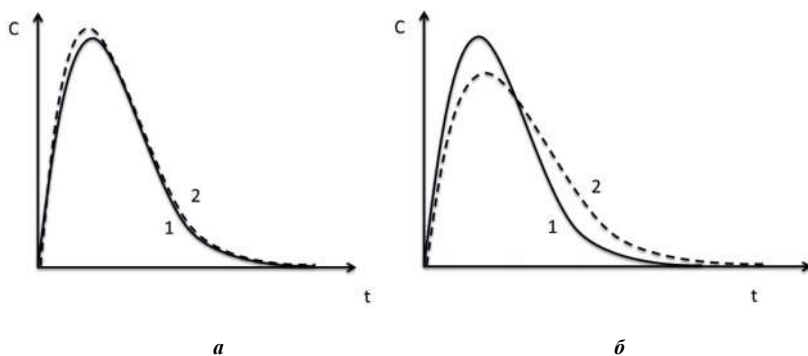


Рис. 3. Примеры биоэквивалентных (а) и небиоэквивалентных (б) кривых:  
1 — оригинальный лекарственный препарат; 2 — неоригинальный лекарственный препарат

Указанные пределы устанавливаются для обеспечения сопоставимости биофармацевтических свойств лекарственной формы, в которой выпускаются лекарственные препараты *in vivo* (то есть сопоставимости их по эффективности и безопасности). Для определения скорости и степени абсорбции в исследованиях биоэквивалентности обычно используется кривая «концентрация – время».

Следующие фармакокинетические параметры и заранее установленные границы их допустимых отклонений позволяют судить о биоэквивалентности сравниваемых лекарственных препаратов путем оценки их сравнительной биодоступности:

- площадь под кривой «концентрация – время» (AUC), отражающая величину экспозиции;

– максимальная концентрация вещества ( $C_{\max}$ ) в крови, плазме или сы­воротке (далее также — плазма, биожидкость);

– время достижения максимальной концентрации в биожидкости ( $t_{\max}$ ).

При этом  $C_{\max}$  и  $t_{\max}$  являются параметрами, на которые оказывает влияние скорость абсорбции действующего вещества из лекарственной формы.

### **Государственное регулирование в сфере обращения ЛС.**

Государственное регулирование рынка ЛС предусматривает получение офици­ального одобрения каждого нового препарата, как оригинального, так и воспроизведенного. Решение об одобрении ЛС принимают на основании ана­лиза результатов доклинических (на лабораторных животных) и клинических (у пациентов) исследований эффективности и безопасности нового ЛС. Для воспроизведенных ЛС необходимы исследования биоэквивалентности ново­го ЛС с оригинальным, прошедшим полный цикл доклинических и клиниче­ских исследований. Государственные регуляторные органы также утвержда­ют инструкцию по применению ЛС (общая характеристика лекарственного препарата — для врача-специалиста и листок-вкладыш — для пациента), тем самым гарантируя достоверность и обоснованность сведений, которые содержатся в инструкции.

После того, как новое ЛС было одобрено, собирают дополнительные сведения о его безопасности, а также проводят дополнительные исследова­ния. Все это позволяет дополнить информацию об эффективности и безопас­ности нового ЛС, точнее определить область его клинического применения, оценить преимущества и недостатки.

Информация о зарегистрированных в стране ЛС и согласованных регуляторным органом (например, Министерством здравоохранения Республики Беларусь) документах по их применению накапливается в соот­ветствующих базах данных, которые доступны для специалистов системы здравоохранения. В Республике Беларусь функционирует Государственный реестр ЛС Республики Беларусь, доступный в сети интернет по ссылке [www.rceth.by](http://www.rceth.by) → Базы данных онлайн.

**Формулярная система.** В повседневной практике врач-специалист обычно ограничивается назначением 25–50 ЛС. На выбор ЛС влияет ряд субъективных факторов: опыт врача и знание клинических протоколов ди­агностики и лечения, наличие или отсутствие достоверной информации, ре­клама фармацевтических компаний, мнение старших коллег, доступность и стоимость ЛС, а также предпочтения пациента. В желании быть объектив­ным врач сталкивается с рядом проблем, ведущая из которых — дефицит взвешенной, независимой и доступной информации.

Формулярная система позволяет облегчить выбор ЛС. В ее основе лежит регулярная публикация доступных формулярных справочников, пользую­щихся поддержкой государства и/или авторитетных профессиональных сооб­

ществ. В Великобритании национальный формуляр издают общенациональная Британская медицинская ассоциация и Королевское фармацевтическое общество. В России национальный формуляр носит название «Федеральное руководство для врачей по использованию ЛС (формулярная система)», и его переиздают 1 раз в год.

Однако издание формулярных справочников — только часть разветвленной доктрины здравоохранения, получившей название формулярной системы.

*Формулярная система* — это комплекс управленческих методик в здравоохранении, обеспечивающих применение рациональных методов снабжения и использования ЛС для обеспечения максимально высокого качества медицинской помощи и оптимального использования имеющихся ресурсов.

Формуляр носит ограничительный характер и поощряет применение только тех ЛС, которые включены в него. Таким образом, из него исключены небезопасные и неэффективные ЛС, в нем значительно сокращена номенклатура используемых препаратов, что обеспечивает повышение терапевтической эффективности, упрощение лекарственного обеспечения, а также защиту прав пациента. В странах, где принята формулярная система, наряду с национальным формуляром существуют региональные формуляры и формуляры отдельных лечебных учреждений. В Республике Беларусь функционируют два основных ограничительных перечня.

Республиканский формуляр лекарственных средств — список ЛС с доказанной эффективностью, допустимой безопасностью, наиболее экономически выгодных при использовании бюджетных средств, выделяемых на здравоохранение. Данный перечень регламентирует закупки ЛС за счет бюджетных средств в организациях здравоохранения, оказывающих стационарную помощь, пересматривается ежегодно.

Перечень основных лекарственных средств — список ЛС, удовлетворяющих жизненно важные потребности населения Республики Беларусь в лекарственном обеспечении. Данный перечень утверждается Министерством здравоохранения Республики Беларусь и регламентирует закупки ЛС за счет бюджетных средств в амбулаторных условиях для льготных категорий пациентов.

## **КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

**Клиническая фармакокинетика** — раздел клинической фармакологии, изучающий процессы всасывания, распределения, связывания с белками плазмы и других тканей организма, биотрансформацию и выведение ЛС.

**Основные фармакокинетические параметры.** Клиническая фармакокинетика изучает преимущественно концентрации ЛС в плазме крови, хотя

иногда определяют концентрацию ЛС и в других жидкостях организма, например, в моче или мокроте.

Определить концентрацию ЛС в плазме крови можно при помощи жидкостной или газожидкостной хроматографии, радиоиммунологического, ферментохимического или спектрофотометрического анализа. Проведя серию измерений концентрации ЛС в плазме крови через определенные промежутки времени, можно построить график «концентрация — время», получивший название *фармакокинетической кривой*.

ЛС, попадающие в организм человека, подвергаются *абсорбции*, затем распределяются по организму, оказываясь в различных органах и тканях, разрушаются под воздействием специализированных ферментов (метаболизируются) и подвергаются *экскреции* в неизмененном виде или в виде метаболитов.

В большинстве случаев скорость всех этих процессов пропорциональна концентрации препарата, т. е. чем больше доза принятого ЛС, тем быстрее нарастает его концентрация в плазме крови.

Процессы, скорость которых пропорциональна концентрации, получили название *процессов первого порядка*. При этом скорость элиминации ЛС пропорциональна его концентрации и соответствует *кинетике первого порядка*. Большинство ЛС подчиняются законам кинетики первого порядка. Скорость процессов (метаболизма или элиминации) при этом непостоянна во времени, но пропорциональна концентрации ЛС, а график «концентрация — время» представляет собой кривую: чем выше концентрация ЛС, тем быстрее его метаболизм и выведение из организма. Если ЛС подчиняется законам кинетики первого порядка, при увеличении его дозы происходит пропорциональное увеличение концентрации препарата в плазме, а период времени, за которое концентрация ЛС снижается наполовину (период полувыведения), — постоянная величина.

Если скорость элиминации не зависит от концентрации ЛС (например, скорость метаболизма ЛС ограничена количеством участвующего в этом процессе фермента), то элиминация происходит в соответствии с *кинетикой нулевого порядка* (кинетика насыщения). При этом скорость выведения ЛС постоянна, а график «концентрация — время» представляет собой прямую. Кинетика нулевого порядка характерна для алкоголя, фенитоина и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в высоких дозах.

Важным математическим параметром, с помощью которого описывают фармакокинетику и рассчитывают концентрацию препарата, является *период полувыведения (полуэлиминации) ЛС в плазме* ( $T_{1/2}$ ), означающий снижение концентрации препарата на 50 %. Основываясь на величине  $T_{1/2}$ , можно рассчитать время наступления равновесного состояния, время полной элими-

нации препарата или предсказать концентрацию ЛС в любой момент (если препарат обладает кинетикой первого порядка).

При продолжительной внутривенной инфузии концентрация препарата повышается линейно, в то время как после повторных назначений ЛС при любом способе введения концентрация препарата повышается скачкообразно. Концентрация ЛС увеличивается до тех пор, пока не будет достигнуто равновесие между поступлением препарата и скоростью его элиминации. Такое состояние называют *равновесным*. Для достижения равновесной концентрации требуется время, равное примерно пяти  $T_{1/2}$ . Время достижения равновесной концентрации зависит только от величины  $T_{1/2}$  и не зависит ни от дозы ЛС, ни от частоты его назначения.

Равновесная концентрация ЛС имеет большое практическое значение, она обеспечивает постоянство фармакологического эффекта ЛС. Зная величину  $T_{1/2}$ , можно не только рассчитать время наступления равновесного состояния, но и предсказать снижение концентрации препарата в плазме после прекращения его введения.

ЛС с длительным периодом полувыведения (например, фенobarбитал — 85 ч, амиодарон — 700 ч) сохраняют свои эффекты даже через несколько суток после прекращения введения, что следует учитывать при их назначении. В частности, после отмены барбитуратов или бензодиазепинов несколько суток сохраняются снижение внимания и сонливость.

Важными являются также следующие фармакокинетические параметры:

1. *Максимальная концентрация* ( $C_{max}$ ). Применение препарата безопасно только тогда, когда величина  $C_{max}$  находится в пределах терапевтического диапазона данного ЛС.

2. *Время наступления максимальной концентрации* ( $T_{max}$ ), которое часто совпадает с максимумом фармакологического действия ЛС при однократном назначении.

3. *Площадь под фармакокинетической кривой* (AUC) — величина, пропорциональная общему количеству препарата в системном кровотоке.

4. *Биодоступность* (F) — доля препарата (процент общей дозы), достигшая системного кровотока. При внутривенном введении все ЛС достигает системного кровотока, поэтому о биодоступности принято говорить тогда, когда ЛС назначают каким-либо другим путем (внутрь, внутримышечно, ректально). Эта величина определяется как отношение AUC после внесосудистого введения к AUC после внутривенного введения:

$$F = \text{AUC}_{\text{внутри}} / \text{AUC}_{\text{внутривенно}} \cdot 100 \%,$$

где F — биодоступность, AUC — площадь под фармакокинетической кривой.

5. *Общий клиренс (Cl)* — объем плазмы или крови, который полностью очищается от препарата в единицу времени. Этот параметр отражает элиминацию ЛС из организма и выражается в мл/мин или в л/ч.

Общий клиренс представляет собой сумму почечного (Cler) и печеночного клиренса (Clr). Под печеночным клиренсом подразумевается метаболический клиренс в печени и выведение ЛС с желчью. Почечный клиренс представляет собой выведение ЛС с мочой. Другие пути выведения или внепеченочный метаболизм не имеют существенного практического значения и при расчете общего клиренса их во внимание обычно не принимают.

Величину клиренса в основном определяют функциональное состояние важных систем организма, а также объем и скорость кровотока в органе. При поражении печени клиренс многих ЛС резко снижается, а концентрация в крови возрастает. Нарушение выделительной функции почек также может приводить к увеличению концентрации в крови тех ЛС, которые элиминируются преимущественно почками.

6. *Объем распределения (Vd)* — это гипотетический объем жидкости организма, необходимый для равномерного распределения всей введенной дозы ЛС в концентрации, аналогичной концентрации в плазме крови.

Высокие значения Vd свидетельствуют о том, что ЛС максимально проникает в биологические жидкости и ткани. Если ЛС активно связывается (например, жировой тканью), его концентрация в крови может быть очень низкой, а объем распределения будет достигать нескольких сотен литров, намного превышая реальный объем организма человека. Из-за этого Vd также называют кажущимся объемом распределения. На основании Vd можно рассчитать нагрузочную дозу, необходимую для создания эффективной концентрации ЛС в крови (чем больше Vd, тем большей должна быть нагрузочная доза:  $D = Vd \cdot C$ ).

Объем распределения зависит от многих факторов (молекулярная масса ЛС, его ионизация и полярность, растворимость в воде и жирах). Возраст, пол, беременность пациентов, общее количество жира в организме также влияют на величину объема распределения. Vd изменяется при некоторых патологических состояниях, особенно при заболеваниях печени, почек и сердечно-сосудистой системы.

7. *Уровень равновесной концентрации (C<sub>ss</sub>)* — величина, прямо пропорциональная дозе и биодоступности ЛС, T<sub>1/2</sub> и обратно пропорциональная объему распределения:

$$C_{ss} = 1,44 \cdot F \cdot \text{Доза} \cdot T_{1/2} / Vd \cdot t,$$

где F — биодоступность, T<sub>1/2</sub> — период полувыведения, t — интервал времени.

Дозу ЛС, позволяющую установить постоянную адекватную величину равновесной концентрации, называют поддерживающей дозой. Она рассчитывается исходя из равновесной концентрации:

$$\text{Доза поддерживающая} = Cl \cdot C_{ss}.$$

**Факторы, влияющие на всасывание, распределение, метаболизм и выведение ЛС.** Общая скорость всасывания зависит от морфологической структуры органа, в который вводят ЛС, и прежде всего от величины абсорбирующей поверхности. Наибольшую абсорбирующую поверхность имеет желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) благодаря ворсинкам (около 120 м<sup>2</sup>), несколько меньшую — легкие (70–100 м<sup>2</sup>). Кожа имеет малую абсорбирующую поверхность (в среднем 1,73 м<sup>2</sup>), кроме того, всасывание ЛС через кожу затруднено из-за особенностей ее анатомического строения.

Для большинства ЛС проникновение в область рецепторов связано с прохождением нескольких барьеров:

- 1) слизистой оболочки кишечника при пероральном приеме, слизистой полости рта при сублингвальном приеме, эпителия кожи при наружном применении препарата, эпителия бронхов при ингаляциях;
- 2) стенок капилляров;
- 3) специфических капиллярных барьеров:
  - гематоэнцефалического барьера;
  - плацентарного барьера.

Некоторые ЛС взаимодействуют со своими рецепторами на поверхности клеток, другие должны преодолеть клеточную мембрану (глюкокортикоиды), мембрану ядра (фторхинолоны) или мембраны клеточных органелл (макролиды).

Состояние сердечно-сосудистой системы является одним из определяющих факторов в распределении ЛС. Так, при шоке или сердечной недостаточности кровоснабжение большинства органов уменьшается, что ведет к снижению почечного и печеночного клиренса и, как следствие, увеличению концентрации ЛС в плазме крови.

ЛС способны преодолевать клеточные оболочки, не нарушая их целостности, с помощью *диффузии, фильтрации, активного транспорта* (при этом используется энергия аденозинтрифосфата (АТФ)).

Для абсорбции и транспорта ЛС в организме имеют значение растворимость, химическая структура и молекулярная масса ЛС. Переход ЛС через клеточную оболочку определяется в первую очередь его растворимостью в липидах, представляющей собой свойство всей молекулы в целом.

Особенности выведения ЛС связаны со степенью ионизации: рН мочи варьирует в значительных диапазонах (от 4,6 до 8,2), а реабсорбция ЛС из первичной мочи в значительной степени зависит от ее рН. В частности, ацетилсалициловая кислота становится более ионизированной при щелочном

pH мочи и в этом случае почти не подвергается обратному всасыванию. Это обстоятельство используют при лечении передозировки салицилатами: в этом случае назначают ЛС, увеличивающие pH мочи, что способствует более быстрому выделению салицилатов.

**Пути введения ЛС.** Существуют различные пути введения ЛС, от выбора которых может изменяться эффективность и безопасность лечения, скорость наступления эффекта и некоторые другие показатели. Пути введения можно разделить на 2 большие группы:

- энтеральное введение ЛС, включающее пути введения внутрь (*per os*), сублингвально, буккально и ректально;
- парентеральное введение ЛС, включающее внутривенный, внутриартериальный, внутримышечный, подкожный, ингаляционный, трансдермальный, внутривлагалищный и интраокулярный пути введения.

**Энтеральное введение ЛС.** Объем и скорость всасывания ЛС из ЖКТ зависит, с одной стороны, от физико-химических свойств ЛС (водо- и жирорастворимости, константы диссоциации, молекулярной массы), особенностей лекарственной формы (препараты с медленным высвобождением), а с другой — от функционального состояния ЖКТ (pH и присутствия пищеварительных ферментов в просвете кишечника, скорости перемещения пищи, кровотока в стенке кишечника, наличия воспалительных процессов в стенке кишечника). Кроме того, некоторым ЛС свойственен метаболизм в стенке кишечника или под действием кишечной микрофлоры.

*Прием ЛС внутрь (per os).* Преимущества этого пути введения заключаются в простоте и удобстве для пациента.

Недостатки приема ЛС внутрь:

- абсорбция многих ЛС зависит от приема пищи, функционального состояния ЖКТ и множества других факторов, которые на практике с трудом поддаются контролю;
- не все ЛС способны хорошо всасываться в ЖКТ;
- некоторые ЛС (препараты инсулина, гепарин) разрушаются в желудке;
- часть ЛС оказывают нежелательное действие на ЖКТ — вызывают изъязвления (НПВП) или отрицательно влияют на моторику желудка и кишечника;
- ЛС нельзя назначать внутрь пациентам в бессознательном состоянии и с нарушением глотания.

Факторы, влияющие на абсорбцию (всасывание) ЛС при приеме внутрь:

- моторика ЖКТ;
- кислотность в желудке;
- ферменты в просвете кишечника;
- прием пищи;
- лекарственная форма.

*Буккальное и сублингвальное введение ЛС.* Слизистая оболочка рта активно кровоснабжается, и при применении препаратов буккально или сублингвально действие ЛС начинается быстро. При таком пути введения препарат не вступает во взаимодействие с желудочным соком, скорость всасывания не зависит от приема пищи или одновременного назначения других ЛС. Кроме того, препараты, всасывающиеся в полости рта, не подвержены пресистемному метаболизму. Примером ЛС, применяемых буккально или сублингвально, может быть нитроглицерин (при стенокардии), каптоприл (при гипертоническом кризе).

*Ректальное введение ЛС.* Кровь от нижних отделов прямой кишки также поступает в системный кровоток, минуя печень. Этот путь введения используют для ЛС с высоким пресистемным метаболизмом. Кроме того, ректально назначают некоторые ЛС, раздражающие слизистую оболочку желудка (НПВП). К такому пути введения ЛС прибегают при рвоте, морской болезни, у детей грудного возраста. Ректально также назначают ЛС для местного лечения (при заболеваниях прямой кишки).

***Парентеральное введение ЛС*** — применение ЛС минуя ЖКТ.

*Внутрисосудистое введение ЛС* обеспечивает быстрое поступление ЛС в кровь, быстрое создание высокой системной концентрации и возможность управлять ей. В настоящее время используется преимущественно внутривенное введение ЛС. Таким путем можно назначать ЛС, разрушающиеся в ЖКТ (природные пенициллины, инсулины), раздражающие ЖКТ или не всасывающиеся в нем (аминогликозидные антибиотики). Внутривенно большинство ЛС вводят для лечения неотложных состояний. К недостаткам этого пути введения относят технические сложности сосудистого доступа, риск развития инфекции в месте инъекций, быстрое нарастание концентрации ЛС, тромбозы вен в месте введения ЛС и болевые ощущения. ЛС с длительным периодом элиминации вводят струйно (болусно), с коротким периодом полуэлиминации — в виде длительных инфузий.

*Внутримышечное введение ЛС.* При таком пути введения всасывание ЛС в кровь занимает около 10–30 мин. Принципиальных преимуществ этот путь введения ЛС не имеет. Следует помнить о риске развития местных осложнений (абсцессы), особенно при использовании концентрированных растворов ЛС.

*Подкожное введение ЛС.* Подкожно вводят ЛС инсулина, гепарина и ряд некоторых других ЛС. При данном пути введения всасывание ЛС не зависит от желудочно-кишечной функции, но происходит медленнее, чем при внутримышечном введении, может быть изменчивым и нерегулярным. Подкожный путь может использоваться для непрерывной инфузии, контролируемой пациентом анальгезии и прерывистых болусов. После соответствующего обучения пациент может делать инъекции самостоятельно.

*Ингаляционное введение ЛС.* Ингаляционно назначают ЛС для лечения заболеваний легких и бронхов. Такой путь обеспечивает быстрое начало действия этих ЛС и их высокую концентрацию в области рецепторов. Биодоступность большинства ЛС при этом способе введения не превышает 15–40 % (из-за всасывания ЛС в полости рта и со слизистой оболочки крупных бронхов). Это обстоятельство позволяет ослабить нежелательные системные эффекты бронхолитиков и глюкокортикоидов при сохранении высокой селективности и эффективности.

*Эндотрахеальное введение ЛС.* Данный способ введения используют в реанимационной практике. Ряд ЛС (эпинефрин, атропин, налоксон) можно вводить больному в критическом состоянии через интубационную трубку, не дожидаясь создания внутрисосудистого доступа. ЛС хорошо и очень быстро всасываются в трахее, а эндотрахеальное введение не уступает по скорости развития эффекта внутривенному.

*Интратекальное введение ЛС.* Для непосредственного действия на центральную нервную систему (ЦНС) ЛС вводят в субарахноидальное пространство. Так применяют местные анестетики для спинномозговой анестезии. Такой путь введения может быть использован при необходимости создания высокой концентрации препарата в субарахноидальном пространстве.

*Трансдермальное (местное) введение ЛС.* Нанесение ЛС на поверхность кожи используется для получения локального (местного) эффекта при лечении кожных, глазных, гинекологических заболеваний. Однако некоторые ЛС (например, глюкокортикоиды) при местном применении могут всасываться в системный кровоток и, как следствие, оказывать системные эффекты. Некоторые ЛС (нитраты, препараты для лечения морской болезни, половые гормоны) выпускают в виде пластырей с медленным трансдермальным высвобождением действующего вещества.

**Распределение ЛС в организме.** ЛС циркулируют в плазме крови частично в свободном виде, а частично в связанном с транспортными белками. При этом фармакологически активна только фракция, не связанная с белками. Свободная и связанная фракции находятся в состоянии равновесия: молекулы ЛС быстро ( $T_{1/2}$  связи ЛС с молекулой альбумина составляет около 20 мс) переходят из одной фракции в другую.

*Альбумин* — основной белок плазмы крови, связывающий ЛС. Он обладает отрицательным зарядом. Альбумина в плазме настолько много, что полное насыщение каким-либо ЛС всех молекул альбумина происходит очень редко.

Помимо альбумина, за связь с ЛС отвечают *липопротеины* и  *$\alpha_1$ -кислый гликопротеин*. Концентрация гликопротеина увеличивается при стрессе, инфаркте миокарда и некоторых других заболеваниях. Некоторые ЛС связываются с поверхностью эритроцитов и других форменных элементов крови (аминазин).

Функцию связывающих веществ могут выполнять практически все белки, а также форменные элементы крови. ЛС могут связываться с одним или несколькими белками, поэтому, когда речь идет о связывании ЛС с белками плазмы, имеется в виду суммарная связь данного вещества с белками и другими фракциями сыворотки.

Чаще всего белок выполняет функцию депо и участвует в регуляции баланса между связанным препаратом и его активной формой. Каждая удаленная из циркуляции (связь с рецептором, выведение из организма) молекула активного препарата возмещается путем диссоциации очередного белкового комплекса. Однако если сродство препарата к белкам и жирам тканей выше, чем к белкам плазмы, то его концентрация в плазме низкая, а в тканях высокая. В частности, некоторые антибактериальные препараты накапливаются в тканях в большей (5–10 раз и более) концентрации, чем в плазме (макролиды, фторхинолоны). Многие НПВП (диклофенак) имеют высокое сродство к белкам синовиальной жидкости, и уже через 12 ч после введения они практически отсутствуют в плазме крови, а их концентрация в ткани сустава остается на высоком уровне.

Связывание ЛС с белками крови может изменяться при нарушении функций почек и печени, некоторых формах анемии и при снижении концентрации альбумина в плазме.

**Метаболизм ЛС.** ЛС, как и другие чужеродные вещества, независимо от своей структуры могут подвергаться *биотрансформации*. Биологическая цель этого процесса заключается в создании субстрата, удобного для последующей утилизации (в качестве энергетического или пластического материала), или в ускорении выведения этих веществ из организма.

Биотрансформация происходит под воздействием нескольких ферментных систем, локализованных как в межклеточном пространстве, так и внутри клеток. Наиболее активно эти процессы проходят в печени, стенке кишечника, плазме крови и в области рецепторов (например, удаление избытка медиатора из синаптической щели).

Все процессы метаболизма в организме человека подразделяются на две фазы. Реакции I фазы биотрансформации ЛС обычно несинтетические, II фазы — синтетические.

*Метаболизм I фазы* включает в себя изменение структуры ЛС путем его окисления, восстановления или гидролиза. Реакции окисления при метаболизме I фазы подразделяют на реакции, катализируемые ферментами эндоплазматической сети (микросомальные ферменты), и реакции, катализируемые ферментами, локализованными в других местах (немикросомальные).

*Метаболизм II фазы* включает в себя связывание молекул ЛС: *сульфатирование, глюкуронидацию, метилирование или ацетилирование*. Часть ЛС

подвергается метаболизму II фазы сразу, другие ЛС предварительно проходят через реакции I фазы. Конечные продукты реакций II фазы лучше растворимы в воде и благодаря этому легче выводятся из организма.

Если ЛС имеет более активные метаболиты, они постепенно вытесняют предыдущие препараты из употребления. Примеры ЛС, первоначально известных в качестве метаболитов других препаратов, — оксазепам, парацетамол, амброксол. Существуют и пролекарства, которые исходно не дают полезных фармакологических эффектов, но в процессе биотрансформации превращаются в активные метаболиты.

На биотрансформацию ЛС в организме влияют возраст, пол, характер питания, сопутствующие заболевания, факторы внешней среды. Поскольку метаболизм большинства ЛС происходит преимущественно в печени, любое нарушение ее функционального состояния может отражаться на фармакокинетике препаратов. При заболеваниях печени клиренс ЛС обычно уменьшается, а период полувыведения возрастает.

***Пресистемный метаболизм (или метаболизм первого прохождения).***

Под этим термином понимают процессы биотрансформации до поступления ЛС в системный кровоток. Реакции пресистемного метаболизма проходят в просвете кишечника, а также в легких (при ингаляционном введении) и печени (при приеме внутрь).

Если в результате активного пресистемного метаболизма образуются вещества с меньшей фармакологической активностью, чем исходное ЛС, предпочтительнее парентеральное введение такого препарата. Пример ЛС с высоким пресистемным метаболизмом — нитроглицерин, который высокоактивен при сублингвальном приеме или внутривенном введении, однако при приеме внутрь полностью утрачивает свое действие. Пропранолол оказывает одинаковое фармакологическое действие при внутривенном введении в дозе 5 мг или при приеме внутрь в дозе около 100 мг. Высокий пресистемный метаболизм полностью исключает прием внутрь гепарина натрия или препаратов инсулина.

***Микросомальное окисление.*** Большое значение в реакциях биотрансформации I фазы имеют два микросомальных фермента: НАДФН-цитохром С-редуктаза и цитохром Р-450. Существует более 50 изоферментов цитохрома Р-450, сходных по физико-химическим и каталитическим свойствам. Большая часть цитохрома Р-450 в организме человека содержится в клетках печени. Различные ЛС подвергаются биотрансформации с участием различных изоферментов цитохрома Р-450.

Активность ферментов микросомального окисления может изменяться под воздействием некоторых ЛС — *индукторов и ингибиторов микросомального окисления*. Это обстоятельство следует учитывать при одновременном назначении нескольких ЛС. Иногда происходит полное насыщение опреде-

ленного изофермента цитохрома P-450, что влияет на фармакокинетику препарата.

Цитохром P-450 способен биотрансформировать практически все известные человеку химические соединения и связывать молекулярный кислород. В результате реакций биотрансформации, как правило, образуются неактивные или малоактивные метаболиты, быстро выводящиеся из организма.

Курение способствует индукции ферментов системы цитохрома P-450, в результате чего ускоряется метаболизм ЛС, подвергающихся окислению с участием изофермента CYP1A2. Влияние табачного дыма на активность гепатоцитов сохраняется до 12 мес. после прекращения курения. У вегетарианцев биотрансформация ЛС замедлена. У лиц пожилого возраста и детей до 6 мес. активность микросомальных ферментов также может быть снижена.

При высоком содержании в пище белков и интенсивной физической нагрузке метаболизм ускоряется.

**Выведение ЛС из организма.** ЛС выводятся из организма как в неизмененном виде, так и в виде метаболитов. Чаще всего ЛС выводятся из организма почками или ЖКТ (с калом), реже — легкими, а также с грудным молоком, через потовые и слюнные железы.

Выведение ЛС почками происходит посредством клубочковой фильтрации и активной секреции.

В результате фильтрации в первичной моче оказывается 20–25 % объема крови и все растворенные (гидрофильные) в плазме и не связанные с белком лекарственные вещества с молекулярной массой до 5000. Скорость фильтрации зависит от кровоснабжения почек, величины артериального давления (АД), проницаемости клубочкового фильтра и равна произведению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на долю препарата, которая находится в плазме в несвязанном виде (f):

$$Cl = f \cdot СКФ.$$

СКФ определяют по величине клиренса креатинина по формуле Кокрофта и Голта. Более современным методом расчета скорости клубочковой фильтрации является уравнение СКД-ЕРІ или СКД-ЕРІ Cystatin С (дополнительно учитывается концентрация цистатина С).

Путем канальцевой секреции против концентрационного градиента выводятся ионизированные вещества и соединения, связанные с белками. Активная секреция в просвет почечных канальцев требует затраты энергии, зависит от клеточного метаболизма, угнетается ингибиторами энергетического обмена, лимитируется возможностями транспортных механизмов, мало зависит от величины диуреза и рН.

Путем *пассивной реабсорбции в канальцах* нефрона часть жидкости и растворенных в ней веществ может всасываться обратно в кровь. При этом

клиренс ЛС меньше произведения СКФ на долю препарата, которая находится в плазме в несвязанном виде (f):  $Cl < f \cdot СКФ$ . Процесс реабсорбции зависит от рН первичной мочи и ионизации ЛС. Например, при рН первичной мочи более 7 слабые кислоты (ацетилсалициловая кислота) будут реабсорбироваться хуже, так как в этом случае увеличивается их ионизация. При этих же условиях увеличится реабсорбция слабых оснований.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОДИНАМИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Клиническая фармакодинамика** — это раздел клинической фармакологии, изучающий изменения определенных функций организма в ответ на действие ЛС. Фармакодинамика исследует локализацию, механизм действия и фармакологические эффекты ЛС, силу и длительность их воздействия.

**Основные понятия клинической фармакодинамики.** Механизм действия представляет собой способы, которыми ЛС вызывают те или иные фармакологические эффекты на молекулярном, органном и системном уровнях. Механизмы действия некоторых ЛС изучены недостаточно, однако исследования в этой области ведутся постоянно, что может приводить к уточнению или даже изменению представления о фармакологических свойствах ЛС.

После связывания с клетками органов-мишеней ЛС изменяют функции рецепторов, эффекторов, ферментов, вторичных переносчиков, приводя к усилению, ослаблению или стабилизации реакций организма.

Различают:

- рецепторное действие (воздействие на специфические рецепторы);
- биохимическое действие (влияние на активность ферментов);
- физическое действие;
- химическое действие;
- цитотоксическое действие.

Новые технологии лечения включают: редактирование генов, терапию онколитическими вирусами, которая способна одновременно убивать опухолевые клетки, блокировать ангиогенез и активировать врожденный или адаптивный иммунитет против опухолей; модулирование протеинов, которые «не поддаются лечению» обычными малыми молекулами, с помощью целевых деградаторов; цифровую терапию.

Большинство рецепторов представляют собой клеточные белки, локализованные на клеточной мембране (холинорецепторы, инсулиновые рецепторы) или в цитоплазме (рецепторы большинства стероидных гормонов). Известны другие специфические рецепторы иной химической природы, например, ядерные нуклеиновые кислоты, липиды, нуклеотиды, гликозиды. Молекулу, ион или группу молекул, которые связываются с другими химическими соединениями для образования функционально значимых комплексов, принято называть *лигандом*.

Существует множество специфических рецепторов, которые условно можно разделить на 4 типа, три из которых входят в состав цитоплазматической мембраны, а четвертый представляет собой растворимые внутриклеточные рецепторы (например, для стероидных и тиреоидных гормонов).

*Рецепторы 1-го типа* составляют около 80 % всех рецепторов. Сопряжены с G-белками. Лиганды этих рецепторов чаще всего имеют гидрофильные свойства. Взаимодействие со специфическими веществами происходит на наружной стороне цитоплазматической мембраны, что запускает цепочку реакций: активацию G-белков, которые в свою очередь стимулируют или инактивируют различные эффекторные системы, например, аденилатциклазную, гуанилатциклазную, инозитолфосфатную и ионные каналы. К рецепторам 1-го типа относятся адreno-, м-холинорецепторы, опиоидные рецепторы и др.

*Рецепторы 2-го типа* представлены тирозиновыми протеинкиназами (например, рецепторы инсулина, эпидермального фактора роста). Связывание лиганда с внеклеточным доменом рецептора вызывает активацию протеинкиназного внутриклеточного домена и приводит к фосфорилированию аминокислотных остатков тирозина в различных регуляторных белках.

*Рецепторы 3-го типа.* Связывание лигандов с мембранными белками приводит к изменению проницаемости мембраны для различных ионов и к изменениям мембранного потенциала или внутриклеточной концентрации ионов. Рецепторы 3-го типа представлены различными анионными и катионными каналами, н-холинорецепторами.

*Рецепторы 4-го типа* расположены внутри клетки, в активированном состоянии они проникают в ядро, где изменяют экспрессию отдельных генов.

Соединение ЛС с рецепторами происходит посредством различных по прочности *химических связей*, которые могут обеспечивать обратимую или необратимую связь. Наиболее прочные из них — ковалентные связи, обеспечивающие длительное и часто необратимое действие ЛС (например, алкилирующих противоопухолевых средств). Однако большинство ЛС соединяется с рецепторами обратимо, что объясняется диссоциацией связей.

Вещества, действующие на одни и те же рецепторы, могут обладать разным *аффинитетом* к ним. ЛС с более высоким аффинитетом могут вытеснять вещества с меньшим аффинитетом из соединения с рецепторами.

Способность веществ после их взаимодействия с рецепторами вызывать биохимические или физиологические реакции, соответствующие функциональной значимости этих рецепторов, называют *внутренней активностью*. Внутренняя активность какого-либо ЛС определяется отношением величины его максимального эффекта к величине максимального эффекта другого (стандартного) вещества.

В зависимости от выраженности *аффинитета* и *внутренней активности* ЛС подразделяются на агонисты и антагонисты.

*Агонисты* — это ЛС, обладающие как аффинитетом, так и внутренней активностью. В зависимости от степени выраженности внутренней активности они могут быть *полными агонистами* (выраженная внутренняя активность) или *частичными (парциальными) агонистами* (слабо выраженная внутренняя активность). Активность агониста в большинстве случаев пропорциональна скорости образования и диссоциации комплекса с рецептором.

*Антагонисты* — это ЛС, обладающие аффинитетом и не имеющие внутренней активности, но способные препятствовать действию агонистов. Антагонистами полных агонистов могут быть и частичные агонисты (агонисты-антагонисты). Например, частичный агонист опиатных рецепторов налорфин действует аналогично полному агонисту этих рецепторов морфину, хотя и слабее последнего. При их совместном применении налорфин ослабляет или устраняет эффекты морфина, в частности, устраняется угнетающее действие морфина на дыхательный центр.

Если антагонист связывается с рецептором обратимо (благодаря слабым вандервальсовым или водородным связям), то он может быть вытеснен при высокой концентрации агониста. В случае, когда антагонист необратимо (ковалентно) связывается с рецептором, даже при увеличении концентрации агониста не удастся восстановить реакцию на стимуляцию рецептора. Подобный антагонизм получил название неконкурентного и в клинической практике применяется редко.

Изменения, непосредственно связанные с взаимодействием агонистов или антагонистов со специфическими рецепторами, называются *первичной фармакологической реакцией*. Она может быть началом целой серии реакций, приводящих к стимуляции или угнетению определенных физиологических функций, что будет определяться *фармакологическими эффектами* ЛС (например, изменения силы и частоты сердечных сокращений).

Длительное воздействие агонистов на специфические рецепторы часто приводит к их *десенситизации* (снижению чувствительности). При этом фармакологические эффекты агонистов становятся менее выраженными.

Десенситизация происходит в результате:

- изменений структуры рецептора;
- уменьшения их количества (плотности) в результате ускоренного разрушения или уменьшения синтеза;
- нарушения процессов, которые следуют за возбуждением рецепторов.

Фармакодинамика изучает также **виды действия** ЛС, основные из которых описаны ниже.

*Местное действие* — действие ЛС без попадания в системный кровоток. Например, эффекты местных анестетиков при поверхностной анестезии.

*Системное действие* возникает в случае, когда ЛС тем или иным образом попадает в системный кровоток.

*Главным (основным)* называют действие вещества, которое используют в лечебных целях в каждом конкретном случае (в других случаях оно может быть нежелательным).

*Нежелательное действие* — действие, не имеющее лечебного значения в каком-либо конкретном случае, неблагоприятное для пациента.

Генетическими особенностями объясняют *идиосинкразию* — необычные реакции на отдельные ЛС.

Примером *прямого действия* может быть эффект сердечных гликозидов на сердце. *Косвенное действие* этих веществ проявляется, в частности, увеличением диуреза, связанным с улучшением кровоснабжения почек.

*Обратимое действие* происходит в случае обратимой связи с рецептором.

*Необратимое действие* происходит в случае необратимой связи с рецептором, и, как следствие, оказывается необратимый (условно) фармакологический эффект. Например, НПВП обратимо ингибируют циклооксигеназу-1 и вследствие этого обладают относительно коротким антиагрегантным эффектом, в то время как ацетилсалициловая кислота необратимо ингибирует циклооксигеназу-1 и вызывает антиагрегантное действие на весь период жизни тромбоцита.

ЛС изменяют различные функции организма с различной *избирательностью (селективностью)*. Обычно ЛС предназначено для лечения одного заболевания, симптома или очень ограниченного их числа. Однако практически нет ЛС, оказывающих абсолютно избирательное действие на тот или иной рецептор, орган или патологический процесс.

Чем выше селективность действия ЛС, тем оно лучше. ЛС с низкой избирательностью действия влияют на многие ткани, органы и системы, вызывая множество нежелательных реакций. Так, противоопухолевые препараты, действуя на быстро делящиеся клетки, повреждают не только ткань опухоли, но и костный мозг, эпителий кишечника. Однако существуют препараты с относительно высокой селективностью действия (например, блокаторы  $H_1$ -рецепторов,  $\beta_1$ -адреноблокаторы и  $\beta_2$ -адреномиметики).

Селективность действия ЛС зависит от его дозы: по мере ее увеличения селективность препарата снижается. Это связано с тем, что при увеличении концентрации молекулы вступают в реакцию с активными центрами других рецепторов, к которым ЛС имеет меньший аффинитет, что приводит к большему количеству фармакологических эффектов и снижению или исчезновению селективности действия. Например,  $\beta_1$ -адреноблокаторы в небольших дозах блокируют только  $\beta_1$ -адренорецепторы, а при увеличении дозы начинают действовать на все  $\beta$ -адренорецепторы. Из-за этого при увеличении дозы,

помимо некоторого усиления клинического эффекта ЛС, всегда значительно возрастают частота и количество нежелательных реакций.

Фармакодинамика ЛС зависит от многих факторов и в первую очередь от *химического строения ЛС*. Вещества со сходной химической структурой обычно имеют сходные особенности фармакодинамики. Однако в ряде случаев фармакодинамика препаратов с очень близким химическим строением существенно различается. В качестве примера можно привести значительные различия в величине фармакологических эффектов стереоизомеров ряда ЛС (эпинефрин, пропранолол, варфарин, соталол).

Фармакодинамика ЛС может меняться при их повторных введениях, что связано с развитием привыкания (*толерантности*) к ЛС, поэтому для достижения прежнего эффекта приходится увеличивать дозу. Быстрое привыкание называется *тахифилаксией*. Кроме того, при повторных введениях ЛС может развиваться *лекарственная зависимость*, которая бывает физической и/или психической.

При одновременном назначении двух ЛС они могут усиливать (*синергизм*) или ослаблять (*антагонизм*) действие друг друга. Различают следующие виды синергизма: потенцирование, аддитивное действие, прямой синергизм, косвенный синергизм.

Таким образом, при введении ЛС возможны:

- ожидаемая фармакологическая реакция;
- гиперреактивность (повышенная чувствительность организма к вводимому ЛС);
- толерантность (снижение чувствительности к применяемому ЛС);
- идиосинкразия (индивидуальная повышенная чувствительность к данному ЛС);
- тахифилаксия (быстро развившаяся толерантность).

От момента введения ЛС до начала его действия проходит некоторый промежуток времени, который зависит от различных факторов. Выделяют латентный период, период максимального действия, удержания эффекта и последействия. *Длительность латентного периода* может колебаться от нескольких секунд до дней и недель и в одних случаях обусловлена постепенным накоплением препарата в месте его воздействия, а в других зависит от опосредованного (косвенного, непрямого) действия (например, гипотензивный эффект бета-адреноблокаторов). *Период удержания эффекта* — объективный фактор, определяющий кратность и длительность приема ЛС.

Быстрота наступления эффекта, его сила и продолжительность зависят от нескольких факторов. Имеет значение скорость введения и количество ЛС, вступившего во взаимодействие с рецептором. Например, внутривенное струйное введение фуросемида в дозе 40 мг дает более быстрый и выра-

женный диуретический эффект, чем введение 20 мг внутривенно или прием 40 мг этого препарата внутрь.

Функциональное состояние основных систем зависит и от возраста пациента. Особенно непредсказуемым действие препаратов может быть у особых групп пациентов, а именно новорожденных, пожилых пациентов, а также у беременных женщин, пациентов с нарушением функции почек и/или печени.

#### **Взаимосвязь клинической фармакокинетики и фармакодинамики.**

Фармакологический эффект ЛС в большинстве случаев является дозозависимым: при повышении дозы до определенного предела будет увеличиваться выраженность эффекта. Однако зависимость может не быть прямо пропорциональной, и не всегда повышение дозы приводит к однозначным эффектам, поскольку непосредственное воздействие на чувствительные к препарату рецепторы оказывает только часть ЛС, достигшая молекул-мишеней. Это объясняет тесную взаимосвязь фармакодинамики и фармакокинетики ЛС.

В клинической фармакологии существует несколько терминов, отражающих взаимосвязь эффекта и концентрации ЛС в крови (рис. 4).

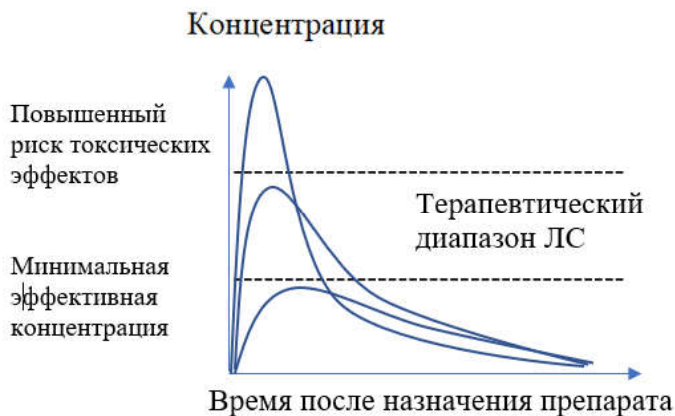


Рис. 4. Взаимосвязь эффекта и концентрации ЛС в крови

*Минимальная терапевтическая (эффективная) концентрация ЛС (EC50)* — концентрация препарата в крови, вызывающая эффект, равный 50 % от максимального.

*Терапевтический диапазон* (коридор безопасности, терапевтическое окно) — интервал концентраций от минимальной терапевтической до вызывающей появление первых признаков побочных действий.

*Терапевтическая широта ЛС* — отношение верхней границы терапевтического диапазона к нижней.

*Средняя терапевтическая концентрация* — промежуточное (среднее) значение терапевтического диапазона.

Чем выше эти показатели, тем безопаснее ЛС и тем реже развиваются нежелательные реакции при его приеме. Такие ЛС дают врачу большую свободу в подборе эффективных доз. Широкий терапевтический диапазон имеют антибактериальные препараты пенициллинового ряда, фуросемид. Напротив, от врача требуется особая осторожность в подборе эффективных доз ЛС с узким терапевтическим диапазоном (теофиллин, сердечные гликозиды, гентамицин).

*Терапевтический индекс* (определяемый при исследовании препарата на животных) — один из показателей безопасности ЛС, который представляет собой отношение средней летальной дозы к средней терапевтической дозе ( $LD_{50}/ED_{50}$ ). Чем выше терапевтический индекс, тем безопаснее ЛС.

После однократного приема внутрь концентрация ЛС в крови нарастает, достигает максимума, а затем снижается. Терапевтический эффект развивается после достижения терапевтического диапазона концентрации ЛС в крови и сохраняется, пока концентрация ЛС не станет ниже минимальной терапевтической. Таким образом, чем дольше концентрация ЛС поддерживается в терапевтическом диапазоне, тем продолжительнее фармакологический эффект. Простейший способ продления действия ЛС — увеличение дозы, но возможности этого действия ограничены: если концентрация ЛС превысит верхнюю границу терапевтического диапазона, могут развиваться нежелательные реакции.

Другим способом поддержания терапевтической концентрации является определение режима дозирования ЛС с учетом периода полувыведения. Однако кратность введения некоторых ЛС не зависит от периода полувыведения препарата из плазмы. Это может быть обусловлено несколькими факторами. Быстро покидая плазму, препарат может значительно дольше задерживаться в тканях. Например, в зависимости от периода полувыведения все НПВП разделяют на быстровыводимые, имеющие  $T_{1/2}$  не более 4 ч, и медленновыводимые, у которых  $T_{1/2}$  составляет 12 ч и более. Однако фармакокинетические параметры НПВП в синовиальной жидкости и тканях могут существенно отличаться от сывороточных, и различия НПВП по  $T_{1/2}$  в полости сустава становятся менее существенными, чем в кровеносном русле. Синовиальная концентрация медленновыводимых ЛС коррелирует с концентрацией в сыворотке, а у быстровыводимых она сначала низкая, а затем существенно нарастает и может превышать сывороточную. Это позволяет объяснить длительно сохраняющуюся противовоспалительную и анальгетическую активность быстровыводимых НПВП.

Еще одной причиной увеличения длительности действия ЛС относительно предполагаемой по  $T_{1/2}$  может быть сильная и прочная связь с рецепторами, продолжительность которой превышает период циркуляции ЛС в крови.

Следующим и наиболее сложным для оценки фактором, влияющим на поддержание терапевтической концентрации и нередко осложняющим подбор доз для установления терапевтического диапазона, считают образование активных метаболитов. В таких случаях необходимо дополнительно определять в плазме крови их концентрации. Если активность метаболита равна таковой исходного ЛС, достаточно просто суммировать их концентрации. Однако эффекты метаболитов обычно отличаются от эффектов исходного препарата, что осложняет определение терапевтического диапазона.

Знание границ терапевтического диапазона и фармакокинетических параметров ЛС дает возможность рассчитать режим дозирования, обеспечивающий поддержание средней концентрации ЛС в терапевтическом диапазоне. Одним из компонентов персонализированного подхода в лечении является расчет режима дозирования в соответствии со значениями фармакокинетических параметров ЛС у конкретного пациента. Например, если у больного общий клиренс ЛС по каким-то причинам значительно ниже, чем средние значения в общей популяции, ему следует назначить более низкую поддерживающую дозу для предотвращения кумуляции и развития побочных эффектов.

При изменении  $T_{1/2}$  у конкретного пациента возникает потребность в коррекции режима дозирования — увеличении или уменьшении кратности приема ЛС. Например, у курильщиков ускоряется метаболизм теофиллина и соответственно уменьшается его  $T_{1/2}$ , в связи с чем приходится увеличивать или разовые дозы препарата, или кратность его введения для удержания концентрации теофиллина в терапевтическом диапазоне.

При нарушении у пациента функции почек следует уменьшить дозу ЛС, выводимого с мочой в неизменном виде, до установления равновесной концентрации ЛС в крови, равной таковой у больного с нормальными функциями почек. Также может потребоваться установить больший интервал между применением ЛС.

При снижении печеночной функции корректируют дозу тех ЛС, которые подвергаются биотрансформации в печени. Необходимо учитывать, что общий клиренс ЛС при циррозе печени или гепатите может уменьшаться или увеличиваться, однако величину изменений невозможно рассчитать или предсказать по результатам обычных функциональных проб. Наиболее достоверными считают оценку клинического эффекта ЛС и определение его концентрации в плазме крови.

При остром и хроническом нарушении кровообращения снижается перфузия тканей, кровотоков в печени и почках, что приводит к уменьшению общего клиренса ЛС и его накоплению в организме. Концентрация ЛС в крови в первые дни приема остается небольшой, но постепенно увеличивается и может достичь токсических значений. Функциональное состояние многих рецепторов изменено из-за гипоксии, и развитие фармакологических эффектов может быть непредсказуемым.

При заболеваниях, сопровождающихся гипоальбуминемией, связывание ЛС, особенно имеющих кислые и нейтральные значения рН, снижено, а концентрация свободной фракции препарата повышена, из-за чего возрастает риск токсического действия. В связи с этим дозу ЛС, связывающихся с белком в плазме крови на 85 % и более, при гипоальбуминемии следует уменьшить.

Таким образом, фармакокинетика и фармакодинамика в совокупности направлены на выполнение основной задачи — выработку обоснованных рекомендаций по режиму назначения лекарственных препаратов (поддерживающим дозам и кратности приема), способному обеспечить быстрое достижение и длительное поддержание концентрации ЛС в терапевтическом диапазоне.

#### **ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У ОСОБЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ**

**У лиц пожилого и старческого возраста** анатомо-физиологические изменения влияют на каждый из этапов фармакокинетики ЛС.

На *этапе абсорбции* отмечается изменение скорости пассивной диффузии, изменение биодоступности ЛС, уменьшение всасывания ЛС, снижается скорость активного транспорта ЛС (например, кальция, железа, витаминов). На *этапе распределения* уменьшается объем распределения и увеличивается концентрация в плазме гидрофильных ЛС, увеличивается объем распределения и  $T_{1/2}$  для липофильных ЛС, увеличивается свободная фракция ЛС, имеющих высокую (> 90 %) связь с белками плазмы крови. На этапе метаболизма снижается скорость печеночного метаболизма путем окисления, восстановления или гидролиза (реакции I фазы). Конъюгация и глюкуронирование ЛС (реакции II фазы) меняются незначительно. Пресистемный метаболизм у пациентов старше 40 лет уменьшается примерно на 1 % в год. Эти изменения обуславливают более высокие концентрации ЛС в плазме крови при пероральном приеме одной и той же дозы у пожилых людей по сравнению с более молодыми. На этапе элиминации снижается клиренс и увеличивается  $T_{1/2}$  для ЛС как с преимущественно печеночным, так и почечным путем выведения.

У пациентов старше 40 лет клиренс креатинина снижается в среднем на 8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> каждые 10 лет.

У лиц пожилого возраста могут изменяться количество и чувствительность вне- и внутриклеточных рецепторов в эффекторном органе, способность клеток к ответу при связывании молекулы ЛС с рецептором. Помимо уменьшения количества и снижения чувствительности рецепторов в органах-мишенях, одновременно имеет место их функциональное истощение и снижение реактивности, что приводит к «извращению» фармакодинамики ЛС. Это характеризуется развитием труднопрогнозируемых, нетипичных, порой даже парадоксальных реакций на терапевтическую дозу ЛС. Кроме того, пожилые пациенты особенно уязвимы в отношении центральных побочных эффектов, что обусловлено изменением количества рецепторов и медиаторов в ЦНС, повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Развитию нетипичных реакций при применении ЛС способствуют также сниженная физическая активность, склонность к запорам, ухудшение кровоснабжения тканей, относительное преобладание процессов возбуждения в нервной системе пожилых людей.

Особенности фармакокинетики ЛС у **женщин в период беременности** обусловлены двумя главными факторами: свойственными беременности физиологическими изменениями организма матери и влиянием на распределение, метаболизм и элиминацию ЛС дополнительного фетоплацентарного круга кровообращения, собственно плаценты и развивающегося плода. Появление дополнительного плацентарного круга кровообращения способствует снижению сосудистого сопротивления.

Во время беременности сократительная активность ЖКТ и желудочная секреция снижаются. Всасывание малорастворимых ЛС замедляется. Всасывание других ЛС может усиливаться из-за увеличения времени их пребывания в кишечнике. Во время беременности увеличивается объем циркулирующей крови (ОЦК), почечная фильтрация, активность печеночных ферментов. Все это в определенной мере влияет на объем распределения ЛС, интенсивность процессов метаболизма и элиминации. Увеличение объема внеклеточной жидкости, ОЦК, почечного кровотока и гломерулярной фильтрации у беременной, а также поступление ЛС в плод и амниотическую жидкость приводят к тому, что плазменная концентрация некоторых препаратов снижается.

Во время беременности и в ранний послеродовой период (с 15-й нед. беременности до 2-й нед. после родов) снижается связывание ЛС с белками плазмы, прежде всего с альбумином, в результате чего концентрация свободной фракции ЛС значительно увеличивается.

Во время беременности изменяется активность многих печеночных ферментов, ответственных за метаболизм ЛС. На интенсивность печеночно-

го метаболизма также влияет и увеличение соотношения сердечного выброса и печеночного кровотока. У беременных увеличена СКФ и усилена реабсорбция в канальцах. На поздних сроках беременности на скорость почечной элиминации существенно влияет положение тела. Осложненная беременность вносит дополнительные изменения в кинетику ЛС.

Большинство ЛС, которые женщина принимает **в период кормления грудью**, выделяются с грудным молоком. Основные механизмы перехода ЛС из плазмы матери в грудное молоко — диффузия, пиноцитоз и апикальная секреция. Неионизированные молекулы, особенно с небольшой молекулярной массой, легко переходят в молоко. Легко ионизирующиеся, сильно связанные с белками плазмы ЛС практически не переходят в молоко. Слабые щелочи лучше, чем слабые кислоты, накапливаются в молоке, имеющем более низкий рН, чем плазма крови (обратная диффузия препаратов из молока в кровь). Это обуславливает вторичное снижение концентрации некоторых ЛС в молоке при большом интервале времени между его приемом и кормлением грудью. Легко проникают в грудное молоко ЛС с высокой липофильностью.

Анатомо-физиологическими особенностями **детей** грудного возраста являются высокое содержание жировой ткани и внеклеточной жидкости в организме, высокая проницаемость ГЭБ (от периода новорожденности до 1 года она постепенно снижается и достигает взрослого уровня к 3 годам). С конца 1-го месяца жизни интенсивность биотрансформации большинства ЛС резко возрастает и в период между двумя месяцами и тремя годами оказывается значительно выше, чем у взрослых. После 3-летнего возраста скорость биотрансформации постепенно снижается до взрослого уровня. Выведение ЛС почками замедлено и достигает взрослых величин к 1 году. Результатом замедленной элиминации ЛС почками является удлинение периода полувыведения для большинства препаратов. Высокий уровень биотрансформации приводит к накоплению метаболитов.

Для детей раннего возраста (1–3 г.) характерны усиленное кровоснабжение, небольшая мышечная масса, низкое содержание жировой ткани, быстрое всасывание ЛС, активная перистальтика на фоне уже сформированных и созревших механизмов транспорта через кишечную стенку. Фармакологический эффект наступает быстро при всех путях поступления лекарств. По сравнению со взрослыми, лекарства у детей депонируются в меньшей степени. В возрасте от 1 года до 3 лет полностью завершается формирование и созревание рецепторного клеточного аппарата. Объем распределения ЛС соответствует взрослому уровню. Элиминация лекарств через почки практически не отличается от взрослых показателей. После 5 лет в связи с анатомо-физиологическим совершенствованием функциональных систем фармакокинетика ЛС соответствует таковой у взрослых.

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственное взаимодействие — это изменение эффектов ЛС, обусловленное недавним или одновременным приемом других ЛС (межлекарственное взаимодействие) либо приемом ЛС совместно с пищей (взаимодействие лекарств с пищей). Это явление, когда одновременное применение двух или более препаратов дает эффект, отличный от такового каждого из них в отдельности. При этом может наблюдаться усиление (синергизм) или уменьшение действия (вплоть до полного устранения эффекта одного из препаратов — антагонизм). Клинически значимые взаимодействия наблюдаются у ЛС с высокой зависимостью эффекта от концентрации, с малой терапевтической широтой, у ЛС, активно связывающихся с белками плазмы крови, изменяющих (усиливающих или замедляющих) метаболизм и выведение других ЛС. Вероятность лекарственных взаимодействий повышается также при увеличении количества одновременно назначенных ЛС.

### **Факторы, влияющие на взаимодействие лекарственных средств**

Существует ряд факторов, повышающих риск развития потенциально опасных лекарственных взаимодействий. Во-первых, это факторы самых пациентов: большое количество принимаемых ими ЛС (полипрагмазия), тяжесть заболевания (основного или сопутствующего), возраст (дети, в том числе новорожденные, пожилые), патология элиминирующих органов (почек, печени), острое состояние (инфекции, дегидратация), генетические особенности, длительная терапия (при хроническом заболевании), пациенты-реципиенты после трансплантации, пациенты с эндокринными заболеваниями или после сложных хирургических вмешательств, женский пол и др.

*Полипрагмазия.* Риск развития опасных взаимодействий особенно высок при назначении сразу нескольких ЛС. Он повышается по мере увеличения количества назначенных ЛС.

*Возраст пациента.* Взаимодействия ЛС чаще возникают в так называемых крайних возрастных группах — у пожилых и новорожденных. Это можно объяснить особенностями фармакокинетики ЛС.

*Сопутствующие заболевания.* Существует несколько причин, увеличивающих риск развития опасных взаимодействий ЛС при сопутствующих заболеваниях:

- изменения фармакокинетики ЛС при некоторых заболеваниях (хроническая сердечная недостаточность, заболевания печени и почек), обычно развивающихся из-за поражения слизистой оболочки кишечника, почек, печени, снижения синтеза белков плазмы крови;
- длительный прием ЛС — индукторов или ингибиторов ферментов метаболизма, а также ЛС, вытесняющих другие ЛС из связи с белком.

К факторам, повышающим риск развития опасных взаимодействий ЛС, относятся факторы самого ЛС: высокая доза, узкий терапевтический диапазон (сердечные гликозиды, некоторые антиаритмические ЛС, трициклические антидепрессанты и др.), назначение ЛС высокого риска развития лекарственных взаимодействий (НПВП, антикоагулянты, антибиотики, гипогликемические, антиаритмические, противосудорожные, антиретровирусные ЛС).

Риск развития опасного фармакокинетического взаимодействия ЛС выше, если препарат имеет небольшую *терапевтическую широту* (узкий терапевтический диапазон). Даже небольшое повышение концентрации в крови таких ЛС может привести к серьезным нежелательным реакциям вплоть до интоксикации.

К факторам, повышающим риск развития опасных взаимодействий ЛС, относятся другие факторы: возрастающая сложность схем лечения, отсутствие преемственности в оказании медпомощи, самолечение (прием ЛС безрецептурного отпуска), незавершенный пациентом курс лечения, одновременное назначение ЛС разными специалистами.

Особое внимание должно уделяться лекарственным взаимодействиям у пациентов пожилого и старческого возраста, у лиц с нарушением функции печени и почек, с сахарным диабетом, бронхиальной астмой, эпилепсией, пациентов отделений интенсивной терапии, беременных из-за риска развития нежелательных реакций.

### **Виды взаимодействия лекарственных средств**

Существует несколько видов взаимодействия ЛС: фармацевтическое, фармакокинетическое и фармакодинамическое.

**Фармацевтическое взаимодействие ЛС.** *Фармацевтическое*, или *физико-химическое, взаимодействие* — это взаимодействие ЛС между собой по физико-химическим механизмам. Фармацевтическое взаимодействие возникает либо еще до поступления ЛС в организм человека (в шприце, в инфузионном растворе, в микстуре и др.), либо в просвете ЖКТ до начала всасывания и заключается в химических или физико-химических реакциях между ЛС при их непосредственном контакте друг с другом. В результате фармацевтического взаимодействия может образовываться осадок, изменяться растворимость, цвет, запах и основные фармакологические свойства ЛС. Чаще всего внешний вид смеси не меняется, а теряются фармакологические свойства ЛС, 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 ЛС), окислителей (например, концентрированной глюкозы) и восстановителей (например, аскорбиновой кислоты).

Некоторые ЛС могут за счет физико-химического взаимодействия связывать лекарственные вещества, препятствуя созданию их терапевтических концентраций в крови. Это, в первую очередь, коллоидные растворы гидроксипропилкрахмала, декстрана (реополиглокин, полиглокин); препараты крови, растворы аминокислот, жировые эмульсии. Все эти ЛС недопустимо использовать как среду для приготовления различных инфузионных растворов.

Фармацевтическое взаимодействие может быть связано с комбинированием различных ЛС, используемых для усиления эффектов. Однако может возникать и неблагоприятное взаимодействие, которое расценивается как несовместимость ЛС. Проявляется такая несовместимость ослаблением, полной утратой или изменением характера фармакотерапевтического эффекта либо усилением побочного и/или токсического действия ЛС. Это происходит при одновременном назначении двух или более ЛС (фармакологическая несовместимость). Несовместимость возможна также при изготовлении и/или хранении комбинированных лекарственных препаратов (фармацевтическая несовместимость).

**Фармакокинетическое взаимодействие ЛС.** Под *фармакокинетическим взаимодействием* понимают влияние одного ЛС на фармакокинетические процессы (всасывание, распределение, метаболизм, выведение) другого. Результатом такого взаимодействия становится изменение концентрации ЛС в плазме, а следовательно, и на специфических молекулах-мишенях ЛС (рецепторах, ферментах, ионных каналах).

Фармакокинетическое взаимодействие ЛС может происходить на уровне всасывания, распределения, метаболизма и выведения.

**Взаимодействие ЛС при всасывании.** Изменение всасывания через ЖКТ одних ЛС под действием других может происходить различными путями: изменением микроциркуляции, образованием хелатных соединений, изменением рН, влиянием на нормальную микрофлору кишечника, повреждением слизистой оболочки кишечника, изменением моторики ЖКТ и влиянием на гликопротеин-Р. Эти изменения могут приводить к ослаблению или усилению всасывания через ЖКТ. Как правило, взаимодействие ЛС на уровне всасывания развивается при их одновременном приеме или при интервале между приемами препаратов менее 2 ч. Наиболее значительно нарушается всасывание ЛС в тех случаях, когда одно ЛС связывается или становится нерастворимым под влиянием другого. Например, антибактериальные ЛС (тетрациклины, фторхинолоны, макролиды) при взаимодействии с некоторыми двух- и трехвалентными ионами (Ca, Al, Fe, Mg) образуют комплексы, которые практически не всасываются. Всасывание метациклина и доксициклина почти полностью подавляется сульфатом железа и другими его препаратами.

Взаимодействие при всасывании особенно значимо для ЛС с коротким периодом полувыведения, а также ЛС, для развития фармакологических эф-

фактов которых необходимо быстрое достижение максимальной терапевтической концентрации (даже при незначительном уменьшении всасывания подобных ЛС достигаются лишь субтерапевтические концентрации, а следовательно, снижается эффективность фармакотерапии).

*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 ЛС, послужившего причиной развития тяжелой аллергической реакции (анафилактического шока, отека Квинке).

*Образование комплексов и хелатных соединений.* В ЖКТ могут образовываться невсасывающиеся комплексы и хелатные соединения. Так, активированный уголь и антациды значительно угнетают всасывание практически всех ЛС. Ионообменные смолы, которые назначают для лечения гиперлипидемий (колестирамин® и др.), могут снижать всасывание самых разнообразных ЛС: антикоагулянтов, дигоксина, тиазидных диуретиков, гормонов щитовидной железы и жирорастворимых витаминов. Взаимодействий ЛС подобного рода можно избежать, если между приемом препаратов сделать промежуток не менее 4 ч.

*Изменение рН желудочного содержимого.* Неионизированные ЛС более липофильны и лучше всасываются в ЖКТ, чем ионизированные. Большинство ЛС представляют собой слабые кислоты или слабые основания. Увеличение рН желудочного содержимого будет приводить к повышению ионизации слабых кислот и снижению ионизации слабых оснований, следовательно, всасывание первых будет угнетаться, а вторых — усиливаться. Таким образом, ЛС (антациды, блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов, ингибиторы протонной помпы), влияющие на рН желудочного содержимого, могут изменять всасывание ЛС, назначаемых вместе с ними.

Так, кетоконазол и другие противогрибковые ЛС — производные азола (слабые кислоты) — практически не всасываются, если их принимают вместе с блокаторами H<sub>2</sub>-рецепторов или ингибиторами протонного насоса. Совместное назначение антацидов с барбитуратами (слабые кислоты) приводит к полному устранению снотворного эффекта последних. При увеличении рН желудочного содержимого препараты в форме кишечнорастворимых таблеток могут всасываться быстрее (оболочка таблетки растворяется быстрее) до того, как препарат достигает тонкой кишки. Подобного рода взаимодействий при всасывании можно избежать, если назначать ЛС с интервалом не менее 2 ч.

*Изменение состояния нормальной микрофлоры ЖКТ.* Нормальная микрофлора ЖКТ принимает активное участие во всасывании некоторых ЛС (дигоксина, эстрогенов). В связи с этим антибактериальные ЛС, особенно

широкого спектра, влияя на нормальную микрофлору ЖКТ, могут изменять всасывание этих ЛС. Совместное назначение дигоксина с эритромицином приводит к повышению концентрации дигоксина в крови, что сопровождается возникновением нежелательных реакций вплоть до гликозидной интоксикации.

В некоторых случаях на эффекте ЛС могут сказываться изменения кишечной флоры, вызванные другим лекарственным веществом. Например, противомикробные средства могут значительно снизить синтез витамина К кишечными микроорганизмами и тем самым усилить действие антикоагулянтов (риск развития кровотечений).

*Повреждение слизистой оболочки кишечника.* Цитостатики, назначаемые при лечении злокачественных опухолей, могут повреждать слизистую оболочку кишечника, что приводит к замедлению всасывания некоторых ЛС. Так, циклофосамид, винкристин, прокарбазин могут угнетать всасывание дигоксина (при этом его эффективность снижается).

*Изменение моторики ЖКТ* может приводить либо к ускорению, либо к замедлению всасывания ЛС. Увеличение скорости опорожнения желудка в большинстве случаев повышает скорость всасывания ЛС, поскольку препарат быстрее достигает большей поверхности всасывания в тонкой кишке. Концентрация циклоспорина в плазме возрастает примерно на 30 %, когда его принимают вместе с прокинетику метоклопрамидом, поскольку он ускоряет опорожнение желудка. По этому же механизму метоклопрамид увеличивает всасывание парацетамола, диазепам, пропранолола и солей лития. Обратное действие наблюдают при одновременном назначении труднорастворимых ЛС и прокинетику. Моторику ЖКТ могут усиливать наряду с прокинетиками слабительные препараты. Противоположное действие — увеличение времени прохождения ЛС по ЖКТ под действием спазмолитиков, наркотических анальгетиков, блокаторов Н<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов. При этом всасывание и биодоступность ЛС увеличивается, а следовательно, повышается риск возникновения нежелательных реакций.

*Влияние на активность гликопротеина-Р.* Гликопротеин-Р — АТФ-зависимый белок-переносчик, локализованный на мембране клеток слизистой оболочки кишечника (энтероцитах, гепатоцитах, клетках проксимальных почечных канальцев и эндотелиоцитах гистогематических барьеров: гематоэнцефалического, гематоовариального, гематотестикулярного и гематоплацентарного). В кишечнике гликопротеин-Р выполняет роль своеобразного насоса, «выкачивающего» ЛС из клетки в просвет кишечника. Располагаясь в гепатоцитах, гликопротеин-Р способствует выведению ксенобиотиков в желчь.

Гликопротеин-Р — адаптационный механизм, возникший в процессе эволюции для защиты организма человека от ксенобиотиков. Среди ЛС суще-

ствуется несколько ингибиторов гликопротеина-Р, угнетающих его активность (верапамил, кетоконазол, амидарон). Совместное применение ингибиторов гликопротеина-Р с его субстратами может приводить к увеличению концентрации последних в плазме, в результате чего повышается риск развития нежелательных реакций. У гликопротеина-Р имеются и индукторы, повышающие его активность, в результате чего отмечается снижение концентрации субстратов гликопротеина-Р в плазме крови (за счет угнетения всасывания и ускорения выведения), а следовательно, и недостаточная эффективность ЛС (дексаметазон, зверобой и др.).

***Взаимодействие ЛС при распределении.*** Среди всех взаимодействий ЛС при распределении наибольшее значение имеет взаимодействие на уровне связи с белками плазмы. Целый ряд ЛС имеют высокое сродство к белкам плазмы. При этом слабые кислоты связываются с альбумином, а слабые основания — с  $\alpha_1$  кислым гликопротеином. Если в крови оказывается ЛС с более высоким сродством к белкам, оно вытесняет из связи своего «конкурента», обладающего меньшим сродством к белкам. Этот часто встречающийся механизм приводит к увеличению свободной, или активной, фракции ЛС, которая хуже связывается с белками, тем самым усиливая его фармакологическое действие, в том числе и нежелательные реакции. Так, салицилаты, фенилбутазон, клофибрат увеличивают частоту кровотечений, вытесняя из связи с белком непрямые антикоагулянты (варфарин, аценокумарол).

***Взаимодействие ЛС при метаболизме (биотрансформации).*** В настоящее время известно более 300 ЛС, влияющих на метаболизм других ЛС. При этом ЛС способны как повышать активность ферментов метаболизма ЛС (индукция), так и подавлять ее (ингибирование).

***Индукция ферментов метаболизма ЛС.*** Под индукцией ферментов метаболизма понимают абсолютное увеличение их количества и активности при воздействии на них определенного химического соединения, в частности ЛС. Индукции могут подвергаться ферменты как I фазы метаболизма (изоферменты цитохрома Р-450), так и II фазы (уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераза). Индукция ведет к ускорению метаболизма ЛС и, как правило, к снижению их фармакологической активности. Повышение активности изоферментов системы цитохрома Р-450, вызванное рифампицином и барбитуратами, может приводить к снижению фармакологической эффективности непрямых антикоагулянтов (варфарина, аценокумарола, фениндиона), циклоспорина, глюкокортикоидов, кетоконазола, теofilлина, хинидина, дигитоксина и верапамила, что требует коррекции режима дозирования этих препаратов. При отмене индуктора ферментов метаболизма ЛС дозу сочтетаемого препарата следует снижать, предотвращая увеличение его концентрации в крови.

*Ингибирование ферментов метаболизма ЛС* — угнетение активности ферментов метаболизма под действием ксенобиотиков. Доступные механизмы:

1. Некоторые ЛС, обладающие высоким аффинитетом (сродством) к определенным ферментам (верапамил, нифедипин, хинидин) и снижающие метаболизм ЛС с более низким аффинитетом к этим ферментам. Подобный механизм называют конкурентным метаболическим взаимодействием.

2. Связывание с геном, регулирующим синтез определенных изоферментов цитохрома Р-450 (циметидин, флуоксетин, омепразол).

3. Прямая инактивация изоферментов цитохрома Р-450 и угнетение взаимодействия цитохрома Р-450 с НАДФ-Н-цитохром Р-450 редуктазой (флавоноиды).

Снижение активности ферментов метаболизма ЛС ведет к повышению концентрации в крови их субстратов и может стать причиной развития нежелательных реакций. Ингибиторами ферментов метаболизма могут быть не только ЛС, но и химические соединения, содержащиеся в продуктах питания. Так, флавоноиды сока грейпфрута ингибируют изофермент цитохрома Р-450 3А4. стакан сока грейпфрута замедляет клиренс нифедипина (субстрата изофермента цитохрома Р-450 3А4), принятого внутрь, в 2 раза, в результате чего возникают выраженная артериальная гипотензия и тахикардия.

***Взаимодействие ЛС при выведении.*** Взаимодействие ЛС при выведении может осуществляться по различным механизмам: изменению клубочковой фильтрации, канальцевой секреции или канальцевой реабсорбции.

***Изменение клубочковой фильтрации.*** ЛС, снижающие СКФ, обычно снижают фильтрационное давление путем уменьшения объема циркулирующей крови, снижения АД или сосудистого тонуса почечных артерий. Совместное применение ЛС, снижающих СКФ, с препаратами, выделяющимися преимущественно путем пассивной фильтрации, приводит к увеличению концентрации последних в крови и развитию нежелательных реакций. Например, снижение СКФ при введении фуросемида вызывает угнетение фильтрации аминогликозидных препаратов, что приводит к повышению их концентрации в крови и увеличению риска нефротоксичности.

***Изменение канальцевой секреции.*** Целый ряд ЛС, особенно органические кислоты, активно секретируются в проксимальной части канальца нефрона. Ингибирование этой системы может привести к увеличению концентрации в крови ЛС, преимущественно выводящихся путем канальцевой секреции.

***Изменение канальцевой реабсорбции.*** Реабсорбция отфильтрованных и секретированных ЛС происходит в дистальной части канальца нефрона и в собирательных трубочках, причем реабсорбции подвергаются только неионизированные молекулы ЛС. Поскольку на степень ионизации ЛС большое влияние оказывает рН мочи, его изменение может существенно влиять на реаб-

сорбцию ЛС. Так, при закислении мочи (например, аскорбиновой кислотой) угнетается реабсорбция слабых оснований, а при ощелачивании — слабых кислот. Важный и клинически значимый пример таких взаимодействий — использование натрия гидрокарбоната для ощелачивания мочи и ускорения выведения ацетилсалициловой кислоты или салицилатов (слабые кислоты) при отравлении этими ЛС. Кроме того, при лечении сульфаниламидами (слабые кислоты) для предупреждения развития нежелательных реакций (кристаллурии) назначают щелочное питье (щелочные минеральные воды).

ЛС, меняющие почечный кровоток, могут изменять СКФ и выведение других ЛС. Например, дигоксин, уменьшая клинические проявления хронической сердечной недостаточности, повышает почечный кровоток, увеличивает выведение фуросемида и его натрийуретический эффект.

**Фармакодинамическое взаимодействие ЛС.** Под *фармакодинамическим взаимодействием* понимают влияние одного ЛС на фармакологическую активность другого, при этом концентрация ЛС в плазме не изменяется. Фармакодинамическое взаимодействие связано с изменением фармакологической активности ЛС без изменения его концентрации в крови и на молекулах-мишенях (рецепторах, ферментах, ионных каналах). Эти взаимодействия могут быть прямыми или косвенными.

*Прямые фармакодинамические взаимодействия* возникают между ЛС, действующими в одном и том же месте:

- увеличение чувствительности и количества рецепторов к одному ЛС под действием другого. Примером может быть увеличение количества бета-адренорецепторов и их чувствительности к симпатомиметикам под действием глюкокортикоидов;

- снижение чувствительности рецепторов (десенситизация) к специфическому медиатору под влиянием агонистов или при опосредованном влиянии других ЛС. Примером служат трициклические антидепрессанты, снижающие чувствительность бета-адренорецепторов к бета-адреностимуляторам;

- конкуренция за рецепторы между ЛС однонаправленного и противоположного действия. Примерами антагонистического взаимодействия этого типа являются устранение действия морфия под влиянием налоксона или отсутствие эффекта от применения стимуляторов бета-адренорецепторов у пациента, принимающего бета-адреноблокаторы, вследствие того, что последние более прочно связаны с рецептором;

- 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 адреналином.

*Косвенные фармакодинамические взаимодействия.* При этом виде взаимодействия фармакодинамический эффект одного ЛС изменяет фармакоди-

намический эффект другого ЛС, однако эти два эффекта независимы друг от друга и происходят на различных уровнях регуляции физиологической системы. Клинически значимыми результатами фармакодинамического взаимодействия ЛС может быть антагонизм или синергизм.

Под *антагонизмом* понимают взаимодействие ЛС, приводящее к устранению части или всех фармакологических эффектов одного или нескольких ЛС. При прямом функциональном антагонизме два ЛС действуют на одни и те же рецепторы, но в противоположном направлении. При прямом конкурентном антагонизме два ЛС имеют структурное сходство, поэтому конкурируют за связь с рецептором или за возможность участия в каком-либо биохимическом процессе. Непрямой антагонизм — это действие двух ЛС на различные структуры (рецепторы) в противоположном направлении. Физико-химический антагонизм — это физико-химическое взаимодействие двух ЛС, в результате которого они инактивируются (антидоты). Явления антагонизма широко используется в медицинской практике для лечения отравлений и снятия побочных эффектов ЛС.

*Синергизм* характеризуется однонаправленным действием ЛС, обеспечивающим более сильный фармакологический эффект, чем действие каждого препарата в отдельности. Различают несколько видов синергизма.

*Сенсибилизирующее взаимодействие* — взаимодействие, при котором фармакологический эффект одного ЛС усиливается другим препаратом, не обладающим данным фармакологическим эффектом. Например, линкомицин не обладает миорелаксирующим действием, но усиливает эффект миорелаксантов вплоть до остановки дыхания.

*Аддитивное действие* — результат синергичного взаимодействия ЛС, при котором фармакологический эффект сочетания препаратов больше, чем действие одного из компонентов, но меньше предполагаемого эффекта их суммы. Например, такой эффект наблюдается при комбинированном применении нитроглицерина совместно с бета-адреноблокаторами при ишемической болезни сердца или аминазина в сочетании с препаратами для наркоза.

*Суммация действия* (простое сложение) — взаимодействие, при котором фармакологический эффект сочетания ЛС примерно равен сумме эффектов каждого из них. Эффект суммации возникает при введении в организм веществ, влияющих на одни и те же рецепторы или имеющих одинаковый механизм действия, а именно веществ одной фармакологической группы.

*Потенцирование* (усиление действия лекарств при совместном приеме) — взаимодействие, при котором конечный фармакологический эффект сочетания ЛС больше суммы эффектов каждого компонента. Потенцирование возникает при комбинированном введении ЛС, действующих в одном направлении на разные рецепторы и имеющих неодинаковый механизм действия, веществ разных фармакологических групп.

*Взаимодействие на уровне транспортных медиаторных систем.* Симпатомиметики способствуют избыточному выбросу из симпатических окончаний норадреналина, накапливающегося в них в результате угнетения MAO (моноаминоксидазы).

## ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Понятие «рациональное использование лекарств» экспертами ВОЗ определено следующим образом: «Рациональное использование ЛС означает, что пациенты их принимают надлежащим образом в соответствии с клинической необходимостью, в дозах, отвечающих их индивидуальным потребностям, в течение адекватного периода времени, при этом стоимость ЛС минимальна для пациентов и для общества в целом».

ВОЗ выдвигает и рекомендует для реализации на национальном уровне 12 ключевых положений, способствующих рациональному использованию ЛС:

1. Наличие межведомственного государственного органа, координирующего принципы назначения лекарств.
2. Использование клинических руководств.
3. Использование списка необходимых лекарств, составленного на основе лучших стандартов лечения.
4. Наличие лекарственных и терапевтических комитетов в регионах и больницах.
5. Обучение студентов фармакологии проблемно-ориентированным методом.
6. Постдипломное медицинское образование как требование для лицензирования/аттестации медицинских работников.
7. Проведение надзора, аудита и обеспечение обратной связи при контроле использования лекарств.
8. Независимая информация о лекарствах.
9. Обучение и информация о лекарствах для населения.
10. Предотвращение реализации корыстных финансовых интересов.
11. Соответствующее четкое регулирование использования лекарств.
12. Достаточное государственное финансирование, обеспечивающее доступность лекарств, подготовку и работу медицинского персонала.

Фармакотерапия должна быть эффективной и безопасной.

Эффективность — совокупность характеристик лекарственного препарата, обеспечивающих достижение профилактического, диагностического или лечебного эффекта либо восстановление, коррекцию или изменение физиологических функций организма человека.

Безопасность — характеристика лекарственного препарата, основанная на достаточной доказательной базе, подтверждающей отсутствие недопустимого риска, связанного с возможностью причинения вреда и/или нанесения ущерба здоровью человека, при соблюдении требований по медицинскому применению, транспортировке, хранению.

Приступая к лечению конкретного пациента, врач должен решать множество задач, важнейшей из которых является выбор ЛС (или комбинации ЛС) для стартового и последующего лечения. Кратко эти задачи могут быть сформулированы следующим образом:

1. Выбрать группу ЛС.
2. Определиться в выборе конкретного представителя группы.
3. Назначить адекватный режим дозирования с учетом функции экскреторных органов.
4. Определить длительность терапии.
5. Учесть лекарственные взаимодействия и осложнения проводимой фармакотерапии.

Несмотря на наличие информации о наиболее опасных взаимодействиях ЛС, единого общепринятого списка рациональных и нерациональных комбинаций ЛС нет. В настоящее время доступен ряд интернет-ресурсов, позволяющих оценить наличие или отсутствие неблагоприятных взаимодействий ЛС, с указанием рациональных и нерациональных комбинаций:

- [https://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](https://www.drugs.com/drug_interactions.html) (регулярно обновляемый англоязычный ресурс лекарственных препаратов. Источники данных: IBM Watson Micromedex (updated 1 July 2021), Cerner Multum™ (updated 1 July 2021), ASHP (updated 30 June 2021) и др.);
- <https://www.webmd.com/interaction-checker/default.htm> (англоязычный медицинский сайт, в том числе предоставляющий возможность проверить наличие взаимодействия ЛС);
- <https://checkmed.info/> (русскоязычный интернет-ресурс);
- <https://combomed.ru/> (русскоязычный сервис проверки совместимости лекарственных препаратов);
- <https://kiberis.ru/?vsaimodeistvia> (русскоязычная онлайн-программа «Киберис»).

#### **НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ (ПОБОЧНЫЕ) РЕАКЦИИ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА**

Согласно определению ВОЗ, к **нежелательным (неблагоприятным) лекарственным реакциям** относят любую непреднамеренную и вредную для организма человека реакцию, которая возникает при использовании лекарственного препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики.

**Нежелательная реакция** — непреднамеренная неблагоприятная реакция организма человека, связанная с применением лекарственного препарата или исследуемого лекарственного препарата и предполагающая наличие возможной взаимосвязи с применением таких лекарственных препаратов (закон Республики Беларусь «Об обращении лекарственных средств» в редакции Закона Республики Беларусь от 13.05.2020 № 13-3).

Достоверно о связи нежелательной реакции с приемом ЛС можно судить в том случае, если она исчезла при отмене ЛС, а затем снова возникла при повторном его приеме. Частота возникновения нежелательных реакций зависит от индивидуальных особенностей, пола, возраста пациента, тяжести основного и сопутствующих заболеваний, фармакодинамики и фармакокинетики ЛС, дозы, длительности приема, путей введения препарата, взаимодействия ЛС.

Ни одна из существующих классификаций нежелательных реакций 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 развития.

По частоте развития нежелательные реакции подразделяются:

- на очень частые ( $\geq 1/10$ );
- частые (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ );
- нечастые (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ );
- редкие (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ );
- очень редкие ( $< 1/10000$ );
- реакции с неизвестной частотой (частота не может быть установлена на основании имеющихся данных).

Выделяют серьезные нежелательные реакции — любые неблагоприятные клинические проявления, которые вне зависимости от дозы ЛС приводят к смерти, требуют госпитализации или ее продления, приводят к стойкой потере трудоспособности (инвалидности) или стойкому снижению трудоспособности, проявляются врожденной аномалией / пороком развития или требуют медицинского вмешательства для предотвращения развития перечисленных состояний.

Различают также *непредвиденные нежелательные реакции* — реакции, характер, степень тяжести или исход которых не соответствуют информации, содержащейся в общей характеристике лекарственного препарата либо брошюре исследователя для исследуемого лекарственного препарата.

Общепринятой считают классификацию нежелательных реакций **по механизму развития**, принятую экспертами ВОЗ, которая выделяет нежелательные реакции различных типов.

*Тип А (предсказуемые реакции, зависящие от дозы)* — реакции, являющиеся результатом фармакологического действия ЛС. Реакции типа А,

зависят от дозы (частота и тяжесть увеличиваются при повышении дозы). Обычно предсказуемы, возникают довольно часто (около 80 % всех нежелательных реакций). Их часто можно избежать путем подбора индивидуальной дозы для каждого пациента. Такие реакции обычно описаны в общей характеристике ЛС (например, повышенная кровоточивость при применении антикоагулянтов). Летальность от реакций типа А относительно низка. С этим типом реакций связаны основные экономические затраты, ассоциированные с нежелательными последствиями фармакотерапии.

Реакции типа А во многом обусловлены наличием сопутствующих хронических заболеваний, исходным состоянием внутренних органов, индивидуальными фармакогенетическими характеристиками пациента. Они реже встречаются у ЛС с широким терапевтическим индексом и более вероятны при использовании ЛС с узким терапевтическим диапазоном (антикоагулянты, аминогликозиды, местные анестетики, антиаритмические препараты и др.).

При развитии нежелательных реакций типа А отмена ЛС требуется не всегда, часто достаточно снизить дозу для полного купирования или значительного ослабления их проявлений.

*Тип В (непредсказуемые реакции)* — реакции, возникающие у небольшого числа пациентов, не зависящие от дозы ЛС, более редкие, чем реакции типа А. Они непредсказуемы, обычно выявляются на стадии широкого применения, часто относятся к числу серьезных, сложны для изучения (трудно воспроизводимы в условиях эксперимента), связаны с относительно высокой летальностью. Нежелательные реакции типа В наиболее часто имеют иммунологическую природу и возникают у лиц с предрасполагающими факторами, прежде всего с наличием аллергических заболеваний (атопической формы бронхиальной астмы, дерматита, экземы, аллергического ринита, пищевой аллергии).

К факторам риска развития иммунологических реакций относятся: особенности структуры ЛС (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.

К нежелательным реакциям типа В относятся: лекарственная непереносимость, идиосинкразия, гиперчувствительность (иммунологические реакции), псевдоаллергические реакции (неиммунологические).

*Лекарственная непереносимость* — нежелательные эффекты ЛС, связанные с фармакологическими свойствами ЛС и возникающие при использовании терапевтических и субтерапевтических доз. Может наблюдаться индивидуальная непереносимость любого ЛС.

*Идиосинক্রазия* — нехарактерные реакции ЛС, которые не могут быть объяснены фармакологической активностью препарата. Такие реакции характеризуются резко повышенной чувствительностью больного к ЛС с необычайно сильным и/или продолжительным эффектом. В основе лежат реакции, обусловленные наследственными дефектами ферментных систем. К ним относятся гемолиз у пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, острые приступы порфирии и др.

*Псевдоаллергические реакции* — это реакции, которые клинически имитируют аллергические реакции, но не имеют иммунологического механизма. Они обусловлены высвобождением биологически активных веществ (гистамина, серотонина) из тучных клеток под влиянием ЛС. К реакциям этого типа относятся анафилактикоидные реакции при введении ванкомицина, анестетиков, рентгеноконтрастных средств, гемолиз под действием сульфаниламидов. В клинике часто бывает трудно отличить псевдоаллергические реакции от истинных аллергических реакций.

Чаще всего нежелательные реакции типа В представлены аллергическими реакциями I типа (гиперчувствительность немедленного типа): крапивницей, ангионевротическим отеком, анафилактическим шоком. Наиболее аллергогенными ЛС считают бета-лактамы антибактериальные препараты, местные анестетики, фитопрепараты.

Особый вид нежелательных реакций типа В — редкие, но опасные для жизни синдромы Лайелла и Стивенса–Джонсона, которые относят к реакциям гиперчувствительности замедленного типа. Летальность при развитии синдрома Стивенса–Джонсона составляет 30 %. Синдром Лайелла (эпидермальный некролиз) проявляется выраженной интоксикацией, сочетающейся с тотальным поражением кожи, и характеризуется высокой летальностью (до 70 %). Чаще всего данные синдромы развиваются при введении ЛС с сульфониламидной структурой (сульфаниламиды, гипогликемические ЛС — производные сульфонилмочевины, диуретики).

*Тип С* — реакции, обусловленные длительным приемом и отменой ЛС. Часто они проявляются толерантностью, лекарственной зависимостью, кумуляцией, сенсбилизацией, синдромом отмены.

*Кумуляция* — это накопление лекарственного вещества и его эффектов в организме. Кумуляция бывает двух видов: материальная, когда накапливается само лекарственное вещество, и функциональная, когда накапливается эффект ЛС. В случае кумуляции усиливается не только лечебное, но и токсическое действие ЛС. Для предотвращения кумуляции следует уменьшить дозу препарата и увеличить интервалы между приемами.

*Привыкание* (толерантность) — это снижение эффекта при повторном введении ЛС в той же дозе. Эффект препарата можно восстановить посред-

ством: увеличения дозы (это нерационально, т. к. нельзя повышать ее непрерывно), чередования ЛС, перерыва в лечении, использования комбинации ЛС.

*Тахифилаксия* — это форма привыкания, развивающаяся на повторное введение ЛС в пределах от нескольких минут до одних суток.

*Синдром отдачи* — суперкомпенсация процесса после отмены ЛС с резким обострением по сравнению с долечебным периодом. Чтобы избежать его, надо отменять ЛС, постепенно снижая дозу.

*Синдром отмены* — подавление физиологических функций, связанное с резкой отменой ЛС. Так, отмена клонидина может привести к гипертоническому кризу, антиангинальных препаратов — к приступу стенокардии, антикоагулянтов — к тромбозам.

Особым видом нежелательных реакций типа С считают *лекарственную зависимость*. Широко известно развитие зависимости к психостимуляторам, опиоидным анальгетикам, барбитуратам и другим средствам с психотропными свойствами.

По определению ВОЗ, психическая зависимость — это «зависимость, при которой ЛС вызывает чувство удовлетворения и психического подъема и которое требует периодического или постоянного введения ЛС, чтобы испытать удовольствие или избежать дискомфорта». Физическая зависимость — это адаптивное состояние, которое проявляется в интенсивных физических расстройствах (синдром абстиненции), когда прекращается введение соответствующего ЛС. Абстиненция — это комплекс специфических психических и физических симптомов, характерных для каждого вида наркотиков.

*Тун D* — это отсроченные нежелательные реакции, возникающие через несколько месяцев и даже лет после отмены ЛС. В их основе лежит мутагенность, канцерогенность, нарушения репродуктивной функции, тератогенность, обусловленные предшествующим приемом ЛС. Влияние некоторых ЛС на *генетический аппарат* потенциально может иметь значение в патогенезе канцерогенеза. Данные о канцерогенности ЛС базируются на результатах экспериментальных исследований и данных статистических исследований, которые далеко не точны и не однозначны и подразумевают длительный период воздействия канцерогена. Пока эта проблема остается неразрешенной, хотя мутагенные свойства обнаружены у многих ЛС (андрогены, хлороформ, глюкокортикоиды, цитостатики, эпинефрин, эстрогены, нитриты, нитрофураны, витамины). Тератогенные и эмбриотоксические влияния ЛС на человека относят к числу наименее изученных. Тем не менее большинство ЛС при беременности (особенно в ее ранние сроки) следует назначать только по строгим показаниям. Тератогенное действие — нарушения развития плода, чаще проявляющиеся при использовании ЛС в первый триместр беременности. Ряд ЛС противопоказан в более поздние сроки.

Выделяют еще и *тип E* — *лекарственную устойчивость*, часто встречающуюся во врачебной практике, хотя иногда трудно провести границу между устойчивостью и сниженной чувствительностью к ЛС. Лекарственную устойчивость следует считать нежелательной реакцией только в том случае, когда отсутствие эффекта от ЛС не преодолевается увеличением дозы или эффект проявляется только в дозе, вызывающей эту реакцию. В большинстве случаев речь идет не об устойчивости, а о снижении индивидуальной чувствительности к ЛС.

Факторы, предрасполагающие к развитию нежелательных реакций: ранний детский возраст, возраст старше 60 лет, пол (чаще нежелательные реакции выявляются у женщин), наличие нежелательных реакций в анамнезе, наличие патологии элиминирующих органов (печени и/или почек), высокая доза и длительное применение ЛС (особенно при приеме ЛС с узким терапевтическим диапазоном).

Нежелательные реакции развиваются чаще и протекают тяжелее у детей и лиц старческого возраста из-за возрастных особенностей: несовершенны физиологические механизмы элиминации ЛС, снижено их связывание с белками плазмы, изменена чувствительность биохимических систем эффекторных органов.

У пациентов с патологией органов, принимающих участие в метаболизме и экскреции ЛС, чаще наблюдают нежелательные реакции после приема ЛС, подвергающихся биотрансформации в печени (фенитоин, лидокаин, пропранолол, морфин, барбитураты, антикоагулянты для приема внутрь, многие диуретики, алкалоиды спорыньи). Патология почек может существенно изменять фармакокинетику ЛС, преимущественно выводящихся почками. К таким средствам относят: дигоксин, производные нитрофурана, аминогликозиды, этакриновую кислоту, фуросемид, цефалоспорины.

У пациентов в тяжелом состоянии, связанном с основным или сопутствующим заболеванием, риск развития нежелательных реакций увеличивается: чем тяжелее состояние пациента, тем чаще возникают нежелательные реакции.

Нетипичная, индивидуальная и неадекватная дозе реакция на ЛС может быть обусловлена беременностью, гипотрофией, гипоальбуминемией. В частности, при снижении концентрации альбумина в крови повышен риск интоксикации ЛС с кислыми свойствами, образующими в норме фармакологически инертные комплексы с белками. К таким препаратам относят: фенитоин, глюкокортикоиды, клофибрат, сульфаниламиды, антикоагулянты непрямого действия.

Нежелательные реакции могут быть обусловлены генетическими особенностями пациента. Выявление причин подобных нетипичных реакций, исследование их патогенетических механизмов — задача фармакогенетики.

В этих случаях чаще всего имеет место генетически детерминированная скорость метаболизма того или иного ЛС.

Частота нежелательных реакций возрастает по мере увеличения количества одновременно назначаемых ЛС, в том числе при полипрагмазии (необоснованное применение большого числа ЛС).

Сообщения о нежелательных реакциях должны быть оформлены в виде специально разработанного извещения, которое направляют в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении».

## ЧАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

### Клинико-фармакологическая характеристика нестероидных противовоспалительных препаратов

В стоматологии НПВП наиболее часто применяют при воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области и слизистой оболочки рта (пульпит, периодонтит, пародонтит, артрит и артроз височно-нижнечелюстного сустава, бурсит), для превентивной анальгезии, при послеоперационном и посттравматическом воспалительном отеке и боли, неврите лицевого нерва, невралгии тройничного нерва, миофасциальном болевом синдроме челюстно-лицевой области, гипертермии. Несмотря на то, что все НПВП имеют сходную фармакодинамику, при выборе препаратов следует учитывать различия по силе действия, скорости наступления, длительности и выраженности отдельных эффектов, а также способности вызывать нежелательные реакции.

Существует несколько принципов классификации НПВП: по химической структуре и характеру активности, продолжительности действия, способу применения, селективности в отношении циклооксигеназы (ЦОГ).

*Механизм действия* НПВП заключается в угнетении ЦОГ, которая отвечает за биотрансформацию арахидоновой кислоты в биологически активные вещества (простагландины, простаглицлины, тромбоксан). Установлено, что существует несколько изоформ ЦОГ. ЦОГ-1 контролирует выработку простагландинов (ПГ), обеспечивающих нормальную функциональную активность клеток и систем, отвечающих за целостность слизистой оболочки ЖКТ, функцию тромбоцитов, почечный кровоток и др. ЦОГ-2 участвует в синтезе ПГ при воспалении. В нормальных условиях ЦОГ-2 в основном образуется под действием тканевых факторов, инициирующих воспалительную реакцию. ЦОГ-3 обнаружен в головном и спинном мозге, принимает участие в развитии боли и лихорадки, но не связан с развитием воспаления.

### Классификация нестероидных противовоспалительных препаратов

#### Классификация НПВП:

1. Селективные ингибиторы ЦОГ-1 — кислота ацетилсалициловая (малые дозы: 75–325 мг).

2. Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2:

1) *производные кислот:*

– производные салициловой кислоты: кислота ацетилсалициловая, салициламид, метилсалицилат;

– производные фенилуксусной кислоты: диклофенак, ацеклофенак, этодолак;

– производные индолуксусной кислоты: индометацин;

– производные гетероарилуксусной кислоты: кеторолак;

– производные пропионовой кислоты: ибупрофен, флурбипрофен, кетопрофен, напроксен;

– оксикамы: пироксикам, лорноксикам, теноксикам;

– фенаматы: нифлумовая кислота, этофенамат;

– производные пиразолона: фенилбутазон, метамизол.

2) *некислотные производные* — парацетамол.

3. Преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2: нимесулид, мелоксикам.

4. Специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы): целекоксиб, валдекоксиб, эторикоксиб и др.

С клинической точки зрения для всех НПВП характерен ряд общих черт:

1. Неспецифичность противовоспалительного эффекта, т. е. тормозящее влияние на любой воспалительный процесс независимо от его этиологических и нозологических особенностей.

2. Сочетание противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего действий.

3. Относительно хорошая переносимость.

4. Связывание с альбуминами сыворотки, причем между различными ЛС существует конкуренция за места связывания.

### **Основные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов**

**Противовоспалительный эффект.** Развитие противовоспалительного эффекта отстает по времени от анальгезирующего. Последний отмечается в первые часы, в то время как противовоспалительный — через 10–14 дней регулярного приема, а при назначении напроксена или оксикамов еще позднее — на 2–4-й нед.

НПВП подавляют преимущественно фазу экссудации. Наиболее мощные ЛС (индометацин, диклофенак) действуют также на фазу пролиферации (уменьшая синтез коллагена и связанное с этим склерозирование тканей). На фазу альтерации НПВП практически не влияют. Дополнительными механизмами противовоспалительного действия НПВП являются: ингибирование синтеза активности интерлейкина-1; подавление функции нейтрофилов и взаимодействия лейкоцитов с эндотелием сосудов; угнетение активации NF- $\kappa$ B (фактора транскрипции), регулирующего синтез «провоспалительных» медиаторов; активация PPARs (peroxisoma proliferator activated receptors).

**Анальгезирующий эффект.** Некоторые ПГ ( $E_2$  и  $F_2$ ) могут повышать чувствительность болевых рецепторов к физическим и химическим стимуляторам (брадикинину и др.) НПВП, блокируя синтез ПГ- $E_2$  и ПГ- $F_2$ , в сочетании с прямым антибрадикининовым действием препятствуют проявлению алгогенного эффекта.

Анальгезирующий эффект НПВП проявляется при болях слабой и средней интенсивности, которые локализуются в мышцах, суставах, сухожилиях, нервных стволах, а также при головной или зубной боли. Преимуществом НПВП перед опиоидными анальгетиками является то, что они не угнетают дыхательный центр, не вызывают эйфорию и лекарственную зависимость.

**Жаропонижающий эффект.** НПВП, ингибируя ПГ в гипоталамусе, способствуют увеличению теплоотдачи и уменьшению теплообразования. Поскольку в поддержании нормальной температуры тела ПГ не участвуют, НПВП не влияют на величину нормальной температуры. Тормозящее действие НПВП на теплорегуляцию выражается также в снижении выделения клетками гипоталамуса серотонина, адреналина, ацетилхолина. НПВП также оказывают ингибирующее влияние на синтез в фагоцитах, моноцитах и ретикулоцитах эндогенных пирогенов и протеинов.

**Антиагрегантный эффект** развивается вследствие блокады ЦОГ тромбоцитов и угнетения синтеза тромбоксана А. Прием ацетилсалициловой кислоты в низких дозах (75–325 мг) приводит к необратимому антиагрегантному эффекту на период жизни тромбоцитов, остальные НПВП оказывают обратимый антиагрегантный эффект.

Как слабые органические кислоты НПВП хорошо всасываются из ЖКТ. Они практически полностью связываются с альбуминами плазмы, вытесняя при этом некоторые другие ЛС, а у новорожденных — билирубин, что может привести к развитию билирубиновой энцефалопатии. Гипоальбуминемия ведет к увеличению сыровоточной концентрации свободного препарата и может обуславливать увеличение токсичности. Большинство НПВП хорошо проникают в синовиальную жидкость суставов. Метаболизируются НПВП в печени, выделяются почками. На фармакокинетику НПВП влияет нарушение функций печени и почек, а также возраст пациента.

НПВП противопоказаны при эрозивно-язвенных поражениях ЖКТ, особенно в стадии обострения, выраженных нарушениях функции печени и почек, цитопениях, индивидуальной непереносимости, беременности и др.

Необходимо помнить, что существуют возрастные ограничения к применению ряда НПВП в детской практике. Применение в качестве жаропонижающих средств ацетилсалициловой кислоты и реже ряда других НПВП может привести к развитию синдрома Рея, проявляющегося острой невоспалительной (токсической) энцефалопатией в сочетании с жировой дистрофией внутренних органов, преимущественно печени (острый микровезикулярный стеатоз).

НПВП должны с осторожностью назначаться пациентам с бронхиальной астмой, а также пациентам, у которых ранее выявлялись нежелательные реакции при приеме любых других НПВП. Для пациентов с артериальной гипертензией или сердечной недостаточностью следует выбирать те НПВП, которые в наименьшей степени влияют на почечный кровоток.

**Нежелательные реакции (наиболее частые).** Основным негативным свойством всех НПВП является высокий риск развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ (диспептические расстройства, эрозии и язвы желудка, НПВП-гастродуоденопатия и др.). В качестве факторов риска гастротоксичности рассматривают: *Helicobacter pylori*, женский пол, возраст старше 65 лет, курение, злоупотребление алкоголем, семейный язвенный анамнез, наличие в анамнезе указаний на перенесенную язву, осложненную перфорацией или кровотечением, сопутствующие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, сопутствующий прием глюкокортикоидов, иммуносупрессантов, антикоагулянтов, длительную терапию НПВП, большие дозы или одновременный прием двух или более НПВП.

Главный патогенетический механизм развития НПВП-гастропатии обусловлен ингибированием ЦОГ-1, что приводит к подавлению синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка. В свою очередь, снижение синтеза простагландинов приводит к уменьшению синтеза слизи и бикарбонатов, являющихся основным защитным барьером слизистой оболочки желудка от агрессивных факторов желудочного сока. Изменение баланса защитных и агрессивных сред желудка приводит к формированию гастропатии.

Разработка и внедрение в широкую клиническую практику селективных НПВП, ингибирующих преимущественно ЦОГ-2, ответственную за развитие воспаления, снижает риск язвообразования по сравнению с неселективными НПВП, но при наличии других факторов риска он снова возвращается на прежний уровень.

НПВП-индуцированные поражения желудка клинически проявляются в виде субъективных симптомов со стороны ЖКТ (желудочная диспепсия), гастрита, эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ульцерогенное действие НПВП), в том числе острых язв, кровотечений из эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки, реже перфорации язв. Клинически при развитии НПВП-гастропатий возможно несоответствие симптоматики и эндоскопической картины поражения желудка и двенадцатиперстной кишки. Пероральное применение таблетированных форм препаратов, не покрытых кишечнорастворимой оболочкой, приводит к более быстрому развитию поражений слизистых ЖКТ. Применение парентеральных или ректальных форм также сопровождается деструктивным действием на ЖКТ, однако в более продолжительные сроки.

Нефротоксичность является второй по значимости группой нежелательных реакций НПВП (блокада синтеза ПГ-Е2 и простаглицлинов в почках вызывает сужение сосудов и ухудшение почечного кровотока, что ведет к развитию ишемических изменений в почках, снижению клубочковой фильтрации и объема диуреза). Происходит прямое воздействие на паренхиму почек, что вызывает интерстициальный нефрит (так называемая аналгетическая

нефропатия). Ингибиторы ЦОГ-2 снижают ЦОГ-2-зависимый синтез P<sub>g</sub>I<sub>2</sub> клетками сосудистого эпителия, но не влияют на ЦОГ-1-зависимый синтез тромбксана А<sub>2</sub> тромбоцитами, что может приводить к нарушению баланса P<sub>g</sub>I<sub>2</sub>/Тх А<sub>2</sub>, к активации агрегации, адгезии тромбоцитов и увеличению риска тромбообразования. Задержка воды, гипернатриемия, увеличение ОЦК вследствие угнетения ЦОГ-2 может способствовать повышению артериального давления, усугублению застойной сердечной недостаточности.

Механизм неблагоприятного воздействия НПВП на сердечно-сосудистую систему связан с повышением артериального давления, задержкой натрия, неблагоприятными эффектами со стороны почек, влиянием на функцию сосудов, что приводит к вазоконстрикции, активации тромбоцитов и протромботическим состояниям. НПВП нарушают баланс в системе простаноидов, предрасполагая к развитию нежелательных сердечно-сосудистых эффектов. Тромбксан А<sub>2</sub>, синтезирующийся в тромбоцитах с помощью ЦОГ-1, вызывает агрегацию тромбоцитов, вазоконстрикцию и пролиферацию клеток гладкой мускулатуры. В то же время, синтез простаглицина, опосредованный активностью ЦОГ-2 в эндотелиальных клетках сосудов, показывает противоположные эффекты: расслабление гладкой мускулатуры сосудов, мощную вазодилатацию, антитромботическое действие.

Селективное ингибирование ЦОГ-2, особенно при назначении высоко-селективных ингибиторов ЦОГ-2, может вызывать относительное снижение продукции простаглицина эндотелием, тогда как образование тромбксана А<sub>2</sub> в тромбоцитах не изменяется. Этот дисбаланс гомеостаза простаноидов может увеличить риск тромботических осложнений и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Гематологические осложнения при приеме НПВП проявляются развитием: гипохромной микроцитарной анемии, гемолитической анемии, тромбоцитопении (последние две формы имеют иммуноаллергическую природу).

Основной метод профилактики развития нежелательных реакций при применении НПВП — учет факторов риска, их коррекция (при возможности) и назначение НПВП с более благоприятным профилем желудочно-кишечной и сердечно-сосудистой безопасности. Дополнительным методом профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ является назначение ингибиторов протонной помпы, со стороны верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки — назначение ребамипида. Не существует эффективных медикаментозных методов нефро- и гепатопротекции для снижения риска НПВП-ассоциированных осложнений.

**Лекарственное взаимодействие.** НПВП могут усиливать действие непрямых антикоагулянтов, гипогликемических средств. НПВП ослабляют эффект ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-

блокаторов, диуретиков, повышают токсичность аминокликозидов, сердечных гликозидов. Антациды ослабляют всасывание НПВП из ЖКТ.

При необходимости назначения НПВП женщинам в период беременности (с целью обезболивания или в качестве жаропонижающего средства) препаратом выбора считают парацетамол. В I и II триместрах беременности могут применяться неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Начиная с 30-й нед. гестации, следует воздержаться от их применения из-за риска преждевременного закрытия артериального протока у плода, возникновения олигидрамниона и нарушения функции почек у новорожденного.

Таким образом, эффективность НПВП определяется рядом факторов: механизмом действия, биодоступностью, особенностями метаболизма, концентрацией в крови и тканях организма, скоростью развития терапевтического эффекта и его длительностью. Безопасность применения зависит от механизма действия, особенностей метаболизма, выведения препарата и его способности вступать в лекарственные взаимодействия.

#### **КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ**

Глюкокортикоиды (ГК) используют для лечения некоторых заболеваний полости рта, а также для уменьшения послеоперационных симптомов, таких как отек и боль, особенно после хирургических процедур в полости рта. Благодаря своим отличительным характеристикам противовоспалительного действия ГК нашли самое широкое применение при лечении острых и хронических состояний. Тем не менее эти препараты обладают некоторыми нежелательными реакциями, которые иногда могут быть серьезными и опасными для жизни, поэтому любой положительный результат от них всегда следует учитывать, принимая во внимание предполагаемые риски для пациента. Крайне важно стараться достичь терапевтического эффекта минимальной дозой лекарственного препарата.

ГК по происхождению классифицируются на природные (кортизол, гидрокортизон, гидрокортизона ацетат) и синтетические, которые в свою очередь разделяются на нефторсодержащие (преднизолон, преднизон, метилпреднизолон) и фторсодержащие (дексаметазон, триамцинолон, бетаметазон и др.).

Синтетические ГК более активны по сравнению с природными и действуют в меньших дозах. Они обладают различным соотношением глюкокортикоидной и минералокортикоидной активности. Более благоприятное соотношение между глюкокортикоидной/противовоспалительной и минералокортикоидной активностью отмечается у фторированных производных. Так, противовоспалительная активность дексаметазона (по сравнению с таковой гидрокортизона) выше в 30 раз, бетаметазона — в 25–40 раз, триам-

цинолона — в 5 раз, при этом влияние на водно-солевой обмен минимально. Фторированные производные отличаются не только высокой эффективностью, но и низкой абсорбцией при местном применении, то есть меньшей вероятностью развития системных побочных эффектов. Наличие в молекуле фтора уменьшает минералокортикоидные свойства, такие препараты показаны в основном для проведения коротких и мощных курсов терапии.

Метилпреднизолон лучше преднизолона по силе противовоспалительной активности и переносимости. Все другие ГК необходимо сравнивать с метилпреднизолоном.

По длительности действия ГК для системного применения подразделяются:

- на препараты короткого действия ( $T_{1/2}$  биологический из тканей 8–12 ч) — гидрокортизон, кортизон;
- препараты средней продолжительности действия ( $T_{1/2}$  биологический из тканей 12–36 ч) — преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон;
- препараты длительного действия ( $T_{1/2}$  биологический из тканей 36–72 ч) — бетаметазон, дексаметазон.

Инъекционные формы ГК выпускаются в виде различных эфиров. Наиболее распространенными являются сукцинаты, гемисукцинаты, фосфаты, ацетаты. Сукцинаты, гемисукцинаты и фосфаты водорастворимы и при парентеральном введении обладают быстрым и относительно кратковременным действием. В неотложных ситуациях они являются препаратами выбора и вводятся внутривенно. При внутримышечном введении максимальный эффект развивается через 1–2 ч. Среди водорастворимых существуют и такие эфиры, которые представляют собой пролекарства, например, метилпреднизолона сулептанат. После внутривенного введения он быстро гидролизуеться с высвобождением активного метилпреднизолона.

В то же время ацетаты и ацетониды представляют собой мелкокристаллические суспензии, не растворимые в воде. Их действие развивается медленно (часы) и продолжается длительно (недели). Их вводят в суставы, суставные сумки и т. д. При внутримышечном введении водонерастворимые эфиры медленно всасываются с началом действия через 24–48 ч, максимум — через 4–8 дней и продолжительностью действия до 4 нед. Нельзя вводить их внутривенно.

Эквивалентные дозы ГК по противовоспалительной активности для перорального применения: 5 мг преднизолона соответствуют 4 мг метилпреднизолона, 0,75 мг дексаметазона или бетаметазона. Минералокортикоидная активность (способность задерживать натрий, вызывать отеки, повышать артериальное давление) практически отсутствует у метилпреднизолона, дексаметазона и бетаметазона, незначительно выражена у преднизолона, самая высокая — у кортизона и гидрокортизона. В связи с этим кортизон и гидро-

кортизон в настоящее время применяются в качестве заместительной терапии для лечения заболеваний с гипофункцией надпочечников, а не с противовоспалительной целью.

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь ГК всасываются быстро и практически полностью в верхних отделах тощей кишки. Максимальная концентрация в крови отмечается через 0,5–1,5 ч. Пища несколько замедляет скорость их всасывания, но не уменьшает его степень. ГК — липофильные вещества, которые распределяются по всему организму. Примерный объем распределения преднизолона составляет 0,35–0,7 л/кг. Это связано с очень высокой способностью ГК связываться с белками сыворотки: транскортином и альбумином. Причем, если природные ГК связываются с белком на 90 %, то полусинтетические — на 40–60 %. Этим обусловлена более высокая концентрация в тканях полусинтетических ГК и их более высокая активность.

ГК метаболизируются микросомальными ферментами печени с образованием неактивных метаболитов (глюкуронидов или сульфатов). Природные препараты метаболизируются быстрее, чем полусинтетические, и имеют более короткий период полувыведения. Кортизон и преднизон вначале подвергаются пресистемному метаболизму, при котором происходит их превращение в активные метаболиты — гидрокортизон и преднизолон соответственно. Фторированные ГК (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) метаболизируются медленнее, чем другие, и имеют в 2–3 раза больший период полувыведения. ГК выводятся из организма почками путем клубочковой фильтрации в форме неактивных метаболитов. При однократном прохождении через почки большая часть ГК (85 %) реабсорбируется в канальцах и лишь около 15 % выводится из организма. При почечной недостаточности коррекция дозы не требуется.

**Механизм действия.** Выделяют два пути действия ГК: геномный и негеномный. Геномные эффекты ГК реализуются в дозах  $\geq 2,5$  мг в преднизолоновом эквиваленте посредством связывания с внутриклеточными цитозольными  $\alpha$ -рецепторами (GR $\alpha$ ). Терапевтическое действие развивается не ранее чем через 30 мин после образования гормонорецепторного комплекса. Связываясь с GR $\alpha$ , ГК воздействуют на внутриклеточные сигнальные пути, идущие от мембраны к ядру и опосредующие экспрессию генов синтеза провоспалительных факторов, а также регулируют жизненно важные метаболические процессы в клетке. ГК стимулируют выработку липокортина, который блокирует фосфолипазу A2. В результате блокируется распад фосфолипидов с образованием арахидоновой кислоты и, следовательно, нарушается синтез провоспалительных лейкотриенов и простагландинов. Блокада ядерного транскрипционного фактора каппа В (NF- $\kappa$ B) приводит к угнетению синтеза интерлейкинов-1 и -6, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), металлопротеиназ. NF- $\kappa$ B также влияет на активность индуцибельной NO-синтазы, с кото-

рой связано развитие цитотоксического окислительного стресса и системной воспалительной реакции. Посредством сложной модуляции цитокинов, интерлейкинов и молекул адгезии, а также вмешательства в процессы пролиферации и синтеза белка ГК блокируют чрезмерную активацию практически всех клеточных звеньев иммуновоспалительного ответа, включая макрофаги, моноциты, эндотелиальные клетки, базофилы, фибробласты и лимфоциты.

Таким образом, противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты ГК реализуются сразу несколькими параллельными путями. Негеномные эффекты развиваются в течение первых секунд и минут после введения ГК в высоких дозах. Их объясняют непосредственным взаимодействием молекул ГК с биомембранами, а также стероидоселективными мембранными рецепторами.

Выделяют четыре основные группы негеномных эффектов:

– стабилизация клеточных мембран и мембран органелл, снижение проницаемости капиллярного эндотелия, защита клеток от цитотоксического воздействия;

– угнетение активности фагоцитирующих мононуклеаров;

– подавление миграции лейкоцитов в очаг воспаления;

– снижение функциональной активности эндотелиоцитов, моноцитов, макрофагов, нейтрофильных гранулоцитов и фибробластов.

*Противовоспалительный эффект* ГК реализуется рядом механизмов: антиэкссудативным (стабилизирующее действие на биологические мембраны, уменьшение капиллярной проницаемости); антипролиферативным (угнетение пролиферации фибробластов и их активности в отношении синтеза коллагена); стабилизацией лизосомальных мембран (ограничение выхода протеолитических ферментов и предупреждение деструктивных процессов).

ГК ингибируют экспрессию генов провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), металлопротеиназы (коллагеназа, стромелизин), подавляют экспрессию молекул, принимающих участие в Т-клеточном распознавании антигенов. ГК снижают экспрессию молекул адгезии на мембранах эндотелиальных клеток и таким образом подавляют миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, что позволяет объяснить снижение резистентности больных к инфекции и развитие лейкоцитоза на фоне ГК-терапии.

*Иммунодепрессивное действие* ГК осуществляется через угнетение пролиферации лимфоидной ткани и клеточный иммунитет, что лежит в основе их применения при пересадке органов и тканей. ГК тормозят образование и нарушают кинетику Т-лимфоцитов (В-лимфоциты более устойчивы к действию ГК), снижают их цитотоксическую активность. Данное действие не обусловлено проявлением неспецифического цитостатического эффекта.

*Пермиссивное действие.* Под влиянием ГК увеличивается количество рецепторов к физиологически активным веществам — катехоламинам.

ГК повышают чувствительность адренорецепторов к катехоламинам и усиливают прессорное действие ангиотензина II. Считается, что благодаря этому ГК оказывают тонизирующее действие на сердечно-сосудистую систему. В результате происходит нормализация сосудистого тонуса, повышается сократимость миокарда и уменьшается проницаемость капилляров. Напротив, недостаточность выработки естественных ГК характеризуется низким сердечным выбросом, расширением артериол и слабой реакцией на адреналин. ГК усиливают и бронходилатирующее действие катехоламинов, восстанавливая чувствительность к ним  $\beta$ -адренорецепторов и стимулируя биосинтез этих рецепторов в бронхиальном дереве.

*Катаболический и антианаболический эффекты* оказывают ГК на белковый обмен (способствуют расщеплению сложных молекул белка и препятствуют биосинтезу белковых молекул). В результате в организме повышается распад белка и увеличивается выведение азотистых продуктов. Распад белка происходит в мышечной, соединительной и костной тканях. В крови снижается содержание альбумина.

*Влияние ГК на липидный и углеводный обмен* реализуется стимуляцией катаболизма триглицеридов и подавлением синтеза жира из углеводов. В то же время уменьшение жировой ткани конечностей часто сочетается с увеличением отложения жира на брюшной стенке, между лопатками, лице, шее. Гипергликемия под влиянием гормонов возникает вследствие усиленного образования глюкозы в печени из аминокислот (глюконеогенез) и подавления ее утилизации тканями; в печени увеличивается также содержание гликогена. ГК снижают чувствительность тканей к инсулину и уменьшают синтез нуклеиновых кислот.

ГК задерживают в организме натрий и воду на фоне потери калия, в кишечнике тормозят всасывание кальция, способствуют выходу последнего из костной ткани и выведению его с мочой, что может вызвать гипокальциемию и гиперкальциурию.

**Нежелательные реакции.** При системной терапии нежелательные реакции могут включать изменения со стороны многих органов и систем. Риск их появления, как правило, повышается с увеличением доз и длительности применения. Наиболее часто встречающиеся нежелательные явления при системном применении ГК: изменения со стороны ЖКТ, стероидный диабет, торможение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы за счет отрицательной обратной связи, снижение резистентности к инфекционным заболеваниям, метаболические нарушения (гипокалиемию, гипокальциемию), склонность к тромбозам, остеопороз, глаукома, экзофтальм, задняя субкапсулярная катаракта и др.

**Лекарственные взаимодействия.** Терапевтические и токсические эффекты ГК снижают индукторы микросомальных ферментов печени, уси-

ливают эстрогены и пероральные противозачаточные средства. Гликозиды наперстянки, диуретики (вызывающие дефицит калия), амфотерицин В, ингибиторы карбоангидразы повышают вероятность аритмий и гипокалиемии. Алкоголь и НПВП повышают риск эрозивно-язвенных поражений или кровотечений в ЖКТ. ГК ослабляют гипогликемическую активность противодиабетических средств и инсулина, натрийуретическую и диуретическую активность мочегонных, антикоагулянтный эффект производных кумарина и индандиона, гепарина, фибринолитический эффект стрептокиназы и урокиназы, активность вакцин (из-за снижения выработки антител).

### **ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА. ЛЕКАРСТВЕННЫЙ АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК**

В настоящее время аллергию рассматривают как иммунопатологический процесс, характеризующийся гиперчувствительностью сенсibilизированного организма к повторному воздействию аллергена.

В патогенезе аллергической реакции условно выделяют три основные стадии: иммунологическую, патохимическую, патофизиологическую. В *иммунологическую стадию* аллергической реакции в ответ на поступление в организм антигена происходит выработка специфических антител. В *патохимическую стадию* при повторном поступлении антигена происходит его взаимодействие со специфическими антителами или рецепторами Т-лимфоцитов, сопровождающееся дегрануляцией тучных клеток и базофилов с освобождением медиаторов аллергии. В *патофизиологическую стадию* освободившиеся из гранул тучных клеток и базофилов биологически активные вещества оказывают неблагоприятное воздействие через клеточные рецепторы на окружающие ткани, инициируя гиперергическое воспаление.

*Псевдоаллергические реакции* — это состояния, клиническая картина которых напоминает аллергические заболевания. При псевдоаллергии дегрануляция базофилов и тучных клеток происходит без иммунных взаимодействий (полностью отсутствует иммунологическая фаза) в результате воздействия различных веществ-гистаминолибераторов: естественных пептидов, микробных факторов, лекарственных препаратов (природных пенициллинов, полимиксинов, тетрациклинов, неселективных НПВП, йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ), пищевых продуктов. Псевдоаллергические реакции могут развиваться при первом контакте с либератором, обычно они дозозависимы.

Существуют как минимум 4 вида гистаминовых рецепторов в организме человека. Связываясь с  $H_1$ -рецепторами, гистамин вызывает сокращение гладких мышц бронхов, кишечника, сосудов малого круга кровообращения, повышает проницаемость сосудов, усиливает секрецию слизистых желез носа, усиливает продукцию простагландинов. С участием  $H_2$ -гистаминовых

рецепторов осуществляется экстравакулярная регуляция тонуса гладкой мускулатуры матки, кишечника. Эффект гистамина при воздействии на этот тип рецепторов проявляется бронходилатацией, усилением желудочной секреции, ингибированием выделения лизосомальных ферментов из нейтрофилов, активацией Т-супрессоров, вазодилатацией и т.д.  $H_3$ -гистаминовые рецепторы в основном сосредоточены в ЦНС, на пресинаптических нервных окончаниях, на мембранах тучных клеток. На сегодняшний день существуют очень скудные и противоречивые сведения о локализации  $H_4$ -гистаминовых рецепторов.

Основная цель применения противоаллергических средств — контроль над аллергическим заболеванием с достижением устойчивой ремиссии и повышением качества жизни пациента. Противоаллергические средства подразделяются в зависимости от их способности влиять на различные стадии аллергической реакции — иммунологическую, патохимическую, патофизиологическую. Так, иммунологическую стадию аллергической реакции подавлять способны глюкокортикостероиды, иммунодепрессанты, НПВП; патохимическую — стабилизаторы мембран тучных клеток (кромоглициевая кислота, кетотифен, недокромил); патофизиологическую — антигистаминные ЛС, глюкокортикоиды. В этом разделе остановимся более подробно на клинико-фармакологических характеристиках антигистаминных ЛС.

Антигистаминные ЛС применяются при аллергических, воспалительных процессах, в патогенезе которых ведущую роль играет гистамин. Антигистаминные средства — группа ЛС, блокирующих  $H_1$ -рецепторы на мембранах клеток различных тканей по принципу обратимой конкуренции с гистамином.

Разделение ЛС на поколения обусловлено различием их фармадинамики и фармакокинетики, наличием дополнительных противовоспалительных, противоаллергических эффектов, а также профиля безопасности, что определяет как показания к назначению, так и клиническую эффективность препаратов 1-го и 2-го поколения. Важный дополнительный клинико-фармакологический признак в классификации блокаторов  $H_1$ -гистаминовых рецепторов 2-го поколения, — не считая их собственно противоаллергического действия, способность влиять на основные звенья иммунной системы, вовлеченные в реализацию аллергического процесса помимо связывания с  $H_1$ -рецепторами.

#### **Выделяют два поколения антигистаминных ЛС:**

– 1-ое поколение: фенирамин, кетотифен, клемастин, дифенгидрамин, меггидролин, доксиламин, хлоропирамин, прометазин, хифенадин, сецифенадин;

– 2-ое поколение: акривастин, диметинден, лоратадин, эбастин, азеластин, дименгидрилат, олопатадин, биластин, цетиризин, левоцетиризин, дезлоратадин.

**Антигистаминные ЛС 1-го поколения** действуют на периферические и центральные  $H_1$ -рецепторы гистамина за счет в различной степени проникновения через ГЭБ, вызывают седативный эффект и в целом не обладают дополнительным противоаллергическим действием.

Поскольку антигистаминные ЛС 1-го поколения имеют невысокую селективность к  $H_1$ -рецепторам и действуют непродолжительно из-за быстроты и обратности процесса конкурентной блокады  $H_1$ -рецепторов для достижения клинико-фармакологического эффекта необходимо 3–4-кратное применение ЛС в более высоких терапевтических дозах. По степени связывания с рецептором блокаторы  $H_1$ -гистаминовых рецепторов первого поколения уступают гистамину.

В основе эффектов антигистаминных ЛС 1-го поколения лежит их способность блокировать центральные и периферические  $H_1$ -рецепторы, а также рецепторы серотонина,  $\alpha$ -адренорецепторы и холинорецепторы.

Практически все  $H_1$ -антигистаминные ЛС 1-го поколения обладают высокой аффинностью к мускариновым рецепторам. М-холиноблокирующее действие  $H_1$ -антигистаминных ЛС проявляется сухостью слизистых оболочек полости рта, носа, горла, расширением зрачков и повышением внутриглазного давления, тахикардией, увеличением вязкости мокроты, задержкой мочеиспускания и др. Некоторые  $H_1$ -антигистаминные ЛС 1-го поколения способны блокировать серотониновые (сехифенадин) и дофаминовые (прометазин) рецепторы. Антисеротониновое действие приводит к повышению аппетита и увеличению массы тела. Фенотиазины (прометазин) обладают  $\alpha$ -адреноблокирующим действием, проявляющимся ортостатической гипотензией, головокружением, рефлекторной тахикардией. Для отдельных антигистаминных ЛС 1 поколения (дифенгидрамин) характерны местноанестезирующие свойства и способность блокировать ионные каналы кардиомиоцитов (IK<sub>r</sub>, INa и др.), что может привести к удлинению интервала QT и развитию желудочковой аритмии. Для  $H_1$ -антигистаминных ЛС 1 поколения характерно снижение терапевтической эффективности (тахифилаксия) при применении более 7–10 дней, что требует замены ЛС.

Антигистаминные ЛС 1-го поколения липофильны, быстро абсорбируются из пищеварительного тракта. Прием пищи может влиять на абсорбцию отдельных препаратов, например, мебгидролин и хифенадин принимают после еды, хлоропирамин — во время еды, а клемастин — до еды. Большинство антигистаминных ЛС 1-го поколения начинают действовать через 30 мин, эффект достигает максимума через 1–2 ч и сохраняется в течение 8–12 ч. Антигистаминные ЛС 1-го поколения в разной степени проникают через ГЭБ и блокируют от 50 до 90 %  $H_1$ -рецепторов головного мозга, что проявляется седативным и снотворным эффектами при использовании обычных терапевтических доз. При этом необходимо учитывать, что продолжительность

противоаллергического эффекта составляет 1,5–6 ч, а седативного — 24 ч. Иногда может возникнуть психомоторное возбуждение — «парадоксальная реакция» (чаще при обычных дозах у детей и в высоких токсических дозах у взрослых).

Антигистаминные ЛС 1-го поколения проникают и через плацентарный барьер, метаболизируются в печени, в основном гидроксилированием и метоксилированием (диметинден), метилированием (мебгидролин), S-окислением (прометазин). Препараты индуцируют микросомальные ферменты печени, выводятся через кишечник и в виде метаболитов — почками в течение суток, с материнским молоком, могут вызывать седативный эффект у детей, находящихся на грудном вскармливании,

**Противопоказания к применению:** гиперчувствительность, эпилепсия, закрытоугольная глаукома, синдром ночного апноэ, заболевания нижних отделов дыхательных путей, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в фазе обострения), воспалительные заболевания пищеварительного тракта, печеночная недостаточность, желтуха, предрасположенность к задержке мочи, выраженная почечная недостаточность, гипертрофия предстательной железы, беременность, кормление грудью, возрастные ограничения.

**Лекарственные взаимодействия.** Антигистаминные ЛС 1-го поколения усиливают действие этанола, седативных и снотворных ЛС, транквилизаторов и других средств, угнетающих ЦНС, потенцируют эффекты м-холинблокаторов и антигипертензивных ЛС. Барбитураты ускоряют элиминацию антигистаминных ЛС 1-го поколения и снижают их активность. Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) усиливают антихолинергическое и угнетающее ЦНС действие антигистаминных препаратов 1-го поколения. На фоне приема антигистаминных ЛС 1-го поколения, трициклические антидепрессанты и антихолинергические ЛС увеличивают риск повышения внутриглазного давления.

*Рассмотрим особенности применения отдельных антигистаминных ЛС первого поколения.*

**Дифенгидрамин.** Хорошо всасывается при приеме внутрь. Проникает через ГЭБ, плаценту, в грудное молоко. Метаболизируется главным образом в печени, частично — в легких и почках. Выводится из тканей через 6 ч. Период полувыведения — 4–10 ч. В течение суток полностью выводится почками в виде метаболитов, конъюгированных с глюкуроновой кислотой. Существенные количества выводятся с молоком и могут вызывать седативный эффект у детей грудного возраста (может наблюдаться парадоксальная реакция, характеризующаяся чрезмерной возбудимостью). Потенцирует действие алкоголя и препаратов, угнетающих ЦНС. Ингибиторы моноаминоксидазы усиливают антихолинергическую активность димедрола. Препарат

усиливает антихолинергические эффекты лекарственных средств с м-холиноблолирующей активностью. Вызывает сонливость и нарушает быстроту реакции, вследствие чего препарат нельзя применять при управлении автомобилем и работе с потенциально опасной техникой.

**Клемастин.** После приема внутрь почти полностью всасывается из ЖКТ.  $C_{\max}$  отмечается через 2–4 ч. Продолжительность действия 10–12 ч. Связывание с белками плазмы составляет 90–95 %. Проходит через ГЭБ, в небольшом количестве проникает в грудное молоко. Метаболизируется в печени. Выведение из плазмы — двухфазное. Метаболиты выделяются почками (45–65 %). Внутриагтериальное введение клемастина категорически запрещается!

**Хифенадин.** В отличие от классических препаратов этой группы, хифенадин активизирует фермент диаминооксидазу, который расщепляет до 30 % эндогенного гистамина. Этим объясняется эффективность хифенадина у пациентов, нечувствительных к другим антигистаминным препаратам. Продолжительность назначения хифенадина составляет 10–15 дней. По противогистаминной активности и длительности действия хифенадин превосходит дифенгидрамин. Хифенадин обладает умеренным противосеротонинным и слабым холинолитическим действием, выраженными противозудными и гипосенсибилизирующими свойствами. Хифенадин обладает низкой липофильностью, плохо проникает через ГЭБ. Хифенадин не усиливает угнетающее действие алкоголя и снотворных средств на центральную нервную систему. Обладая слабыми М-холиноблолирующими свойствами, может снижать моторику желудочно-кишечного тракта и увеличивать всасывание медленно абсорбирующихся лекарственных средств (например, антикоагулянтов непрямого действия — производных кумарина).

**Хлоропирамин.** Хорошо проникает через ГЭБ. Около 7,9 % препарата связывается плазменными белками. Элиминируется быстрее у детей, чем у взрослых. Выводится в виде метаболитов преимущественно с мочой. Средства, защелачивающие мочу, повышают, а закисляющие — ослабляют терапевтические и побочные эффекты. При приеме препарата перед сном могут усиливаться признаки рефлюкс-эзофагита. Нарушает координацию движений. Усиливает действие лекарственных средств для общей анестезии, снотворных, седативных лекарственных средств, транквилизаторов, м-холиноблокаторов, опиоидных анальгетиков, местных анестетиков. Трициклические антидепрессанты и ингибиторы моноаминооксидазы усиливают м-холиноблолирующее и угнетающее действие на центральную нервную систему. Кофеин и фенамин уменьшают угнетающее действие на ЦНС. Одновременное применение с этанолом не рекомендуется (риск тяжелого угнетения ЦНС).

**Меггидролин.** Быстро абсорбируется из ЖКТ. Терапевтический эффект достигается через 15–30 мин, максимальное действие — через 1–2 ч. Практически не проникает через ГЭБ. Метаболизируется в печени путем метилирования. Вызывает индукцию микросомальных ферментов печени. Выводится почками. Продолжительность эффекта может достигать 48 ч. Обладает слабым м-холиноблокирующим действием, не вызывает выраженного седативного и снотворного эффекта.

**Прометазин.** Оказывает выраженное седативное, снотворное, антипсихотическое и гипотермическое действие. Предупреждает и успокаивает икоту. Выражено адренолитическое (гипотензивное, жаропонижающее действие), умеренное периферическое и центральное холинолитическое действие. При состояниях, сопровождающихся снижением артериального давления (анафилактическом шоке), его применять опасно. Противорвотное действие прометазина обусловлено центральным антихолинергическим эффектом, а также прямым тормозным эффектом на триггерные хеморецепторные зоны продолговатого мозга. Снижает порог судорожной готовности. Угнетает кашлевой рефлекс, у детей до 2 лет может провоцировать развитие ночного апноэ. Повышает потребность в рибофлавине.

**Антигистаминные ЛС 2-го поколения** действуют на периферические  $H_1$ -гистаминорецепторы, обычно не вызывают седативного эффекта, стабилизируют мембрану тучных клеток и обладают дополнительным противоаллергическим, противовоспалительным действием. Антигистаминные ЛС 2-го поколения в различной степени ингибируют простагландины, триптазу, лейкотриены, интерлейкины (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13), фактор некроза опухоли- $\alpha$ , ICAM-1, тормозят выделение провоспалительных хемокинов, подавляют адгезию и хемотаксис эозинофилов, IgE-обусловленную активацию базофилов. Благодаря собственно антиаллергическому действию антигистаминные ЛС 2-го поколения эффективны в ранней и поздней фазе аллергии, что значительно расширяет область их клинического использования. Среди антигистаминных ЛС 2-го поколения выделяют фармакологически активные метаболиты, к которым относятся цетиризин (метаболит гидроксизина), дезлоратадин (метаболит лоратадина). Отдельно выделяют левоцетиризин — левовращающий стереоизомер цетиризина.

Антигистаминные ЛС 2-го поколения и их фармакологически активные метаболиты более прочно связываются с  $H_1$ -рецепторами, а образовавшийся при этом лиганд-рецепторный комплекс диссоциирует медленно и обеспечивает длительный эффект при однократном применении в течение суток.

**Фармакокинетика.** Антигистаминные ЛС 2-го поколения и фармакологически активные метаболиты хорошо абсорбируются из пищеварительного тракта. Прием вместе с пищей замедляет абсорбцию лоратадина с увеличением AUC и времени достижения  $C_{max}$ . Прием эбастина вместе с

жирной пищей ускоряет его абсорбцию. Антигистаминные ЛС 2-го поколения и фармакологически активные метаболиты не проникают через ГЭБ, метаболизируются гидролизом (лоратадин), гидроксилированием (дезлоратадин), О-деалкилированием (левоцетиризин). Лоратадин практически полностью метаболизируется в печени под влиянием изофермента CYP3A4. В присутствии ингибиторов этой ферментной системы лоратадин может метаболизироваться изоферментом CYP2D6. Действие «метаболизуемых» H<sub>1</sub>-антигистаминных ЛС 2-го поколения (лоратадин, эбастин) может зависеть от вариабельности экспрессии фермента CYP3A4 системы цитохрома P450 печени. Такая вариабельность может быть обусловлена генетическими факторами, заболеваниями органов гепатобилиарной системы, одновременным приемом ряда ЛС (макролидов, противогрибковых средств из группы азолов, некоторых противовирусных средств, антидепрессантов и др.), продуктов (грейпфрута, петрушки, сельдерея), оказывающих ингибирующее воздействие на оксигеназную активность CYP3A4 системы цитохрома P450. В больших дозах или в сочетании с ингибиторами цитохрома P450 у отдельных представителей антигистаминных ЛС 2 поколения (терфенадин и астемизол) была установлена способность вызывать удлинение интервала QT на ЭКГ и развитие полиморфных желудочковых аритмий, в связи с чем они были изъяты с мирового рынка.

T<sub>1/2</sub> лоратадина возрастает у пожилых людей, у пациентов с хроническими заболеваниями печени и почек. В то время как у детей в возрасте от 2 до 15 лет T<sub>1/2</sub> цетиризина снижен. У пациентов с клиренсом креатинина менее 40 мл/мин клиренс левоцетиризина уменьшается, а T<sub>1/2</sub> увеличивается, что требует соответствующего изменения режима дозирования препарата. Левоцетиризин выделяется с грудным молоком.

К антигистаминным ЛС 2-го поколения и их активным метаболитам не развивается тахифилаксия, поэтому они принимаются 1 раз в сутки.

Преимущества активных метаболитов: быстрота развития эффекта, предсказуемость противоаллергического эффекта, возможность совместного приема с ЛС и продуктами, подвергающимися метаболизму через систему цитохрома P450, отсутствие дополнительной нагрузки на печень.

Антигистаминные ЛС не рекомендуют использовать во время беременности, а также в период грудного вскармливания. Применение отдельных антигистаминных ЛС возможно, только если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и новорожденного.

**Лекарственные взаимодействия** ЛС 2 поколения и их фармакологически активных метаболитов с другими ЛС. Этанол не влияет на эффекты эбастина и дезлоратадина. Ингибиторы CYP3A4 (в том числе кетоконазол, эритромицин), ингибиторы CYP3A4 и CYP2D повышают концентрацию лоратадина в крови. Эбастин не рекомендуют назначать одновременно с

кетоконазолом и эритромицином вследствие повышения риска удлинения интервала QT. Совместное применение левоцетиризина с макролидами или кетоконазолом не ведет к достоверным изменениям на ЭКГ.

*Рассмотрим особенности применения отдельных антигистаминных лекарственных средств 2-го поколения.*

**Лоратадин.** Лоратадин имеет высокую степень (97–99 %), а его активный метаболит — умеренную степень (73–76 %) связывания с белками плазмы. Лоратадин метаболизируется в дезлоратадин посредством системы цитохрома P450 3A4 и, в меньшей степени, системы цитохрома P450 2D6 (активный метаболит — дескарбозтоксилоратадина). В течение 24 ч 27 % общей дозы выводится с мочой в виде метаболитов. Через 10 сут экскретируются в равной степени с мочой и фекалиями.  $T_{1/2}$  лоратадина в среднем — 8,4 ч, активного метаболита — в среднем — 28 ч. Легко проникает в грудное молоко в концентрации, эквивалентной уровню в плазме. При печеночной и/или почечной недостаточности уменьшают начальную дозу у взрослых до 5 мг 1 раз в сутки или 10 мг через день.

**Цетиризин.** Быстро всасывается из ЖКТ не менее 70 %, пища уменьшает скорость всасывания. Эффект проявляется в течение 1–2 ч после приема, длительность действия — более 24 ч, у новорожденных и детей до 2 лет — около 12 ч, у пожилых людей — дольше, чем у взрослых. Минимально метаболизируется в печени (неактивный метаболит). В течение 24 ч 60 % выводится с мочой, 10 % — с фекалиями. Проникает в грудное молоко. При нарушении функции почек (С1 креатинина ниже 30 мл/мин)  $T_{1/2}$  увеличивается в 3 раза. При назначении цетиризина у 20 % пациентов возможно развитие седативного эффекта. Нельзя применять при уровне клиренса креатинина меньше 10 мл/мин.

**Дезлоратадин.** После приема внутрь через 30 минут определяется в плазме крови. Дезлоратадин не подавляет систему цитохрома (CYP 2D6 или CYP 3A4). Метаболизируется путем гидроксирования и глюкуронирования. Связывается с белками плазмы на 83–87 %. Не проходит через ГЭБ, проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Выводится с мочой (менее 2 % в неизменном виде) и фекалиями (менее 7 % в неизменном виде). Помимо собственного антигистаминового эффекта, подавляет выработку противовоспалительных цитокинов (интерлейкинов: ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-13); хемотаксис и адгезию эозинофильных гранулоцитов, IgE-зависимое выделение простагландина  $D_2$ , гистамина и лейкотриена  $C_4$ , образование супероксидного аниона полиморфно-ядерными нейтрофильными гранулоцитами, экспрессию P-селектина и других молекул адгезии.

Ингибиторы системы цитохрома практически не влияют на концентрацию дезлоратадина в плазме. Следует с осторожностью применять дезлоратадин одновременно с алкоголем.

**Левоцетиризин.** Является активным стереоизомером цетиризина (декстроцетиризин практически не обладает антигистаминным действием), обладает способностью более прочно и продолжительнее связываться с  $H_1$ -рецептором в сравнении с цетиризином.

Хорошо абсорбируется из ЖКТ, прием пищи уменьшает скорость абсорбции. Начинает действовать через 15 мин после приема у 50 % пациентов, постоянный уровень концентрации достигается через 2 сут. Объем распределения низкий (0,4 л/кг). В небольших количествах (< 14 %) метаболизируется в печени без участия системы цитохромов путем деалкилирования (фармакологически неактивного метаболита). Не обладает кардиотоксическим действием.  $T_{1/2}$  — около 8 ч. Около 85,4 % принятой дозы препарата выводится почками в неизменном виде; около 12,9 % — через кишечник. У пациентов с почечной недостаточностью  $T_{1/2}$  удлиняется. На фоне приема левоцетиризина снижается экспрессия молекул адгезии, уменьшается миграция эозинофилов, нейтрофилов и базофилов в органы-мишени, достоверно увеличивается количество регуляторных Т-клеток (CD4+, CD25+).

**Анафилаксия. Лекарственный анафилактический шок.** Анафилаксия — острая фатальная системная реакция гиперчувствительности. Характеризуется быстрым началом с жизнеугрожающими проявлениями со стороны дыхательных путей, нарушением дыхания и гемодинамики, обычно ассоциирующимися с изменениями со стороны кожи и слизистых.

Анафилактический шок — острая сердечно-сосудистая недостаточность, возникшая в результате анафилаксии.

Выделяют следующие формы анафилактических реакций: истинные (опосредованные IgE) и анафилактоидные (гистаминлибераторные). Бифазная анафилаксия — это рецидивирующая анафилактическая реакция, развивающаяся от 1 до 72 ч после разрешения начального эпизода анафилаксии (1–20 % случаев). Необходимость введения более одной дозы адреналина и более тяжелое течение анафилаксии указывают на повышенный риск развития бифазной анафилаксии.

К анафилактическому шоку относятся (код в соответствии с МКБ-10):

T78.0 Анафилактический шок, вызванный патологической реакцией на пищу

T78.2 Анафилактический шок неуточненный

T80.5 Анафилактический шок, связанный с введением сыворотки

T88.6 Анафилактический шок, обусловленный патологической реакцией на адекватно назначенное и правильно примененное ЛС

T88.7 Патологическая реакция на ЛС или медикаменты неуточненная.

Анафилаксия возможна при наличии одного из следующих критериев: острое начало (от 1 мин до нескольких часов), вовлечение кожи и слизистых (крапивница, зуд, гиперемия, отек губ, гортани, языка), респираторная недостаточность.

торные (одышка, свистящие хрипы, бронхоспазм, стридор, гипоксия) или кардиореспираторные расстройства (снижение АД и ассоциированные с ним симптомы — гипотония, коллапс, недержание мочи). Два или более следующих симптома после контакта с предположительным аллергеном: вовлечение кожи и слизистых и/или респираторные расстройства, и/или снижение АД и ассоциированные симптомы дисфункции органов-мишеней, и/или персистирующие желудочно-кишечные симптомы. Также снижение АД после контакта с известным аллергеном: у взрослых — снижение систолического АД ниже 90 мм рт. ст. или на 30 % от исходного уровня; у детей: в возрасте от 1 месяца до 1 года — < 70 мм рт. ст.; в возрасте 1–10 лет — < 70 мм рт. ст. + (2 × возраст); в возрасте 11–17 лет — как у взрослых (< 90 мм рт. ст.).

Анафилактический шок может проявиться остановкой сердечной деятельности без дополнительных признаков.

ЛС выбора (первой линии) для купирования анафилаксии является эпинефрин (адреналин) — неселективный прямой агонист альфа- и бета-адренорецепторов. Эпинефрин (эпинефрина гидротартрат, раствор 1,8 мг/мл; эпинефрина гидрохлорид, раствор 1 мг/мл), играет центральную роль в алгоритме терапии и должен вводиться как можно быстрее.

Механизм повышения артериального давления при введении эпинефрина: прямая стимуляция миокарда, увеличивающая силу сокращения желудочков (положительное инотропное действие), увеличение частоты (ЧСС) сердечных сокращений (положительное хронотропное действие) и периферическая вазоконстрикция. Благодаря своему действию на альфа-адренорецепторы эпинефрин уменьшает вазодилатацию и повышенную проницаемость сосудов, возникающие во время анафилаксии. Благодаря своему действию на бета-адренорецепторы эпинефрин вызывает расслабление гладких мышц бронхов и помогает облегчить бронхоспазм, ларингоспазм, которые могут возникнуть во время анафилаксии. Эпинефрин также облегчает зуд, крапивницу и ангионевротический отек, может купировать симптомы со стороны ЖКТ и мочеполовой системы, вызванные анафилаксией, благодаря его расслабляющему воздействию на гладкие мышцы желудка, кишечника, матки и мочевого пузыря.

При парентеральном введении эпинефрина наблюдается быстрое начало, но короткая продолжительность действия. После внутривенного введения эпинефрина отмечается повышение систолического кровяного давления и ЧСС. Снижение системного сосудистого сопротивления и диастолического кровяного давления развивается при низких дозах эпинефрина из-за  $\beta_2$ -опосредованной вазодилатации, но сменяется  $\alpha_1$ -опосредованной периферической вазоконстрикцией при более высоких дозах, что приводит к повышению диастолического АД. Повышение кровяного давления после внутривенного

введения дозы эпинефрина происходит в течение  $< 5$  мин, а окончание реакции артериального давления происходит в течение 15 мин. На фоне введения эпинефрина большинство сосудистых русел сужены, в том числе почечные, сосуды внутренних органов, относящиеся к слизистым оболочкам и коже. Эпинефрин вызывает мидриаз при парентеральном введении.

Таким образом, при быстром внутривенном введении эпинефрина развиваются четыре фазы изменения АД (рис. 5):

1. I фаза: быстрый подъем АД, обусловленный тахикардией и сужением богатых  $\alpha$ -адренорецепторами сосудов кожи, слизистых оболочек и внутренних органов.

2. II фаза: замедление роста АД вследствие снижения ЧСС на фоне барорефлекса.

3. III фаза: пик подъема АД в результате усиления спазма сосудов и стимуляции секреции ренина при участии  $\beta_1$ -адренорецепторов юкстагломерулярного аппарата почек.

4. IV фаза: снижение АД ниже нормального, вызванное расширением сосудов скелетных мышц, имеющих  $\beta_2$ -адренорецепторы. В малых концентрациях эпинефрин активирует наиболее чувствительные к нему  $\beta_2$ -адренорецепторы.

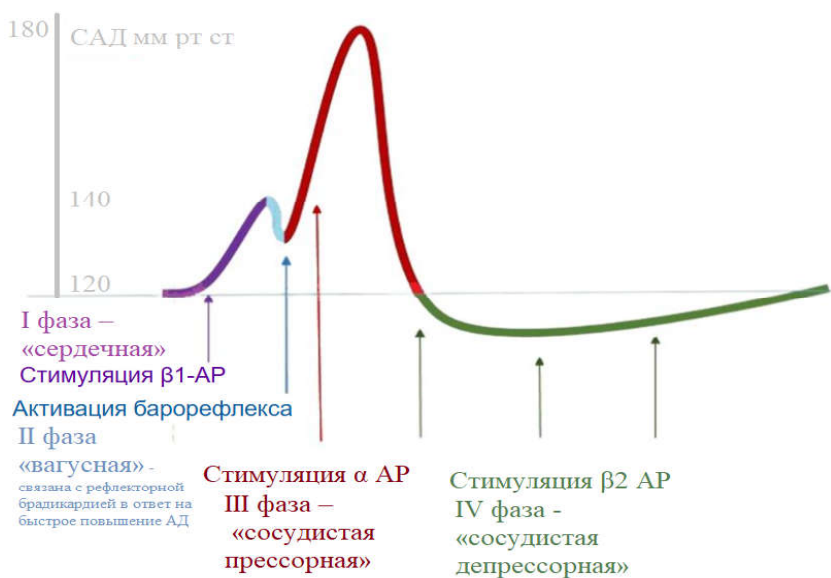


Рис. 5. Фазы изменения АД при быстром внутривенном введении эпинефрина

После внутривенной инъекции эpineфрин быстро выводится из плазмы ( $T_{1/2} < 5$  мин), препарат подвергается интенсивному метаболизму, и лишь небольшое его количество выводится в неизменном виде. Эpineфрин быстро распадается до ванилилминдальной кислоты, неактивного метаболита, под действием моноаминоксидазы и катехол-О-метилтрансферазы, которые в большом количестве экспрессируются в печени, почках и других экстраклеточных тканях. Выводится печенью (32 %), почками (25 %), скелетными мышцами (20 %) и мезентериальными органами (12 %).

При применении во время беременности эpineфрин способен улучшить состояние матери при гипотензии, но может привести к сужению сосудов матки, снижению маточного кровотока и гипоксии плода. При применении у животных во время беременности обнаружено тератогенное действие эpineфрина.

Нежелательные реакции при введении препарата: чувство страха, беспокойство, тремор, головокружение, потливость, бледность, тошнота и рвота, головная боль и/или затруднение дыхания, аритмии, стенокардия, почечная недостаточность и др. Быстрое повышение АД на фоне применения эpineфрина может приводить к кровоизлиянию в мозг, особенно у пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

**Симптомы передозировки:** чрезмерное повышение АД, тахикардия, сменяющаяся брадикардией, нарушения ритма (в том числе фибрилляция предсердий и желудочков), охлаждение и бледность кожных покровов, рвота, головная боль, метаболический ацидоз, инфаркт миокарда, черепно-мозговое кровоизлияние (особенно у пожилых пациентов), отек легких, смерть.

Передозировка адреналина развивается обычно за считанные секунды – минуты после инъекции избыточного количества адреналина в зависимости от места введения. При этом появляются такие симптомы, как бледность, цианоз, головная боль, профузное потоотделение, гипертензия, тахикардия, электрокардиографические признаки ишемии миокарда, желудочковые экстрасистолы, бигеминия, прекардиальный дискомфорт в груди, усиленное сердцебиение, онемение и парестезия кистей и стоп. Позднее возможны метаболический ацидоз, гипотензия и отек легких. Желудочковую функцию удается нормализовать поддерживающим лечением (внутривенным введением физиологического раствора, нитропруссид натрия, добутамина, норадреналина, баллонной контрпульсацией).

В период лечения рекомендовано (по возможности) определение концентрации  $K^+$  в сыворотке крови, измерение АД, диуреза, минутного объема крови, центрального венозного давления, давления в легочной артерии и давления заклинивания в легочных капиллярах, проведение электрокардиографии (ЭКГ). Введение эpineфрина при иных шоковых состояниях не заменяет переливания кровезамещающих жидкостей и/или солевых растворов.

Порядок оказания экстренной и неотложной медицинской помощи при анафилаксии, анафилактическом шоке определяется клиническим протоколом «Оказание медицинской помощи пациентам в критических для жизни состояниях»:

1. Прекратить поступление предполагаемого аллергена в организм: остановить введение ЛС, в случае укуса насекомого удалить жало. Если ЛС (аллерген) вводился внутривенно, сохраняется венозный доступ.

2. Позвать на помощь, вызвать реанимационную бригаду.

3. Уложить пациента на спину, приподнять нижние конечности. Категорически противопоказано поднимать пациента или переводить и транспортировать его в положении сидя.

4. Оценить состояние пациента по алгоритму ABC: проходимость дыхательных путей, адекватность дыхания, гемодинамика, уровень сознания, состояние кожных покровов.

5. Ввести эпинефрин:

– внутримышечно (при отсутствии венозного доступа) в середину переднелатеральной поверхности бедра, при необходимости через одежду; для внутримышечного введения разведение эпинефрина не требуется. Доза взрослым и детям — 0,1–0,15 мл на 10 кг массы тела;

– взрослым и детям старше 12 лет (первоначальная минимальная доза) — 500 мкг (0,5 мл);

– детям 6–12 лет — 300 мкг (0,3 мл); детям от 6 месяцев до 6 лет — 150 мкг (0,15 мл);

– детям младше 6 месяцев — 100–150 мкг (0,1–0,15 мл);

– при необходимости (при отсутствии ответа на первую дозу, если нет улучшения) введение эпинефрина повторяется, но не менее чем через 5 мин;

– при отсутствии эффекта от внутримышечного введения и при наличии венозного доступа эпинефрин вводится внутривенно струйно, микроболусами по 50 мкг (развести 1 мл эпинефрина до 20 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и вводить по 1 мл до достижения эффекта — восстановления гемодинамики;

– в случае упорной гипотензии эпинефрин вводится внутривенно капельно или через шприцевой дозатор со скоростью 5–15 мкг/мин в зависимости от клинического ответа (восстановления гемодинамики) и/или наличия нежелательных эффектов (желудочковой аритмии, гипертонический криз, отека легких).

6. В наиболее тяжелых случаях показано внутривенное введение пресорных аминов: норэпинефрина в дозе 0,02–2,0 мкг/кг/мин и/или допамина в дозе 2–20,0 мкг/мин до стабилизации гемодинамики.

7. Обеспечить подачу увлажненного кислорода через лицевую маску или носовые катетеры со скоростью не менее 6–8 л/мин.

8. Обеспечить венозный доступ катетером максимально возможного диаметра и начать инфузию кристаллоидов (например, раствора натрия хлорида 0,9 %) в быстром темпе: для взрослого 5–10 мл/кг в течение 5–10 мин; для детей — 10 мл/кг. При невозможности венозного доступа используется внутрикостный доступ.

9. При развитии терминального состояния провести сердечно-легочную реанимацию по алгоритму АВС.

10. Провести минимальный мониторинг: АД, ЭКГ, пульсоксиметрия, ЧД. При отсутствии возможности непрерывного мониторинга АД и пульс измеряются вручную каждые 2–5 мин.

11. Госпитализировать пациента с анафилаксией в отделение анестезиологии и реанимации с последующим наблюдением не менее 24 ч.

*При анафилаксии во время анестезии необходимо:*

- начать реанимационные мероприятия по алгоритму АВС (проходимость дыхательных путей, вентиляция, непрямой массаж сердца);

- прекратить контакт пациента с аллергеном, удалить возможные аллергены;

- при необходимости поддерживать анестезию с помощью ингаляционного анестетика с решением вместе с врачом-хирургом вопроса об отмене, ускорении или прекращении операции;

- поддерживать проходимость дыхательных путей и обеспечить поступление 100 % кислорода. При необходимости выполнить интубацию трахеи и вентилировать легкие кислородом.

Последующее лечение включает использование ГК, которые вводятся внутривенно для профилактики поздней фазы шока (их действие развивается через несколько часов, не влияет на раннюю стадию шока). С этой целью рекомендуется использовать преднизолон в дозе 1–3 мг/кг или метилпреднизолон, дексаметазон в эквивалентных дозах (5 мг преднизолона соответствует 4 мг метилпреднизолона и 0,75 мг дексаметазона).

При необходимости введение ГК повторяется в разовой дозе каждые 6 ч.

Антигистаминные средства вводятся только после стабилизации гемодинамики при наличии кожных проявлений анафилаксии (купируют кожные проявления аллергии и ринорею, не влияют на развитие обструкции дыхательных путей и течение шока). Их дозировка:

1) хлоропирамин внутримышечно или внутривенно в дозе:

- 20–40 мг (дети старше 12 лет и взрослые);

- 10–20 мг (дети 6–12 лет);

- 5–10 мг (дети 6 месяцев — 6 лет);

- 5 мг (дети 1–6 месяцев);

2) клемастин в дозе 2 мг, или 2 мл раствора 0,1 % (детям старше 1 года — 25 мкг/кг/сутки на 2 введения);

3)  $\beta_2$ -агонисты — сальбутамол 100 мкг (1–2 дозы) или фенотерол — вводятся ингаляционно в случае, если бронхоспазм сохраняется, несмотря на введение эпинефрина.  $\beta_2$ -агонисты не влияют на развитие обструкции дыхательных путей и течение шока;

4) при сохраняющейся гиповолемии показана инфузионная терапия раствором натрия хлорида 0,9 % или полиионными изотоническими растворами до 20 мл/кг массы тела.

Длительность наблюдения и мониторинга при неосложненном течении анафилактического шока составляет не менее 24 ч. Пациенты с повышенным риском развития бифазной анафилаксии могут наблюдаться в течение большего времени. Возможно развитие поздних осложнений, в том числе аллергического миокардита, гепатита, нефрита. В течение 3–4 недель может сохраняться дисфункция жизненно важных органов и систем.

Врач-специалист уведомляет о развитии анафилаксии администрацию организации здравоохранения и посылает извещение о нежелательной реакции на ЛС в УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» в течение 3 календарных дней со дня выявления серьезной нежелательной реакции.

При возможности для подтверждения анафилаксии может быть выполнено лабораторное исследование по определению триптазы: оптимальное время забора крови — 15–120 мин (до 180 мин) от начала реакции. Уровень концентрации триптазы более 25 мкг/л свидетельствует о высокой вероятности анафилактической этиологии развития критического состояния. Следует учитывать, что нормальный уровень триптазы полностью не исключает диагноз анафилаксии. Триптаза может повышаться при инфаркте миокарда, травме, амниотической эмболии, мастоцитозе.

### **АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА**

Антибактериальные лекарственные препараты (АБП) обладают уникальными характеристиками:

- 1) мишенью является клетка микроорганизма, а не макроорганизма;
- 2) активность не является постоянной, со временем снижается вследствие развития резистентности;
- 3) резистентные возбудители представляют опасность не только для пациента, у которого они были выделены, но и для окружающих людей.

Именно проблема возникновения и распространения резистентных к АБП штаммов микроорганизмов обуславливает повышенное внимание к правильности использования этой группы ЛС как со стороны клиницистов, так и со стороны регулирующих органов (ВОЗ, национальные министерства здравоохранения).

Развитие резистентности в ответ на использование АБП — это естественная реакция микроорганизмов как живых существ, стремящихся к выживанию. Только рациональное использование имеющихся новых препаратов врачами и пациентами позволит продлить возможность использования антибактериальных препаратов в будущем.

### КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В настоящее время имеется несколько классификаций антибактериальных препаратов.

Самой известной и наиболее часто используемой является классификация *по химической структуре*: бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы); макролиды; тетрациклины; аминогликозиды; амфениколы; гликопептиды; линкозамиды; фторхинолоны; антибиотики разных групп. Данная классификация будет использована далее при описании характеристик антибактериальных препаратов.

Классификация антибиотиков по химической структуре легла в основу *Анатомической/терапевтической/химической (АТХ) классификации антибиотиков*:

Класс J01 (Противомикробные препараты для системного применения) включает подклассы:

J01A Тетрациклины

J01B Амфениколы

J01C Бета-лактамы — пенициллины

J01D Другие бета-лактамы — антибиотики

J01E Сульфаниламиды и триметоприм

J01F Макролиды и линкозамиды

J01G Аминогликозиды

J01M Антибактериальные препараты — производные хинолона

J01R Комбинации антибактериальных препаратов

J01X Другие антибактериальные препараты.

Антибактериальные препараты включены и в другие (не J01) классы лекарственных средств:

A07 Противодиарейные, кишечные противовоспалительные и противомикробные препараты

D06 Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи

D10 Препараты для лечения угревой сыпи

L01D Противоопухолевые антибиотики.

Основное значение данной классификации — исследование популяционного потребления антибактериальных препаратов.

*По характеру воздействия на бактериальную клетку* АБП можно разделить на две группы: бактериостатические (нарушается возможность бактерий размножаться) и бактерицидные (бактерии погибают под воздействием антибиотиков). Следует учитывать, что одни и те же препараты могут обладать «цидным» и «статическим» действием. Это определяется видом микроорганизма, концентрацией антибиотика и длительностью экспозиции. Так, ванкомицин в отношении стрептококков и энтерококков оказывает бактериостатическое действие, а в отношении стафилококков — бактерицидное действие. Макролиды обычно действуют бактериостатически, однако в высоких концентрациях (в 2–4 раза превышающих минимальную подавляющую концентрацию) они оказывают бактерицидный эффект на *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*. Выделение бактерицидных и бактериостатических АБП имеет большое практическое значение при лечении тяжелых инфекций, особенно у пациентов с нарушениями иммунитета. Это связано с тем, что при нормальном иммунитете приостановление размножения микроорганизмов оказывается вполне достаточным, чтобы элиминацию патогенных микроорганизмов завершила иммунная система.

*По спектру противомикробного действия* антибиотики можно разделить на следующие группы:

1. Препараты, действующие преимущественно на грамположительные и/или грамотрицательные кокки (стафилококки, стрептококки, менингококки, гонококки), некоторые грамположительные палочки (коринебактерии, клостридии). К этим препаратам относятся бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин, пенициллиназоустойчивые пенициллины (оксациллин, метициллин), цефалоспорины 1-го поколения, макролиды, ванкомицин, линкомицин.

2. Антибиотики широкого спектра действия, активные в отношении грамположительных и грамотрицательных палочек: хлорамфеникол, тетрациклины, полусинтетические пенициллины широкого спектра действия (ампициллин, амоксициллин и др.) и цефалоспорины 2-го и 4-го поколения.

3. Антибиотики с преимущественной активностью в отношении грамотрицательных палочек (аминогликозиды, полимиксины, цефалоспорины 3-го поколения, азтреонам).

4. Противотуберкулезные антибиотики (стрептомицин, рифампицин).

Данную классификацию можно дополнить перечнем антибиотиков, действующих на метициллин-резистентные стафилококки: ванкомицин, линезолид, тейкопланин, даптомицин, тигециклин; антигемофильных (действуют на *H. influenzae*) макролидов: кларитромицин и азитромицин; антибактериальных препаратов с преимущественным действием на грамотрицательные возбудители: азтреонам, колистин, полимиксин, гентамицин, амикацин; действующих на внутриклеточные возбудители: макролиды, доксициклин,

левофлоксацин, моксифлоксацин; антибиотики, обладающие антианаэробной активностью: метронидазол, карбапенемы, амоксициллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам, моксифлоксацин.

Классификация антибиотиков *по фармакодинамическим/ фармакокинетическим свойствам* позволяет разделить антибиотики на три группы:

1) время-зависимые (все бета-лактамы), цель режима дозирования — максимально длительное сохранение препарата в крови и в очаге инфекции в концентрациях выше минимальной подавляющей;

2) концентрационно-зависимые (аминогликозиды, фторхинолоны), цель режима дозирования — достижение максимальной пиковой концентрации препарата в крови;

3) не определено.

Практический смысл данной классификации — применение у пациентов с тяжелыми инфекциями время-зависимых антибиотиков в режиме продленных (трех-, четырехчасовых) инфузий. Для повышения эффективности применения концентрационно-зависимых антибиотиков (преодоление резистентности) режим дозирования предполагает назначение полной дозы один раз в сутки.

В соответствии с функциональной классификацией антибиотики делятся на основные (терапия выбора) и альтернативные (резервные антибиотики). Главным отличием альтернативных антибиотиков является тот факт, что они по одному или по ряду свойств уступают основным антибиотикам (обладают меньшей активностью, и/или более выраженными побочными эффектами, и/или большей токсичностью, и/или быстрым развитием резистентности к ним микроорганизмов). Поэтому альтернативные АБП назначают лишь при устойчивости микроорганизмов к основным антибиотикам или при непереносимости последних.

Термин «резервный антибиотик» может в клинической практике употребляться также в значении «предназначен для лечения тяжелой инфекции, вызванной, как правило, устойчивыми возбудителями». В этом случае критерием «резервности» АБП является чувствительность к нему ключевых возбудителей госпитальных инфекций: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*.

С 2017 г. ВОЗ публикует классификацию АБП, получившую название «Access, Watch, Reserve – AWaRe». *Классификационная база данных «AWaRe»* включает 180 антибиотиков, разделенных на три группы: доступные (Access), поднадзорные (Watch) и резервные (Reserve), с указанием их фармакологических классов, кодов АТХ и статуса в списке основных лекарственных средств ВОЗ. В базе данных также перечислены те антибиотики, применение которых не рекомендуется ВОЗ, а именно комбинации фиксированных доз нескольких антибиотиков широкого спектра действия, относи-

тельно которых отсутствуют научно обоснованные показания к применению или рекомендации в авторитетных международных руководствах.

Группа доступные (Access) включает АБП, обладающие активностью в отношении широкого спектра часто выявляемых восприимчивых патогенов и одновременно демонстрирующие более низкий потенциал резистентности, чем антибиотики других групп. В группе Access 48 антибиотиков. Представители этой группы подлежат выбору в качестве вариантов основного эмпирического подбора для лечения определенных инфекционных синдромов.

Группа поднадзорные (Watch) включает антибиотики с более высоким потенциалом резистентности, а также большинство наиболее приоритетных препаратов среди критически важных АБП для медицины человека и/или антибиотики, которые подвергаются относительно высокому риску развития бактериальной резистентности. Антибиотики в группе «Watch» должны быть приоритетными в качестве ключевых целей национальных программ управления и мониторинга. Группа Watch включает 110 антибиотиков.

Группа резервные (Reserve) включает антибиотики и их классы, которые следует зарезервировать для лечения подтвержденных или подозреваемых инфекций, вызванных микроорганизмами со множественной лекарственной устойчивостью. Антибиотики в резервной группе следует рассматривать как варианты «последней надежды», которые должны быть доступны, но их применение следует адаптировать к очень специфическим пациентам и условиям, когда все альтернативы оказались неудачными или не подходят. Этим лекарственным средствам должен быть отдан приоритет в качестве основных целей национальных и международных программ управления, включающих мониторинг и отчетность об использовании для сохранения их эффективности. К группе Reserve отнесены 29 антибиотиков.

В целом антибактериальная терапия может быть эмпирической (когда врач выбирает АБП, основываясь на знаниях о наиболее вероятных возбудителях инфекции в данном локусе и особенностях локальной микробиологической чувствительности), и этиотропной (АБП назначается по результатам микробиологического исследования с учетом фактических данных о чувствительности к антибиотикам).

### **Бета-лактамы**

Бета-лактамы (β-лактамы) — группа антибиотиков, которые объединяет наличие в структуре β-лактамного кольца. К бета-лактамам относятся подгруппы пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов и монобактамов. Сходство химической структуры предопределяет одинаковый механизм действия всех β-лактамов (нарушение синтеза клеточной стенки бактерий), схожесть основных механизмов разви-

тия резистентности, а также перекрестную аллергию к ним у некоторых пациентов.

**Механизм действия.** Бета-лактамы обладают бактерицидным эффектом. Мишень их действия — пенициллин-связывающие белки бактерий (ПСБ), которые выполняют роль ферментов на завершающем этапе синтеза пептидогликана — биополимера, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий. Блокирование синтеза пептидогликана приводит к гибели бактерии.

Бета-лактамы обладают время-зависимой фармакодинамикой, не имеют постантибиотического эффекта, поэтому соблюдение режима дозирования и равных промежутков времени между введениями приобретают решающее значение для клинического эффекта.

**Механизм резистентности.** Наиболее распространенным механизмом устойчивости микроорганизмов к бета-лактамам является их ферментативная инактивация в результате гидролиза одной из связей бета-лактаманного кольца ферментами бета-лактамазами (*продукция бета-лактамаз*). Бета-лактамазы различаются по следующим практически важным свойствам:

1. Субстратный профиль (способность к преимущественному гидролизу тех или иных  $\beta$ -лактамов, например, пенициллинов или цефалоспоринов, или тех и других в равной степени).

2. Локализация кодирующих генов (плазмидная или хромосомная). Эта характеристика определяет эпидемиологию резистентности. При плазмидной локализации генов происходит быстрое внутри- и межвидовое распространение резистентности, при хромосомной — наблюдают распространение резистентного клона;

3. Чувствительность к применяющимся в медицинской практике ингибиторам: клавулановой кислоте, сульбактаму и тазобактаму.

$\beta$ -лактамазы встречаются у подавляющего большинства клинически значимых микроорганизмов (стафилококковые  $\beta$ -лактамазы,  $\beta$ -лактамазы широкого спектра грамотрицательных бактерий), важным исключением являются микроорганизмы рода *Streptococcus* (в том числе пневмококки) — они не продуцируют бета-лактамаз.

Помимо продукции бета-лактамаз, развитие устойчивости бактерий к бета-лактамам связано со снижением проницаемости внешних структур грамотрицательных бактерий. Внешняя мембрана грамотрицательных микроорганизмов является препятствием для проникновения  $\beta$ -лактамов внутрь клетки. Транспорт антибиотика через внешнюю мембрану к чувствительным мишеням осуществляется через воронкообразные белковые структуры, получившие название «порины» или «пориновые каналы». В результате мутаций возможна полная или частичная утрата поринов, приводящая к выраженному в различной степени снижению чувствительности к  $\beta$ -лактамам. Указанный

механизм устойчивости встречается практически среди всех грамотрицательных бактерий, обычно в сочетании с другими механизмами.

Дополнительными механизмами развития резистентности к бета-лактамам являются *активное выведение  $\beta$ -лактамов из микробной клетки* (например, у *P.aeruginosa* в отношении карбапенемов) и *модификация мишени действия*. Мишенями действия  $\beta$ -лактамов являются ферменты — ПСБ, участвующие в синтезе клеточной стенки бактерий. В результате модификации у некоторых ПСБ уменьшается сродство к  $\beta$ -лактамам, что проявляется в повышении минимальной подавляющей концентрации (МПК) этих препаратов и снижении клинической эффективности (устойчивость среди стафилококков и пневмококков).

**Группа пенициллинов.** К пенициллинам относятся ЛС нескольких групп:

1. Природные:

- 1) бензилпенициллин (пенициллин), натриевая и калиевая соли;
- 2) бензилпенициллин прокаин (новокаиновая соль пенициллина);
- 3) бензатин бензилпенициллин;
- 4) феноксиметилпенициллин.

2. Полусинтетические:

- 1) изоксазолилпенициллины (антистафилококковые): оксациллин;
- 2) аминокпенициллины:
  - ампициллин;
  - амоксициллин;
- 3) карбоксипенициллины:
  - карбенициллин;
  - тикарциллин;
- 4) уреидопенициллины:
  - азлоциллин;
  - пиперациллин;
- 5) ингибиторозащищенные пенициллины:
  - амоксициллин/клавуланат;
  - ампициллин/сульбактам;
  - тикарциллин/клавуланат;
  - пиперациллин/тазобактам.

*Спектр активности* в отношении чувствительных микроорганизмов у представителей данной группы значительно различается.

Спектр активности природных пенициллинов узкий и включает преимущественно грамположительные аэробные бактерии (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Vacillus* spp., в меньшей степени — *Enterococcus* spp.). Для энтерококков характерны межвидовые различия в уровне чувствительности к пенициллинам: если штаммы *E. faecalis* обычно чувствительны,

то *E. faecium*, как правило, устойчивы. Из грамотрицательных бактерий к природным пенициллинам чувствительны *Neisseria* spp., *P. multocida* и *H. ducreyi*. Большинство анаэробных бактерий (актиномицеты, *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp.) чувствительны к природным пенициллинам. Природные пенициллины высокоактивны в отношении спирохет (*Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira*). Высокая частота устойчивости определяется среди бактероидов (*C. jeikeium*, *B. fragilis*). Приобретенная резистентность чаще встречается среди стафилококков в связи с продукцией  $\beta$ -лактамаз — 60–90 % или наличием дополнительного ПСБ.

Антистафилококковые пенициллины (оксациллин) активны в отношении стафилококков, продуцирующих бета-лактамазы. Поэтому оксациллин оказывается высокоактивным в отношении подавляющего большинства штаммов стафилококков — возбудителей внебольничных инфекций. Активность препарата в отношении других микроорганизмов не имеет практического значения. Оксациллин не действует на стафилококки, резистентность которых к пенициллинам связана не с выработкой бета-лактамаз, а с появлением атипичных ПСБ — метициллин(оксациллин)-резистентных стафилококков (MRSA), и используется в качестве тестового антибиотика для их детекции.

Аминопенициллины являются антибиотиками широкого спектра действия. Спектр активности расширен за счет действия на некоторых представителей семейства *Enterobacteriaceae* — *E. coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp. и *P. mirabilis*, для которых характерен низкий уровень продукции хромосомных  $\beta$ -лактамаз, *Haemophilus* spp., *H. pylori*.

Аминопенициллины подвержены гидролизу всеми  $\beta$ -лактамазами.

Антимикробный спектр ингибиторозащищенных аминопенициллинов (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) расширен за счет таких бактерий, которые синтезируют  $\beta$ -лактамазы.

Спектр действия карбенициллина и тикарциллина в отношении грамположительных бактерий в целом совпадает с таковым других пенициллинов, но уровень активности ниже. Карбоксипенициллины действуют на многих представителей семейства *Enterobacteriaceae*, а также на *P. aeruginosa* и другие неферментирующие микроорганизмы. Следует учитывать, что многие штаммы синегнойной палочки в настоящее время устойчивы к данной группе пенициллинов. Использование ингибиторозащищенных представителей карбоксипенициллинов позволяет повысить эффективность терапии.

Азлоциллин и пиперациллин обладают сходным спектром активности. По действию на грамположительные бактерии они существенно превосходят карбоксипенициллины и приближаются к аминопенициллинам и природным пенициллинам. Уреидопенициллины высокоактивны в отношении практически всех важнейших грамотрицательных бактерий: семейства

Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa*, других псевдомонад и неферментирующих микроорганизмов (*S. maltophilia*). Пиперациллин/тазобактам обладает наиболее широким спектром (включающим анаэробы) и высоким уровнем антибактериальной активности среди всех пенициллинов.

*Фармакокинетика.* Бензилпенициллин, карбоксипенициллины и уреидопенициллины в значительной степени разрушаются под влиянием соляной кислоты желудочного сока, поэтому применяются только парентерально. Аминопенициллины могут назначаться внутрь. Наилучшим всасыванием в ЖКТ характеризуется амоксициллин (90 % и более). Биодоступность амоксициллина не зависит от приема пищи. Хуже всасывается ампициллин (35–40 %), причем пища значительно уменьшает его биодоступность. Всасывание ингибитора  $\beta$ -лактамаз клавуланата составляет 75 % и под влиянием пищи может несколько увеличиваться.

Бензилпенициллин прокаин и бензатин бензилпенициллин вводятся только внутримышечно. Медленно всасываясь из места инъекции, они оказывают пролонгированное действие (объединяются под названием «депо-пенициллины»). Длительность действия бензилпенициллин прокаина сохраняется в течение 18–24 ч, а бензатин бензилпенициллина — до 2–4 нед.

Пенициллины распределяются во многие органы, ткани и биологические жидкости. Создают высокие концентрации в легких, почках, слизистой оболочке кишечника, репродуктивных органах, костях, плевральной и перитонеальной жидкости. Наиболее высокие концентрации в желчи характерны для уреидопенициллинов. В небольших количествах проходят через плаценту и проникают в грудное молоко. Плохо проходят через ГЭБ и гематоофтальмический барьер, а также в предстательную железу. При воспалении оболочек мозга проницаемость через ГЭБ увеличивается. Распределение ингибиторов  $\beta$ -лактамаз существенно не отличается от такового для пенициллинов.

Клинически значимой биотрансформации в печени могут подвергаться оксациллин (до 45 %) и уреидопенициллины (до 30 %). Другие пенициллины практически не метаболизируются и выводятся из организма в неизменном виде. Среди ингибиторов  $\beta$ -лактамаз наиболее интенсивно метаболизируется клавуланат (около 50 %), в меньшей степени — сульбактам (около 25 %), еще слабее — тазобактам.

Большинство пенициллинов экскретируется почками. Их период полувыведения значительно варьирует для разных препаратов и значительно возрастает при почечной недостаточности. Все представители пенициллинов нуждаются в коррекции дозы у пациентов со сниженной СКФ. Почти все пенициллины полностью удаляются при гемодиализе. Концентрация пиперациллин/тазобактама уменьшается при проведении гемодиализа на 30–40 %.

*Показания к применению:* бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами, профилактика бактериального эндокардита.

Наиболее часто применяемые в стоматологии в амбулаторных условиях препараты: амоксициллин, амоксициллин/клавулановая кислота. Применяются внутрь. Дозы препаратов и режим дозирования зависят от тяжести и локализации инфекции, предполагаемого возбудителя и его вероятной резистентности (применение антибактериальных препаратов в предшествующие 3 месяца), возраста, веса и функции почек.

Карбоксипенициллины и уреидопенициллины применяются при лечении инфекций, вызванных устойчивыми штаммами микроорганизмов в условиях стационара парентерально.

*Противопоказания:* гиперчувствительность к пенициллинам, тяжелые реакции гиперчувствительности на предшествующее введение бета-лактамовых антибиотиков. Холестатическая желтуха и/или другие нарушения функции печени, вызванные применением амоксициллина/клавулановой кислоты в анамнезе.

*Применение во время беременности и лактации.* С осторожностью следует применять при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

*Нежелательные реакции.* Пенициллины, несомненно, обладают самой низкой токсичностью в ряду антибиотиков. Большинство серьезных побочных эффектов связаны с гиперчувствительностью к ним. Аллергические реакции: сыпь, крапивница, лихорадка, анафилактический шок (редко).

*Рекомендации для безопасного применения пенициллинов:* если в анамнезе у больного отмечались аллергические реакции на пенициллины, целесообразно отказаться от их применения.

**Группа цефалоспоринов.** Всего насчитывается 5 поколений цефалоспоринов (табл. 1), которые имеют существенные различия по преимущественному действию в отношении различных типов микроорганизмов, причем первые три представлены препаратами для парентерального и перорального применения.

Благодаря высокой эффективности и низкой токсичности, цефалоспорины занимают одно из первых мест по частоте клинического использования среди всех антибактериальных препаратов. Структурное сходство цефалоспоринов с пенициллинами предопределяет схожий механизм антимикробного действия и перекрестную аллергию у некоторых пациентов. Все препараты этой группы обладают выраженным бактерицидным эффектом.

## Классификация цефалоспоринов

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение	V поколение
Парентеральные				
Цефазолин	Цефуросим	Цефотаксим	Цефепим	Цефтобипрол
	Цефамандол	Цефтриаксон	Цефпиром	Цеftarолин
		Цефтазидим	Цефидерокол	
		Цефоперазон		
Пероральные				
Цефалексин Цефаклор	Цефуросим ацетил	Цефиксим		
Цефадроксил	Цефпразил	Цефтибутен		
	Цефподоксим	Цефдинир		

*Спектр активности* в отношении чувствительных микроорганизмов у представителей данной группы значительно различается.

Среди цефалоспоринов от I к III поколению характерна тенденция к расширению спектра и повышению уровня антимикробной активности в отношении грамотрицательных бактерий при некотором снижении активности в отношении грамположительных микроорганизмов. У цефалоспорина IV поколения цефепима удалось получить самый широкий спектр действия и в грамотрицательную, и в грамположительную сторону. Общим свойством всех цефалоспоринов является отсутствие значимой активности в отношении энтерококков, метициллинорезистентных стафилококков (кроме 5 поколения) и отсутствие активности в отношении атипичных микроорганизмов. Цефалоспорины малоактивны против грамположительных анаэробов и слабо активны против грамотрицательных анаэробов.

Цефалоспорины I поколения активны преимущественно против грамположительных микроорганизмов (стафилококки, стрептококки, пневмококки). Некоторые грамотрицательные энтеробактерии (*E. coli*, *P. mirabilis*) природно чувствительны к цефалоспоринам I поколения, но приобретенная устойчивость к ним высокая в связи с тем, что препараты легко подвергались гидролизу бета-лактамазами.

Цефалоспорины II поколения более активны в отношении грамотрицательных бактерий по сравнению с цефалоспоринами I поколения и более устойчивы к действию  $\beta$ -лактамаз (цефуросим демонстрирует большую стабильность, чем цефамандол), при сохранении высокой активности в отношении грамположительных бактерий. Пероральные и парентеральные средства по уровню активности существенно не различаются. Цефокситин активен в отношении анаэробных микроорганизмов. Цефокситин также используется в качестве теста чувствительности стафилококков и выявления MRSA.

Цефалоспорины III поколения более устойчивы к действию  $\beta$ -лактамаз, чем ЛС I и II поколения. Условно цефалоспорины III поколения делятся на IIIА и IIIБ поколения. Базовыми антибиотиками группы являются цефотаксим и цефтриаксон (IIIА поколение), почти идентичные по своим характеристикам, поскольку к этим антибиотикам чувствительны пневмококки, зеленящие стрептококки, *S. aureus* (при устойчивости к пенициллину чувствителен к цефотаксиму и цефтриаксону), менингококки, гонококки, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* (штаммы со сниженной чувствительностью к пенициллину), представители семейства энтеробактерий. Цефотаксим и цефтриаксон *in vivo* неактивны в отношении синегнойной палочки.

Цефалоспорины IIIБ поколения включают антипсевдомонадные (антисинегнойные) цефалоспорины — цефтазидим и цефоперазон, которые по основным антимикробным свойствам сходны с цефотаксимом и цефтриаксоном, но характеризуются меньшей активностью в отношении стрептококков, прежде всего, пневмококков и выраженной (особенно у цефтазидима) активностью в отношении *P. aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов (*Acinetobacter* и др.).

Пероральные цефалоспорины III поколения менее активны в отношении стафилококков, пневмококков и зеленящих стрептококков.

Цефалоспорины IV поколения имеют наиболее широкий среди цефалоспоринов спектр активности, схожий со спектром цефалоспоринов III поколения, но с меньшей устойчивостью возбудителей (препараты устойчивы к гидролизу хромосомными бета-лактамазами класса C). Цефепим и цефпиром — парентеральные ЛС, частично противостоят гидролизу плазмидными бета-лактамазами (БЛРС) расширенного спектра (группы TEM и SHV, но менее стабильны к БЛРС группы CTX-M), проявляют высокую активность в отношении *Pseudomonas aeruginosa* (сравнимую с цефтазидимом) и других неферментирующих микроорганизмов.

Цефалоспорины V поколения (цефтобипрол медокарил, цефтаролин) обладают уникальной для  $\beta$ -лактамов активностью в отношении метициллинорезистентных штаммов *S. aureus*. Обладают бактерицидной активностью в отношении грамположительных возбудителей: *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков, *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, включая штаммы, резистентные к традиционно применяемым антибиотикам, грамотрицательных патогенов (*H. influenzae*, энтеробактерий (кроме штаммов, продуцирующих БЛРС), некоторых изолятов *P. aeruginosa*).

**Фармакокинетика.** Пероральные цефалоспорины хорошо всасываются в ЖКТ. Биодоступность зависит от конкретного ЛС и варьирует от 40–50 % (цефиксим) до 95 % (цефалексин, цефадроксил, цефаклор). Всасывание цефаклора, цефиксима и цефтибутена может несколько замедляться при наличии пищи. Цефуроским ацетил лучше всасывается во время приема пищи.

Парентеральные цефалоспорины хорошо всасываются при внутримышечном введении.

Цефалоспорины распределяются во многих тканях, органах (кроме предстательной железы) и секретах. Высокие концентрации отмечаются в легких, почках, печени, мышцах, коже и мягких тканях, костях, синовиальной, перикардиальной, плевральной и перитонеальной жидкостях. В желчи наиболее высокие уровни создают цефтриаксон и цефоперазон. Цефалоспорины, особенно цефуроксим и цефтазидим, хорошо проникают во внутриглазную жидкость, но не создают терапевтических уровней в задней камере глаза.

Способность преодолевать ГЭБ и создавать терапевтические концентрации в спинномозговой жидкости (СМЖ) в наибольшей степени выражена у цефалоспоринов III (за исключением цефоперазона) и IV поколения. Цефуроксим умеренно проходит через ГЭБ только при воспалении оболочек мозга.

Большинство цефалоспоринов практически не метаболизируется. Исключение составляет цефотаксим, который биотрансформируется с образованием активного метаболита. Экскретируются ЛС преимущественно почками, при этом в моче создаются очень высокие их концентрации. Цефтриаксон и цефоперазон имеют двойной путь выведения — почками и печенью. Период полувыведения большинства цефалоспоринов колеблется в пределах 1–2 ч. Более длительный период полувыведения имеют цефиксим, цефтибутен (3–4 ч) и цефтриаксон (до 8,5 ч). При почечной недостаточности режимы дозирования цефалоспоринов (кроме цефтриаксона и цефоперазона, цефоперазон сульбактама) требуют коррекции. При исходно нарушенной функции почек и в комбинации с другими нефротоксичными средствами цефалоспорины могут проявлять нефротоксичность.

*Показания к применению:* бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами. Наиболее часто применяемые в стоматологии в амбулаторных условиях препараты: цефуроксим (цефалоспорины II), цефдинир (цефалоспорины III), применяется внутрь. При лечении внебольничных инфекций в условиях стационара — цефтриаксон (цефалоспорины III, парентерально). При подозрении на инфекцию, вызванную резистентной микрофлорой — цефепим (цефалоспорины IV), цефтазидим (цефалоспорины III) или цефалоспорины в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз (цефоперазон/сульбактам — цефалоспорины III, парентерально). Дозы препаратов и режим дозирования зависят от тяжести и локализации инфекции, предполагаемого возбудителя и его вероятной резистентности (применение антибактериальных препаратов и/или госпитализация в предшествующие 3 месяца), возраста, веса и функции почек.

*Противопоказания:* аллергическая реакция на цефалоспорины.

*Применение во время беременности и лактации.* С осторожностью следует применять при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

*Нежелательные реакции:*

1. Аллергические реакции: крапивница, сыпь, мультиформная эритема, лихорадка, эозинофилия, сывороточная болезнь, бронхоспазм, отек Квинке, анафилактический шок, аллергия перекрестная ко всем цефалоспорином. У пациентов с аллергией на пенициллины может отмечаться перекрестная аллергия и на цефалоспорины I поколения (10–25 %), и на цефалоспорины II–III поколения (1–3 %). При тяжелой аллергической реакции немедленного типа (например, крапивнице, анафилактическом шоке) на пенициллины в анамнезе цефалоспорины следует применять с осторожностью, после проведения кожных проб.

2. Гематологические реакции: положительная проба Кумбса, в редких случаях эозинофилия, лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия. При применении цефоперазона может отмечаться гипопротромбинемия со склонностью к кровотечениям.

3. ЦНС: судороги (при назначении высоких доз пациентам с нарушениями функции почек).

4. Печень: повышение активности трансаминаз (чаще при применении цефоперазона). Цефтриаксон при использовании высоких доз может вызывать холестаз и псевдохолелитиаз.

5. ЖКТ: боли в животе, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит. При подозрении на псевдомембранозный колит (появление болей в животе, жидкого стула с примесью крови) необходимо отменить цефалоспорины и провести ректороманоскопическое исследование. Меры помощи: восстановление водно-электролитного баланса, при необходимости внутрь назначаются антибиотики, активные в отношении *C. difficile* (метронидазол или ванкомицин).

6. Местные реакции: болезненность, инфильтраты (внутримышечное введение), флебиты (внутривенное введение).

7. Другие реакции: кандидоз полости рта и влагалища.

*Рекомендации для безопасного применения цефалоспоринов:* если в анамнезе у больного отмечались аллергические реакции на цефалоспорины, целесообразно отказаться от их применения.

**Группа карбапенемов.** Карбапенемы (имипенем в сочетании с циластанином, меропенем, эртапенем, дорипенем) относятся к группе антибиотиков с наиболее широким спектром действия и применяются для лечения тяжелых внебольничных и внутрибольничных инфекций. Все ЛС этой группы обладают выраженным бактерицидным эффектом.

Карбапенемы могут быть разделены на антисинегнойные (имипенем/циластатин, меропенем, дорипенем) и не обладающие активностью в отношении *Ps. aeruginosa* (эртапенем).

*Спектр активности.* Все карбапенемы обладают широким спектром действия (грамположительные, грамотрицательные анаэробы). Антисинегнойные (имипенем/циластатин, меропенем, дорипенем) карбапенемы действуют на устойчивую госпитальную флору (*Acinetobacter* spp., *Ps. aeruginosa*) и показаны для лечения тяжелых инфекций с высоким риском резистентности. Эртапенем показан для лечения тяжелых внебольничных инфекций. Устойчивы к карбапенемам: *S. maltophilia*, *C. difficile*, MRSA.

*Фармакокинетика.* Карбапенемы применяются только парентерально. Хорошо распределяются в организме, создавая терапевтические концентрации во многих тканях и секретах. При менингите проникают через ГЭБ, создавая концентрации в СМЖ, равные 15–20 % от уровня в плазме крови. Не метаболизируются, выводятся преимущественно почками в неизменном виде, поэтому у пациентов с почечной недостаточностью возможно значительное замедление их элиминации.

Для предупреждения инактивации имипенема в почечных канальцах ферментом дегидропептидазой I он используется в комбинации с циластатином, который является селективным ингибитором дегидропептидазы I. При проведении гемодиализа быстро удаляются из крови.

*Показания к применению:* бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами. Дозы препаратов и режим дозирования зависят от тяжести и локализации инфекции, предполагаемого возбудителя и его вероятной резистентности (применение антибактериальных препаратов и/или госпитализация в предшествующие 3 месяца), возраста, веса и функции почек.

*Противопоказания:* повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, повышенная чувствительность к другим бета-лактамам антибиотикам.

*Применение во время беременности и лактации.* С осторожностью следует применять при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

*Нежелательные реакции:*

1. Аллергические реакции: сыпь, крапивница, отек Квинке, лихорадка, бронхоспазм, шок; аллергия перекрестная ко всем карбапенемам, а у 50 % лиц — с пенициллинами.

2. Местные реакции: флебиты, тромбозы.

3. ЖКТ: глоссит, гиперсаливация, тошнота, рвота, в редких случаях диарея, псевдомембранозный колит, геморрагический колит, гепатит (включая фульминантный), печеночная недостаточность, желтуха.

4. ЦНС: головокружение, нарушения сознания, тремор, судороги (как правило, только при использовании имипенема).

5. Со стороны органов чувств: снижение слуха, звон в ушах, извращение вкуса.

6. Со стороны дыхательной системы: чувство дискомфорта в груди, одышка, гипервентиляция, боль в грудном отделе позвоночника.

7. Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, тахикардия.

8. Со стороны электролитного баланса: снижение сывороточной концентрации натрия и хлора, повышение концентрации калия.

9. Со стороны мочевыделительной системы: протеинурия, эритроцитурия, лейкоцитурия и цилиндрурия, повышение сывороточной концентрации мочевины и креатинина.

10. Изменение лабораторных показателей: панцитопения, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия, эозинофилия, лейкоцитоз, в некоторых случаях положительная прямая или непрямая проба Кумбса.

11. Прочие: гипотензия (чаще при быстром внутривенном введении), боль в горле, кандидоз, повышение содержания липопротеинов низкой плотности.

*Рекомендации для безопасного применения карбапенемов:* если в анамнезе у больного отмечались аллергические реакции на карбапенемы, целесообразно отказаться от их применения. Имипенем (но не меропенем) проявляет конкурентный антагонизм с ГАМК (гамма-аминомасляной кислотой), поэтому может оказывать дозозависимое стимулирующее действие на ЦНС, следствием которого являются тремор или судороги, особенно у пациентов с черепно-мозговой травмой, инсультом, эпилепсией, почечной недостаточностью и у людей пожилого возраста.

**Группа монобактамов.** Из монобактамов в клинической практике применяется лишь азтреонам, имеющий узкий спектр активности и использующийся для лечения инфекций, вызванных аэробной грамотрицательной флорой.

*Спектр активности.* Чувствительны к азтреонаму многие микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae (E. coli, энтеробактер, клебсиелла, протей, серрация, цитробактер, провиденция, морганелла) и P. aeruginosa, в том числе в отношении нозокомиальных штаммов, устойчивых к аминогликозидам, уреидопенициллинам и цефалоспорином. Устойчивы к азтреонаму ацинетобактер, S. maltophilia, B. cereus, грамположительные кокки и анаэробы.

*Фармакокинетика.* Азтреонам применяется только парентерально. Распределяется во многих тканях и средах организма. Проходит через ГЭБ при менингите, через плаценту и проникает в грудное молоко. Очень незначительно метаболизируется в печени, экскретируется преимущественно

но почками, на 60–75 % в неизменном виде. Период полувыведения при нормальной функции почек и печени составляет 1,5–2 ч, при циррозе печени может увеличиваться до 2,5–3,5 ч, при почечной недостаточности — до 6–8 ч. При проведении гемодиализа концентрация азтреонама в крови снижается на 25–60 %.

*Показания к применению.* Является препаратом резерва для лечения преимущественно нозокомиальных инфекций различной локализации, вызванных аэробными грамотрицательными бактериями. Учитывая узкий антимикробный спектр действия азтреонама, при эмпирической терапии тяжелых инфекций его следует назначать в сочетании с антибиотиками, активными в отношении грамположительных кокков и анаэробов.

*Противопоказания:* повышенная чувствительность к азтреонаму, хроническая почечная недостаточность (клиренс крови менее 10 мл/мин), печеночная недостаточность, беременность, период лактации, детский возраст до 9 месяцев.

*Применение во время беременности и лактации:* противопоказан.

*Нежелательные реакции:*

1. Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд кожи, мультиформная экссудативная эритема, петехии, крапивница.

2. Со стороны пищеварительной системы: диарея, тошнота, рвота, стоматит, изменение вкуса, кандидамикоз.

3. Со стороны нервной системы: судороги, диплопия, бессонница, головокружение, головные боли, спутанность сознания.

4. Со стороны опорно-двигательного аппарата: миалгия, артралгия.

5. Лабораторные показатели: эозинофилия, тромбоцитопения, увеличение протромбинового времени, анемия, нейтропения, повышение активности «печеночных» аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ).

6. Местные реакции: при внутривенном введении — флебит, тромбоз, флебит, неприятные ощущения в месте внутримышечного введения.

7. Прочие: набухание молочных желез, повышенное потоотделение.

*Рекомендации для безопасного применения:* обладает синергизмом действия с ванкомицином, клиндамицином, аминогликозидами, пенициллинами, цефалоспорины, карбапенемами, метронидазолом.

## **Группа тетрациклинов**

Тетрациклины обладают широким спектром противомикробной активности, однако в процессе их многолетнего использования многие бактерии приобрели к ним резистентность, что значительно снизило частоту применения тетрациклинов для лечения, в том числе стоматологических инфекций в разных странах. Клиническое значение тетрациклины сохраняют при хлами-

дйных инфекциях, риккетсиозах, боррелиозах и некоторых особо опасных инфекциях, тяжелой угревой сыпи, для профилактики боррелиоза, инфекционного эндокардита при стоматологических вмешательствах.

*Классификация тетрациклинов:*

1. Природные — тетрациклин, окситетрациклин.
2. Полусинтетические — доксициклин.

В настоящее время использование тетрациклина ограничено, чаще применяется доксициклин.

*Механизм действия.* Тетрациклины обладают бактериостатическим эффектом, нарушая синтез белка в микробной клетке (обратимо связываются с 30S рибосомальной субъединицей в положении, которое блокирует связывание транспортной и информационной рибонуклеиновых кислот (РНК), необходимых для синтеза белка в микробной клетке).

*Спектр активности.* Тетрациклины традиционно считались антибиотиками широкого спектра действия, но в процессе их многолетнего использования многие бактерии приобрели к ним резистентность.

Чувствительны к тетрациклинам: среди грамположительных кокков — пневмококк (за исключением пенициллинорезистентных), из грамотрицательных кокков — менингококки и *M. catarrhalis*, некоторые грамположительные и грамотрицательные палочки (листерии, *H. influenzae*, *H. ducreyi*, иерсинии, кампилобактеры (включая *H. pylori*), бруцеллы, бартонеллы, вибрионы (включая холерный), возбудители паховой гранулемы, сибирской язвы, чумы, туляремии). Тетрациклины активны в отношении спирохет, лептоспир, боррелий, риккетсий, хламидий, микоплазм, актиномицетов, некоторых простейших. Среди анаэробной флоры к тетрациклинам чувствительны кластридии (кроме *C. difficile*), фузобактерии, *P. acnes*.

Устойчивы к тетрациклинам: более 50 % штаммов *S. pyogenes*, более 70 % нозокомиальных штаммов стафилококков, подавляющее большинство энтерококков, многие гонококки, большинство штаммов *E. Coli*, сальмонелл, шигелл, клебсиелл, энтеробактера, бактериоидов.

*Фармакокинетика.* При приеме внутрь тетрациклины хорошо всасываются, причем доксициклин лучше, чем тетрациклин. Биодоступность тетрациклина составляет примерно 80 %, доксициклина — 90 %. Биодоступность доксициклина не изменяется, а тетрациклина — снижается в 2 раза под влиянием пищи. Всасывание тетрациклинов происходит медленно, поэтому максимальные концентрации препаратов в сыворотке крови достигаются через 3–4 ч после приема внутрь. При внутривенном введении быстро достигаются значительно более высокие концентрации в крови, чем при приеме внутрь.

Тетрациклины распределяются во многих органах и средах организма, причем доксициклин создает более высокие тканевые концентрации, чем тетрациклин. Концентрации в спинномозговой жидкости незначительны и со-

ставляют лишь 10–25 % уровня в сыворотке крови, концентрации в желчи в 5–20 раз выше, чем в крови. В легочной ткани их концентрации могут быть выше, чем в плазме крови, в 10–15 раз, в то время как в плевральной жидкости их содержание составляет 25–75 % от уровня в плазме крови, в асцитической и синовиальной жидкостях — соответственно 50–100 % и 60–100 %. Тетрациклины имеют высокую способность проходить через плаценту и проникать в грудное молоко.

Гидрофильный тетрациклин выделяется преимущественно почками, поэтому при почечной недостаточности его выведение значительно нарушается.

Липофильный доксициклин выводится преимущественно ЖКТ (с желчью); у пациентов с нарушением функции почек этот путь основной. Поэтому при нарушении функции почек обычно не требуется коррекции доз доксициклина. Доксициклин имеет в 2–3 раза более длительный период полувыведения по сравнению с тетрациклином. При гемодиализе тетрациклин удаляется медленно, а доксициклин не удаляется вовсе.

*Показания к применению:* хламидийные инфекции, микоплазменные инфекции, угревая сыпь, боррелиозы, риккетсиозы, гинекологические инфекции, особо опасные инфекции (чума, холера, сибирская язва), зоонозные инфекции (бруцеллез, сеп, туляремия), паховая гранулема, венерическая лимфогранулема, лептоспироз, актиномикоз, бациллярный ангиоматоз, обострение хронической обструктивной болезни легких, внебольничная пневмония, раневая инфекция после укусов животных, иерсиниоз, сифилис и эрадикация *H. pylori* (при аллергии к пенициллину), профилактика тропической малярии.

*Противопоказания.* Тетрациклины противопоказаны детям до 12 лет (могут вызывать замедление роста костей, изменение цвета зубов, гипоплазию эмали), беременным (проходят через плаценту и могут вызывать тяжелые нарушения развития костной ткани у плода), кормящим грудью (проникают в грудное молоко и могут отрицательно действовать на развитие костей и зубов у новорожденных), пациентам с тяжелой патологией печени, при почечной недостаточности (тетрациклин).

*Нежелательные реакции:*

1. Общие: боли или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея, головокружение, неустойчивость, повышение внутричерепного давления при длительном приеме (синдром псевдоопухоли мозга), гепатотоксичность, вплоть до развития жировой дистрофии или некроза печени (факторы риска: исходные нарушения функции печени, беременность, быстрое внутривенное введение, почечная недостаточность).

2. Аллергические реакции (перекрестные ко всем тетрациклинам): сыпь, крапивница, отек Квинке, анафилактический шок.

3. Местные реакции: тромбофлебиты (при внутривенном введении).

4. Другие: фотосенсибилизация, панкреатит, нарушение белкового обмена, нарастание азотемии у пациентов с почечной недостаточностью, глоссит, сопровождающийся гипертрофией сосочков и почернением языка, эзофагит (чаще при приеме капсул), дисбактериоз, суперинфекция (кандидоз полости рта, влаглища, реже псевдомембранозный колит), дисколорация, дефекты эмали зубов, нарушение образования костной ткани, замедление линейного роста костей (у детей). Тетрациклины могут вызвать ложноположительное увеличение содержания катехоламинов в моче.

*Рекомендации для безопасного применения.* Абсорбцию снижают антациды, содержащие соли алюминия ( $Al^{3+}$ ), кальция ( $Ca^{2+}$ ) и магния ( $Mg^{2+}$ ), препараты железа (Fe), натрия гидрокарбонат, слабительные препараты, содержащие соли магния ( $Mg^{2+}$ ), колестирамин и колестипол, молочные продукты, поэтому их применение должно быть разделено интервалом в 3 часа.

### Группа макролидов

Это класс антибиотиков, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо. В зависимости от числа атомов углерода в кольце макролиды подразделяются на 14-членные, 15-членные и 16-членные (табл. 2). Относятся к числу наименее токсичных антибиотиков.

*Механизм действия.* Суть действия макролидов состоит в обратимом связывании с различными доменами каталитического пептидил-трансферного центра 50S субъединицы рибосом. В результате происходит нарушение процессов транслокации/транспептидации с преждевременным отщеплением растущей тРНК-полипептидной цепочки и прекращением сборки белковой молекулы. Обычно макролиды описываются как бактериостатические препараты, хотя в определенных условиях, зависящих от вида микроорганизма и концентрации антибиотика, можно наблюдать бактерицидное действие.

Макролиды обладают дополнительными свойствами (постантибиотический эффект, умеренная иммуномодулирующая и противовоспалительная активность).

Таблица 2

#### Классификация макролидов

14-членные	15-членные	16-членные
<i>Природные</i>		
Эритромицин	–	Спирамицин
		Джозамицин
		Мидекамицин
<i>Полусинтетические</i>		
Кларитромицин	Азитромицин	Мидекамина ацетат
Рокситромицин		

*Спектр активности.* К макролидам чувствительны грамположительные кокки (*S. ruogenes*, *S. pneumonia*, *S. aureus*). В последние годы отмечено нарастание резистентности, но 16-членные макролиды могут сохранять активность в отношении пневмококков и пиогенных стрептококков, устойчивых к 14- и 15-членным. Также к макролидам чувствительны возбудители коклюша и дифтерии, моракселлы, легионеллы, кампилобактеры, листерии, спирохеты, хламидии, микоплазмы, уреоплазмы, анаэробы (кроме *B. fragilis*). Азитромицин превосходит другие макролиды по активности в отношении *H. influenzae*, а кларитромицин — против *H. pylori* и атипичных микобактерий (*M. avium*, *M. leprae*). Спирамицин, азитромицин и рокситромицин активны в отношении некоторых простейших (*T. gondii*, *Cryptosporidium* spp.).

Микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp. устойчивы к макролидам.

*Фармакокинетика.* Макролиды представляют собой слабые основания и лучше всасываются из щелочной среды, под действием соляной кислоты желудка они частично разрушаются. Макролиды хорошо растворяются в липидах, применяются, как правило, перорально и хорошо абсорбируются из кишечника. Пища замедляет всасывание. Она снижает абсорбцию эритромицина и спирамицина, незначительно — мидекамицина. На полноту абсорбции джозамицина, кларитромицина прием пищи не влияет. Макролиды частично подвергаются биотрансформации первого прохождения. Биодоступность существенно различается у разных препаратов и лекарственных форм (от 10 до 60 %), связь с белками крови максимальна у рокситромицина (90 %), минимальна у спирамицина (10 %),  $T_{1/2}$  наибольший у азитромицина (48–96 ч). Максимальная концентрация в крови после приема внутрь достигается через 1–3 ч. После однократного приема регистрируются 2 пика максимальной концентрации. Второй пик (нередко превышающий первый) обусловлен способностью ЛС накапливаться в желчи с последующим повторным всасыванием из кишечника.

Из-за высокой растворимости в липидах они хорошо проникают в ткани и биологические жидкости. Уровень азитромицина и кларитромицина в тканях превышает таковой в плазме крови. Макролиды обнаруживаются в высоких концентрациях в миндалинах, среднем ухе, придаточных пазухах носа, легких, бронхиальном секрете, альвеолярной, плевральной и перитонеальной жидкостях, мышцах, лимфатических узлах, селезенке, стенке желудка, печени, почках, предстательной железе, уретре, матке, придатках, щитовидной железе. Через ГЭБ не проникают. Проходят через плаценту и накапливаются в тканях плода, особенно в печени. В значительных количествах экскретируются с материнским молоком.

В отличие от большинства других антибиотиков, макролиды (в наибольшей степени азитромицин) хорошо проникают внутрь клеток и создают

длительно сохраняющиеся высокие внутриклеточные концентрации, превышающие концентрацию в крови и экстрацеллюлярной жидкости в 17 раз (эритромицин), в 16–24 раза (klarитромицин), в 1200 раз (азитромицин). Вследствие значительного накопления в клетках концентрация макролидов, особенно азитромицина, в интерстициальной жидкости низкая. Макрофаги, нагруженные макролидами, при миграции транспортируют их в инфекционно-воспалительный очаг, создавая в нем концентрацию выше, чем в здоровых тканях. Процесс диффузии в макрофаги рокситромицина и klarитромицина занимает 15–20 мин, азитромицина — до 24 ч, но максимальная его концентрация в клетках сохраняется около 48 ч. Макролиды высвобождаются из макрофагов под действием бактериальных стимулов, часть абсорбируется ими вновь, часть поступивших внутрь макрофагов макролидов необратимо связывается с белками лизосом.

В зависимости от  $T_{1/2}$  из плазмы крови препараты применяются от 1 до 4 раз в день. Из тканей  $T_{1/2}$  значительно больше. Терапевтическая концентрация эритромицина в тканях сохраняется в течение 1–3 дней, азитромицина — до 5–7 дней после отмены. Подвергаются биотрансформации в печени при участии цитохрома Р-450 (преимущественно его изофермента СУР3А4) и выводятся с желчью в высоких концентрациях в виде активных (klarитромицин, мидекамицин) или неактивных метаболитов и в неизмененном виде. Небольшая часть дозы (5–10 %) выделяется с мочой. Самые высокие концентрации в моче создает klarитромицин, 15–40 % дозы которого выделяется с мочой в неизмененном виде, а 10–15 % — в форме активного метаболита (14-гидроксикаларитромицина).

При почечной недостаточности коррекции режима дозирования макролидов, за исключением klarитромицина и рокситромицина, не требуется. Гемодиализ не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику макролидов. Макролиды следует применять с осторожностью у пациентов со средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности. У пациентов пожилого возраста фармакокинетика существенно не меняется.

*Показания к применению:* инфекции верхних и нижних дыхательных путей, кожи и мягких тканей, полости рта, инфекции, передающиеся половым путем, коклюш, дифтерия (в сочетании с антидифтерийной сывороткой), тяжелая угревая сыпь, кампилобактерный гастроэнтерит (эритромицин), эрадикация *H. pylori*, токсоплазмоз (чаще спирамицин), криптоспоридиоз (спирамицин, рокситромицин), профилактика и лечение микобактериоза, вызванного *M. avium* у больных СПИДом (klarитромицин, азитромицин).

*Профилактическое применение:* профилактика коклюша у людей, контактировавших с больными, санация носителей менингококка, круглогодичная профилактика острой ревматической лихорадки при аллергии на пенициллин, профилактика инфекционного эндокардита в стоматологии.

*Противопоказания:* аллергическая реакция на макролиды, беременность (klarитромицин, mideкамицин, медирамицин ацетат, рокситромицин), кормление грудью (джозамицин, klarитромицин, mideкамицин, рокситромицин, спирамицин).

*Применение во время беременности и лактации.* Противопоказан (klarитромицин, mideкамицин, медирамицин ацетат, рокситромицин).

*Нежелательные реакции:*

– боли/дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея (чаще при использовании эритромицина, обладающего прокинетическим действием, реже всего — при применении спирамицина и джозамицина);

– транзиторное повышение активности трансаминаз, холестатический гепатит, которые проявляются желтухой, лихорадкой, недомоганием, слабостью, болями в животе, тошнотой, рвотой (чаще при применении эритромицина и klarитромицина, очень редко при использовании спирамицина и джозамицина);

– головная боль, головокружение, нарушения слуха (редко при внутривенном введении высоких доз эритромицина или klarитромицина);

– удлинение интервала QT на ЭКГ (редко);

– флебит и тромбоз флебит при внутривенном введении, вызванные раздражающим действием (макролиды нельзя вводить в концентрированном виде, струйно; вводятся только путем медленной инфузии).

Аллергические реакции (сыпь, крапивница и др.) отмечаются очень редко.

*Рекомендации для безопасного применения.* Есть данные о нежелательном влиянии klarитромицина на плод. Информации о безопасности для плода рокситромицина, mideкамицина и джозамицина нет, поэтому их не следует назначать во время беременности. В настоящее время установлено, что азитромицин, джозамицин и спирамицин не оказывают отрицательного действия на плод и могут назначаться беременным женщинам. Применение эритромицина в первом триместре беременности приводит к увеличению риска развития врожденных аномалий со стороны сердечно-сосудистой системы.

Большинство макролидов проникает в грудное молоко (по азитромицину данные отсутствуют). Информация о безопасности для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, имеется только для эритромицина. Назначения других макролидов кормящим грудью женщинам следует избегать.

Безопасность klarитромицина у детей до 6 мес не установлена. Период полувыведения рокситромицина у детей может увеличиваться до 20 ч. У людей пожилого возраста надо учитывать возможные изменения функции печени, а также повышенный риск нарушений слуха при использовании эритромицина.

При снижении клиренса креатинина менее 30 мл/мин период полувыведения кларитромицина может увеличиваться до 20 ч, а его активного метаболита — до 40 ч. Период полувыведения рокситромицина может возрастать до 15 ч при снижении клиренса креатинина до 10 мл/мин. В таких ситуациях может потребоваться коррекция режима дозирования этих макролидов.

При тяжелых заболеваниях печени макролиды следует применять с осторожностью, поскольку может увеличиваться период полувыведения, и возрастать риск их гепатотоксичности, в особенности таких препаратов, как эритромицин и джозамицин.

При заболеваниях сердца необходимо с осторожностью использовать макролиды при удлинении интервала QT на ЭКГ.

### **Группа аминогликозидов**

Основное клиническое значение аминогликозиды имеют при лечении нозокомиальных (внутрибольничных) инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными возбудителями, а также инфекционного эндокардита. Стрептомицин и канамицин используют при лечении туберкулеза. Неомицин, как наиболее токсичный среди аминогликозидов, применяется только внутрь и местно. Аминогликозиды обладают потенциальной нефротоксичностью, ототоксичностью, и могут вызывать нервно-мышечную блокаду. Учет факторов риска, однократное введение всей суточной дозы и короткие курсы терапии могут уменьшить степень проявления нежелательных реакций.

Аминогликозиды на основании спектра действия подразделяются следующим образом:

- I поколение: стрептомицин, неомицин, канамицин, мономицин;
- II поколение: гентамицин, тобрамицин;
- III поколение: амикацин, нетилмицин, сизомицин;
- IV поколение: изепамицин;
- новое поколение (плазмомомицин) и аминогликозид с антипротозойной активностью (паромомицин).

*Механизм действия.* Аминогликозиды оказывают зависимое от концентрации бактерицидное действие, необратимо связываясь в первую очередь с 30-й субъединицей рибосомы, подавляя бактериальный синтез белка. При совместном использовании с пенициллинами или цефалоспоридами наблюдается синергизм в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробных микробов.

*Спектр активности.* К аминогликозидам II и III поколения чувствительны грамотрицательные микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae (*E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., и др.), ферментирующие грамотрицательные палочки (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter*

spp.), а среди грамположительных — только стафилококки, кроме метициллинорезистентных штаммов. К стрептомицину и канамицину — *M. tuberculosis* (к амикацину лучше *M. avium* и другие микобактерии). К стрептомицину и гентамицину чувствительны энтерококки. Стрептомицин активен против возбудителей чумы, туляремии, бруцеллеза.

К аминогликозидам устойчивы: *S. pneumoniae*, *S. maltophilia*, *B. cepacia*, анаэробы (*Bacteroides* spp., *Clostridium* spp. и др.). Несмотря на то, что аминогликозиды *in vitro* активны в отношении гемофил, шигелл, сальмонелл, легионелл, клиническая эффективность при лечении инфекций, вызванных этими возбудителями, не установлена.

*Фармакокинетика.* При приеме внутрь аминогликозиды практически не всасываются, поэтому применяются парентерально (кроме неомицина и паромомицина). После внутримышечного введения всасываются быстро и полностью. Максимальные (пиковые) концентрации развиваются через 30 мин после окончания внутривенной инфузии и через 0,5–1,5 ч после внутримышечного введения.

Пиковые концентрации аминогликозидов варьируют у различных пациентов, так как зависят от объема распределения. Объем распределения, в свою очередь, зависит от массы тела, объема жидкости и жировой ткани, состояния пациента. Например, у пациентов с обширными ожогами, асцитом объем распределения аминогликозидов повышен. Наоборот, при дегидратации или мышечной дистрофии он уменьшается.

Аминогликозиды распределяются во внеклеточной жидкости, включая сыворотку крови, экссудат абсцессов, асцитическую, перикардальную, плевральную, синовиальную, лимфатическую и перитонеальную жидкости. Способны создавать высокие концентрации в органах с хорошим кровоснабжением: в печени, легких, почках (где они накапливаются в корковом веществе). Низкие концентрации отмечаются в мокроте, бронхиальном секрете, желчи, грудном молоке. Аминогликозиды плохо проходят через ГЭБ. При менингите проницаемость несколько увеличивается. У новорожденных в СМЖ достигаются более высокие концентрации, чем у взрослых.

Аминогликозиды не метаболизируются, выводятся почками путем клубочковой фильтрации в неизменном виде, создавая высокие концентрации в моче. Скорость экскреции зависит от возраста, функции почек и сопутствующей патологии пациента. У больных с лихорадкой она может увеличиваться; при снижении функции почек значительно замедляется. У людей пожилого возраста в результате снижения клубочковой фильтрации экскреция также может замедляться.  $T_{1/2}$  всех аминогликозидов у взрослых с нормальной функцией почек составляет 2–4 ч, у новорожденных — 5–8 ч, у детей — 2,5–4 ч. При почечной недостаточности  $T_{1/2}$  может возрасти до 70 ч и более.

*Показания к применению:* антибактериальная терапия тяжелых госпитальных бактериальных инфекций, вызванных аэробными условно-патогенными бактериями в первую очередь при неэффективности других менее токсичных антибактериальных препаратов (или если эти препараты противопоказаны). В терапии тяжелых госпитальных инфекций различной локализации аминогликозиды системного действия используются, как правило, в комбинированной терапии. Эмпирическая терапия (в большинстве случаев назначают в сочетании с  $\beta$ -лактамами, гликопептидами или другими препаратами в зависимости от предполагаемых возбудителей): сепсис неясной этиологии, инфекционный эндокардит, посттравматические и послеоперационные менингиты, лихорадка у пациентов с нейтропенией, нозокомиальная пневмония (включая гиповентиляционную), пиелонефрит, интраабдоминальные инфекции, инфекции органов малого таза, диабетическая стопа, послеоперационные/посттравматические остеомиелиты, септический артрит.

В специфической терапии применяют при чуме (стрептомицин), туляремии (стрептомицин, гентамицин), бруцеллезе (стрептомицин), туберкулезе (стрептомицин, канамицин), амебиазе и лейшманиозе (паромомицин).

Аминогликозиды нельзя использовать для лечения внебольничных пневмоний как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. Это связано с отсутствием активности аминогликозидов в отношении основного возбудителя — пневмококка. Аминогликозиды не рекомендуется использовать для монотерапии стафилококковых инфекций, так как существуют другие эффективные, но менее токсичные антистафилококковые препараты.

У взрослых пациентов могут осуществляться два режима назначения аминогликозидов:

1. Традиционный: суточную дозу вводят за 2–3 приема.
2. Однократный: вся суточная доза вводится за 1 прием в виде инфузии.

Показана более высокая эффективность и меньшая токсичность такого режима введения, в том числе у детей.

*Противопоказания:* тяжелые нарушения функции почек, неврит слухового нерва, беременность, период лактации, повышенная чувствительность к антибиотикам группы аминогликозидов.

*Нежелательные реакции:*

1. Со стороны пищеварительной системы: повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, тошнота, рвота.
2. Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, лихорадка; редко — отек Квинке.
3. Со стороны системы кроветворения: анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения.

4. Со стороны нервной системы: головная боль, сонливость, нарушение нервно-мышечной передачи, снижение слуха, вплоть до развития необратимой глухоты, вестибулярные расстройства.

5. Со стороны мочевыделительной системы: олигурия, протеинурия, микрогематурия; редко — почечная недостаточность.

*Рекомендации для безопасного применения.* Применять у беременных можно лишь по жизненным показаниям. При использовании у грудных детей отмечалось угнетение ЦНС, проявлявшееся ступором, вялостью, глубоким угнетением дыхания или комой. Следует использовать осторожно у недоношенных и новорожденных. В результате сниженной функции почек у них отмечается более длительный период полувыведения, что может привести к накоплению и токсическому действию аминогликозидов.

У пожилых аминогликозиды следует использовать только при невозможности применения менее токсичных антибиотиков и дозировать в соответствии с возрастом, массой тела и функцией почек. Не следует назначать максимальные дозы. У людей пожилого возраста даже при нормальной функции почек возможно появление нарушений слуха, поэтому необходим соответствующий контроль, включая проведение аудиометрии.

В связи с тем, что аминогликозиды выводятся из организма почками в неизменном виде, при почечной недостаточности наблюдается значительное увеличение периода их полувыведения, поэтому необходимо рассчитывать дозы этих ЛС с учетом клиренса креатинина и, по возможности, проводить терапевтический лекарственный мониторинг.

При паркинсонизме, миастении и ботулизме возрастает риск развития тяжелой нервно-мышечной блокады (для купирования применяют кальция хлорид внутривенно или антихолинэстеразные препараты). При поражении VIII пары черепно-мозговых нервов могут развиваться слуховые и вестибулярные расстройства.

Аллергия, как правило, бывает перекрестной ко всем аминогликозидам.

### **Группа глико- и липопептидов**

К представителям данной группы относятся гликопептиды ванкомицин и тейкопланин, а также сходный по основным свойствам с гликопептидами полусинтетический липопептид даптомицин.

*Механизм действия* связан с нарушением второго этапа синтеза клеточной стенки бактерий за счет блокады образования пептидогликана, структуры и функции цитоплазматической мембраны.

Глико- и липопептиды активны только против аэробных и анаэробных грамположительных бактерий: золотистого и коагулазонегативных стафилококков (включая MRSA), стрептококков, пневмококков (включая пенициллинорезистентные штаммы), энтерококков (в том числе *Enterococcus faecium*),

листерий, коринебактерий, клостридий (включая *Clostridioides difficile*). Даптомицин может быть активным в отношении ванкомицин-устойчивых штаммов энтерококков и стафилококков. Антибиотики этой группы неактивны против грамотрицательных бактерий, так как из-за большого размера молекулы не могут пройти через пориновые каналы клеточной стенки. В настоящее время гликопептиды являются базовыми препаратами при лечении инфекций, вызванных полирезистентными стафилококками и энтерококками. На энтерококки, коагулазонегативные стафилококки, некоторые стрептококки группы *viridans* гликопептиды действуют бактериостатически, на другие микроорганизмы — бактерицидно. Ванкомицин действует бактерицидно медленно, в течение 48–72 ч. Гликопептиды обладают незначительным постантибиотическим эффектом.

Вторичная резистентность микроорганизмов к гликопептидам развивается медленно, перекрестная резистентность отсутствует.

*Фармакокинетика.* Гликопептиды практически не всасываются из ЖКТ. Биодоступность тейкопланина при внутримышечном введении составляет около 90 %. Гликопептиды хорошо распределяются в организме, проникая во многие органы, ткани и среды. Высокие концентрации создаются в плевральной, синовиальной и асцитической жидкости. Через гематоэнцефалический барьер проходят только при воспалении оболочек. Не метаболизируются, выводятся почками в неизмененном виде, поэтому при почечной недостаточности необходима коррекция дозы. Учитывая относительно узкий терапевтический диапазон, при использовании ванкомицина у пациентов с почечной недостаточностью желателен терапевтический лекарственный мониторинг.  $T_{1/2}$  ванкомицина при нормальном функционировании почек составляет 6–8 ч, тейкопланина — 40–70 ч, даптомицина — 8–9 ч. При нарушениях функции печени фармакокинетика гликопептидов существенно не изменяется.

*Показания к применению:*

1. Инфекции любой локализации, вызванные метициллинорезистентными стафилококками (MRSA, MRCNS), метициллиночувствительными стафилококками (только при аллергии к бета-лактамам), энтерококками (*Enterococcus faecium*; *Enterococcus faecalis*, устойчивым к ампициллину), *Streptococcus pneumoniae*, устойчивым к пенициллинам, цефалоспорином, фторхинолонам, *Bacillus cereus*, *Chryseobacterium meningosepticus*, *Corynebacterium jeikeium*.

2. Эмпирическое лечение нозокомиальных инфекций с риском MRSA, обычно в комбинации с антибиотиками, активными против грамотрицательных бактерий: пневмонии (за исключением даптомицина — так как это ЛС инактивируется легочным сурфактантом), сепсиса, инфекции области хирургического вмешательства, вторичного и третичного перитонита, панкреонекроза, инфекций костей и суставов, инфекционного эндокардита, в том числе

протезированных клапанов, инфекции имплантатов, шунтов, протезов, диализного перитонита, антибиотик-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridioides difficile*.

*Противопоказания:* гиперчувствительность.

*Применение во время беременности и лактации.* Гликопептиды не обладают эмбриотоксическим или тератогенным действием, однако риск токсического действия препаратов на плод или новорожденного исключить нельзя, так как они проходят через плаценту. Поэтому гликопептиды следует назначать беременным или кормящим женщинам только по жизненным показаниям.

*Нежелательные реакции:*

1. Нарушения функций почек является класс-специфическим эффектом гликопептидов. Риск нефротоксического действия этой группы ЛС более выражен при хронических заболеваниях почек, гиповолемии, застойной сердечной недостаточности, длительном применении, у пожилых или в комбинации с нефротоксичными препаратами (аминогликозидами, амфотерицином В, полимиксином В, циклоспорином, этакриновой кислотой, фуросемидом). Поэтому при применении гликопептидов следует рассчитывать режим дозирования с учетом клиренса креатинина, в процессе лечения — мониторировать диурез, концентрацию креатинина в крови, по возможности сыровоточную концентрацию препарата.

2. Нарушение слуха и вестибулярные расстройства являются класс-специфическим эффектом гликопептидов. Риск повышен у больных пожилого возраста, при хронической почечной недостаточности, сочетанном применении с аминогликозидами, этакриновой кислотой. При длительном применении гликопептидов (>10 дней) необходим периодический контроль за слухом и вестибулярными нарушениями. У детей младшего возраста эти осложнения возникают реже, чем у детей старшего возраста и взрослых.

3. Синдром «красного человека» — «red man syndrome». Возникают покраснение лица и верхней части туловища, кожный зуд, боль за грудиной и тахикардия, иногда гипотензия, что связано с высвобождением гистамина из тучных клеток. Он появляется при быстром введении гликопептидов (главным образом ванкомицина) и/или при их совместном применении с местными анестетиками. Для профилактики возможно предварительное введение H1-гистаминоблокаторов.

4. Аллергические реакции: сыпь, крапивница, лихорадка, анафилактический шок (редко).

*Рекомендации для безопасного применения гликопептидов:*

- расчет режима дозирования с учетом клиренса эндогенного креатинина;
- внутривенная инфузия ванкомицина в течение не менее 1 ч;
- коррекция гиповолемии, сердечной недостаточности;

- регулярное контролирование функций почек (диуреза, креатинина), слуха и вестибулярной функции;
- исключение комбинированного назначения с лекарственными средствами, усиливающими токсический эффект гликопептидов;
- контроль за сывороточной концентрацией в процессе применения (по возможности).

### **Группа линкозамидов**

Первый применяемый в клинической практике линкозамид — линкомицин, выделенный в 1963 г. из *Streptomyces lincolnensis*. Но у клиндамицина лучше переносимость, большая антимикробная активность и высокое сродство к тканям.

*Механизм действия.* Механизм действия линкозамидов — обратимое связывание с пептидилтрансферазным центром 50S (23S) субъединицы рибосом и ингибирование сборки белковой молекулы. Линкозамиды действуют бактериостатически против большинства микроорганизмов, однако в зависимости от концентрации могут оказывать бактерицидное действие на стафилококки, стрептококки и анаэробы. Обладают клинически значимым постантибиотическим эффектом в отношении некоторых штаммов чувствительных микроорганизмов.

Фармакодинамический эффект линкозамидов описывают как зависимый от времени поддержания концентрации выше МПК на протяжении 40–50 % временного интервала между последовательным приемом препарата. Этот эффект зависит и от субМПК-эффекта, и от положительного влияния на иммунную систему. Результат взаимодействия линкозамидов с фагоцитидами — активация хемотаксиса, фагоцитоза и киллинга.

*Спектр действия* линкозамидов — грамположительные, ряд грамотрицательных и внутриклеточные микроорганизмы, некоторые микоплазмы и простейшие. Характерная черта этих препаратов — активность против анаэробов, кроме *Clostridioides difficile*. Основные различия между ними — чувствительность грамположительных кокков (клиндамицин в 8 раз активнее линкомицина), простейших (*Toxoplasma gondii*, *Plasmodium falciparum*, включая резистентные штаммы) и грибов (*Pneumocystis carinii*), на которые линкомицин не действует.

*Фармакокинетика.* Линкозамиды быстро всасываются из ЖКТ. Прием пищи значительно уменьшает всасывание линкомицина (с 30 до 5 %), однако не влияет на биодоступность клиндамицина. Более короткий по сравнению с линкомицином  $T_{1/2}$  клиндамицина требует частого его применения. Тем не менее режимы дозирования — по 600 мг 3 раза в сутки и 450 мг 4 раза в сутки — биоэквивалентны, и за счет повышения их разовой дозы возможно сокращение кратности применения.

Линкозамиды характеризуются высоким сродством к тканям и клеткам. По степени тканевого накопления линкомицин заметно уступает клиндамицину. Высокие концентрации клиндамицина определяют в легких, слизистой оболочке бронхов, плевре, печени, трофических язвах, стекловидном теле, червеобразном отростке и в жидких средах (слюне, периодонтальном секрете, плевральной и синовиальной жидкостях, секрете придаточных пазух, среднего уха и брюшины, полости абсцессов).

Кроме того, в желчи определяют высокую концентрацию клиндамицина — в 2–10 раз больше сывороточной концентрации. Накопление линкозамидов в костной ткани не столь интенсивное — 60–80 % сывороточной концентрации. С другой стороны, соотношение костная/сывороточная концентрация для клиндамицина фосфата —  $> 1$ , что связано с выраженной связывающей способностью гидроксиапатита костной ткани.

Линкозамиды практически не проникают в ткани интактного мозга. Благоприятные фармакокинетические характеристики обеспечивают линкозамидам преимущества при серьезных интраабдоминальных, легочных и кожных инфекциях. Высокий коэффициент проникновения в клетки наблюдают в полиморфноядерных лейкоцитах, альвеолярных макрофагах. Клиндамицина гидрохлорид в фагоцитах не накапливается.

Важная особенность накопления линкозамидов в фагоцитирующих клетках — устойчивое равновесие между вне- и внутриклеточной концентрациями. На практике это означает, что обратный эффлюкс препарата увеличивается при снижении его концентрации вне клетки. При этом остаточная концентрация клиндамицина достаточна для подавления роста чувствительных возбудителей.

Линкозамиды метаболизируются в печени. После исходно высокой скорости гидролиза активность ферментов снижается, что связано с накоплением неорганического фосфата (для клиндамицина). Подобный механизм ингибирования предотвращает быстрый гидролиз препарата в гное, где содержание фермента, высвобождаемого нейтрофилами, велико. Некоторые метаболиты линкозамидов (основание и диметил-клиндамицин) проявляют антибактериальную активность.

Линкозамиды проходят через плаценту и могут накапливаться в печени плода. Проникают в грудное молоко. Биотрансформация линкозамидов происходит в печени, некоторые метаболиты обладают противомикробной активностью. Выводятся преимущественно ЖКТ, почками экскретируется 5–20 % препарата. Период полувыведения линкомицина составляет 4–6 ч, клиндамицина — 2,4–3 ч, у недоношенных новорожденных — 6,3–8,6 ч.  $T_{1/2}$  может увеличиваться при тяжелых заболеваниях печени.

*Показания к применению.* Клиническое значение линкозамидов определяется их активностью при инфекциях, вызванных смешанной, анаэробно-

аэробной микрофлорой, стафилококками, в том числе некоторыми штаммами MRSA, анаэробами, продуцирующими бета-лактамазы.

Вследствие высоких концентраций в очагах воспаления и деструкции линкозамиды — одни из оптимальных средств лечения стафилококковых инфекций костей и суставов, аспирационной и деструктивной пневмоний, эмпиемы плевры, гинекологических интраабдоминальных инфекций, инфекций кожи и мягких тканей, рецидивирующих тонзиллофарингита, среднего отита и синусита, токсоплазмоза, тропической малярии.

В стоматологии линкозамиды используют для лечения гнойно-воспалительных заболеваний костной ткани и пародонта (пародонтит, пародонтит, периостит, альвеолит, остеомиелит, одонтогенный сепсис, артрит височно-нижнечелюстного сустава), так как хорошо проникают в костную ткань, являются альтернативными препаратами для лечения и профилактики одонтогенных и пародонтотгенных инфекций челюстно-лицевой области.

*Нежелательные реакции.* Линкозамиды хорошо переносятся пациентами. Наиболее частый побочный эффект — диарея (при применении клиндамицина — 30 %, линкомицина — 10 %), чаще у женщин и пожилых, не всегда связана с изменением биоценоза кишечника. Диарея прекращается спонтанно, без отмены препаратов у 40 % пациентов. Но может и сохраняться в течение обычно 1–2 нед. после окончания лечения. Редко (1–2 %) наблюдают псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridioides difficile*, с тяжелым, иногда фатальным течением.

Риск желудочно-кишечных осложнений чаще при наличии в анамнезе язвенного колита, болезни Крона, антибиотик-ассоциированного колита (эти заболевания являются относительным противопоказанием).

Частые осложнения при интравагинальном введении — цервицит, вагинит, вульвовагинит. При быстром внутривенном введении высоких доз линкомицина возможно снижение АД, сопровождающееся тошнотой, рвотой, аритмией и остановкой сердца (из-за структурного сходства с хинином). Линкомицин может вызывать транзиторную блокаду и угнетение дыхания во время анестезии.

*Противопоказания.* Абсолютное противопоказание — гиперчувствительность немедленного типа.

Линкозамиды можно применять во время беременности и грудного кормления. Возможно применение у детей, в том числе недоношенных.

Коррекция доз линкозамидов при нарушении функции печени и почек не требуется, хотя выраженная печеночная недостаточность ведет к двукратному увеличению  $T_{1/2}$  препарата. Удлинение элиминации наблюдают и при почечной недостаточности. Однако коррекция применяемых максимальных доз в связи с широким терапевтическим индексом линкозамидов необходима только при тяжелой инфекции. Гемодиализ не оказывает влияния на фармакинетику линкозамидов.

## Группа фторхинолонов

Фторхинолоны — синтетические противомикробные средства широкого спектра действия. Фторхинолоны разделяют на три поколения (табл. 3).

*Механизм действия.* Все химические соединения класса фторхинолонов обладают единым механизмом действия — ингибированием ключевого фермента бактерий топоизомеразы II, определяющей процесс биосинтеза ДНК и деления клетки — ДНК-гиразы у грамотрицательных микроорганизмов и топоизомеразы IV (у грамположительных бактерий). В результате нарушается транскрипция ДНК, синтез РНК, белков, ферментов, что препятствует росту и делению клетки и объясняет их бактерицидный эффект.

Таблица 3

**Классификация фторхинолонов**

<b>I поколение (с преимущественным действием на грамотрицательную флору)</b>	<b>Респираторные фторхинолоны (спектр действия расширен за счет грамположительных и атипичных микроорганизмов)</b>	
	<b>II поколение</b>	<b>III поколение</b>
Норфлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Ломефлоксацин Ципрофлоксацин	Левофлоксацин (отмечается действие на <i>Ps. aeruginosa</i> )	Моксифлоксацин (обладает антиаэробным действием) Гемифлоксацин Ситафлоксацин Делафлоксацин

Фторхинолоны имеют достаточно выраженный постантибиотический эффект — продолжение антибактериального действия после удаления ЛС из среды. Длительность его зависит от вида микроорганизма и действовавшей концентрации. Проникая в клетки, в том числе макрофаги и полиморфноядерные лейкоциты, действуют на внутриклеточных возбудителей инфекций. Устойчивость к фторхинолонам развивается медленно.

Фторхинолоны имеют широкий спектр активности в отношении многих грамположительных аэробных бактерий (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Bacillus anthracis* и др.), большинства грамотрицательных бактерий, в том числе *E. coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Citrobacter* spp., *M. morgani*, *Vibrio* spp., *Haemophilus* spp., *Neisseria* spp., *Pasteurella* spp., *Pseudomonas* spp., *Legionella* spp., *Brucella* spp., *Listeria* spp., *Yersinia* spp., *Mycobacterium* spp. Клинически значимая активность препаратов зависит от поколения. Фторхинолоны II и III поколений высокоактивны в отношении пневмококков и стафилококков. По сравнению с представителями I поколения они более активны против внутриклеточных возбудителей (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp.), *M. tuberculosis*.

К фторхинолонам III поколения чувствительны также анаэробы (кроме *C. difficile*). Фторхинолоны II-III поколений иногда называют «респираторными» фторхинолонами, хотя их терапевтические возможности существенно шире. Левофлоксацин обладает широким спектром антибактериального действия. В отличие от офлоксацина, из рацемической формы которого он выделен, препарат проявляет более высокую активность в отношении основных возбудителей респираторных инфекций. По сравнению с ранними фторхинолонами I поколения имеет более высокую активность против пневмококков, стрептококков, стафилококков (за исключением MRSA), хламидий и микоплазм. По уровню природной активности против пневмококков уступает моксифлоксацину и гемифлоксацину. Сохраняет активность против пенициллинорезистентных пневмококков. Активность против грамотрицательных энтеробактерий соответствует офлоксацину и немного уступает ципрофлоксацину. Левофлоксацин активен в отношении *Ps. aeruginosa*, значительно активен против *Mycobacterium tuberculosis*. Моксифлоксацин, в отличие от ранних фторхинолонов, сохраняя свойственную им активность против большинства грамотрицательных аэробов, обладает повышенной активностью против большинства микроорганизмов, вызывающих инфекции дыхательных путей (пневмококков, стафилококков, микоплазм, хламидофил). По антипневмококковой активности он превосходит ранние фторхинолоны, левофлоксацин и гатифлоксацин. Препарат умеренно активен против MRSA. Однако более 50 % этих штаммов устойчивы к нему. Моксифлоксацин — единственный фторхинолон, проявляющий хорошую активность против грамотрицательных анаэробных микроорганизмов (*Bacteroides* spp. и др.). Активность против грамотрицательных энтеробактерий немного уступает ципрофлоксацину. Моксифлоксацин умеренно активен в отношении *Acinetobacter* spp., но не действует на *Ps. aeruginosa*; проявляет хорошую активность против *Mycobacterium tuberculosis*.

*Фармакокинетика.* Все фторхинолоны быстро всасываются из ЖКТ, при этом прием пищи несколько замедляет всасывание препаратов, но не влияет на полноту всасывания. Фторхинолоны достаточно долго циркулируют в организме (для большинства препаратов  $T_{1/2}$  — 5–10 ч), что позволяет принимать их 1 (моксифлоксацин) или 2 раза в сутки. Связывание с белками плазмы крови умеренное — 20–40 %. Фторхинолоны проникают в ткани ЖКТ, мочеполовых и дыхательных путей, легкие, почки, синовиальную жидкость (их концентрация — >150 % сывороточной концентрации); мокроту, кожу, мышцы, матку, экссудат и слону (их концентрация — 50 % сывороточной концентрации); СМЖ, жир и ткани глаза (их концентрация — < 50 % сывороточной концентрации); различные клетки: полиморфноядерные нейтрофилы, макрофаги, альвеолярные макрофаги. Их внутриклеточная концентрация в

2–12 раз больше внеклеточной, что важно при лечении инфекций, обусловленных атипичными микроорганизмами.

Фторхинолоны (за исключением моксифлоксацина) выводятся почками, внепочечными механизмами (биотрансформацией в печени, экскрецией с желчью, выведением с фекалиями).

Фторхинолоны выводятся почками с помощью разных механизмов. Наряду с клубочковой фильтрацией, ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин активно секретруются в канальцах почек, а пефлоксацин подвергается канальцевой реабсорбции. При экскреции фторхинолонов почками в моче создается высокая концентрация, достаточная для подавления чувствительной к ним микрофлоры в течение длительного времени.

*Показания к применению.* В стоматологической практике фторхинолоны используют в комплексном лечении тяжелых острых и хронических гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области (остеомиелит, септический артрит, флегмона, абсцесс, раневая инфекция).

В широкой клинической практике фторхинолоны используют для лечения: инфекций мочевыводящих путей, кишечных инфекций, инфекций дыхательных путей, хирургических и гинекологических инфекций, инфекции центральной нервной системы, туберкулеза и других микобактериозов.

*Противопоказания:* гиперчувствительность, детский и подростковый возраст до 18 лет.

*Беременность, кормление грудью.* Фторхинолоны проникают через плаценту и выделяются с молоком, поэтому в период беременности и кормления грудью их не рекомендуют применять.

*Возраст до 18 лет.* Несмотря на ограничения применения фторхинолонов у детей, их используют по жизненным показаниям (инфекции органов дыхания у детей с муковисцидозом, неэффективность предшествующего лечения тяжелых форм бактериальных инфекций, инфекции, вызванные полирезистентными штаммами микроорганизмов, токсические формы шигеллеза, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, лечение и профилактика сибирской язвы).

Снижение функций почек может потребовать коррекции доз фторхинолонов, которые элиминируются главным образом почками (офлоксацина, ломефлоксацина, левофлоксацина), особенно при тяжелой почечной недостаточности. Для других фторхинолонов, элиминирующихся почечным и внепочечным путями, изменения фармакокинетики при нарушениях функций почек занимают промежуточное положение. При тяжелой почечной недостаточности гемодиализ и перитонеальный диализ не влияют или действуют незначительно на фармакокинетические параметры фторхинолонов. Доза моксифлоксацина у пациентов с почечной недостаточностью не корректируется.

*Нарушение функции печени.* При циррозе печени отмечается заметное снижение общего клиренса (более чем на 70 %) и объема распределения, увеличение периода полуэлиминации пefлоксацина. При болезнях печени отмечаются изменения фармакокинетики различной степени выраженности некоторых фторхинолонов (ципрофлоксацина, офлоксацина).

*Нежелательные сочетания:* антациды, магнийсодержащие слабительные средства, аминофиллин и теофиллин, варфарин, железа сульфат, кофеин.

*Нежелательные реакции.* Фторхинолоны, как правило, хорошо переносятся как при приеме внутрь, так и при парентеральном введении. Побочные реакции при применении фторхинолонов проявляются в основном со стороны ЖКТ (боль или дискомфорт в животе, диарея, тошнота или рвота) и ЦНС (головокружение, головная боль, нервозность, сонливость, бессонница). Аллергические реакции, вызванные фторхинолонами, наблюдаются не более чем у 2 % пациентов. Все фторхинолоны (в различной степени) в условиях избыточной инсоляции вызывают фототоксические реакции (наиболее характерные для ломефлоксацина и спарфлоксацина). Изменение печеночных тестов встречаются не чаще 3 %, возможно развитие острого лекарственного гепатита вплоть до острой печеночной недостаточности.

Частота артротоксичности и хондротоксичности (артралгия, тендовагинит, разрыв сухожилия) может достигать 2 % у пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с фоновой частотой разрыва сухожилия около 0,9 % в общей популяции. Пациента следует информировать, что во время лечения фторхинолоном и в течение 1 месяца после него следует ограничить физические нагрузки, в том числе занятия фитнесом.

К редким нежелательным реакциям относят удлинение интервала QT на ЭКГ (пароксизмальная желудочковая тахикардия torsades des pointes; как следствие может развиваться фибрилляция желудочков, внезапная смерть).

Применение при беременности не рекомендуется на основании данных о развитии артропатий у неполовозрелых животных. Исключение — применение цiproфлоксацина и офлоксацина для лечения и профилактики сибирской язвы и чумы.

В последние годы был систематизирован большой объем клинических данных, свидетельствующих о значительном риске развития серьезных побочных эффектов на фоне применения фторхинолонов, прежде всего со стороны ЦНС, сердца, печени, в меньшей степени артро- и хондропатии. На основании этого регуляторные органы некоторых стран (FDA в 2016 г., ЕМА в 2018 г.) сделали предупреждение об опасности бесконтрольного использования фторхинолонов и нежелательности их назначения в амбулаторной практике при острых нетяжелых инфекциях.

## Группа нитроимидазолов

Нитроимидазолы — синтетические антибактериальные препараты, обладающие высокой активностью в отношении анаэробных бактерий и простейших. Три препарата из группы нитроимидазолов — метронидазол, орнидазол, тинидазол — применяют по широким показаниям при анаэробных и протозойных инфекциях; два ЛС (ниморазол и секнидазол) рекомендуют главным образом для лечения протозойных инфекций, в первую очередь трихомониаза.

*Механизм действия.* Нитроимидазолы — ДНК-тропные препараты с избирательной активностью в отношении микроорганизмов, имеющих ферментные системы (нитроредуктазы), способные восстанавливать нитрогруппу. После проникновения в микробную клетку нитроимидазолы под влиянием клеточных редуктаз превращаются в высокотоксичные метаболиты, разрушающие нуклеиновые кислоты. Они действуют бактерицидно, вызывают постантибиотический эффект (до 3 ч в отношении анаэробных бактерий).

Нитроимидазолы активны в отношении большинства облигатных грамположительных и грамотрицательных анаэробов, спорообразующих и неспорообразующих, включая анаэробные кокки. Наибольшее практическое значение имеет активность нитроимидазолов против бактериоидов, в частности, *Bacteroides fragilis* и клостридий (в том числе *Clostridioides difficile*). Нитроимидазолы активны против *Helicobacter pylori*, *Gardnerella vaginalis* и простейших (*Trichomonas* spp., в том числе *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* (*Lamblia intestinalis*), *Escherichia coli*, некоторых штаммов *Leishmania* spp.). В зависимости от вида простейших, концентрации ЛС и времени воздействия полный протистоцидный эффект наблюдают через 1–3 суток.

*Фармакокинетика.* Нитроимидазолы характеризуются оптимальной фармакокинетикой. После приема внутрь быстро и практически полностью всасываются из ЖКТ, биодоступность составляет 80–100 %. Прием пищи не влияет на их всасывание. ЛС незначительно связываются с белками плазмы (10–20 %), имеют большой объем распределения, хорошо проникают в жидкости и ткани организма, в СМЖ, ткань мозга, грудное молоко, проходят плацентарный барьер. Нитроимидазолы достигают высокой концентрации в ткани мозга, что важно для лечения абсцессов мозга (часто смешанной аэробно-анаэробной этиологии) и поражений мозга при внекишечном амебиазе. Достаточно хорошо всасываются при ректальном введении. Максимальная концентрация в крови при интравагинальном введении — около 50 % наблюдаемых при приеме внутрь. При наружном применении в виде мази нитроимидазолы всасываются плохо.

Нитроимидазолы биотрансформируются в печени с образованием активных и неактивных метаболитов. Активные метаболиты характеризуются

меньшей антианаэробной и антипротозойной активностью. Отмечен синергизм исходного препарата и его метаболитов.

Нитроимидазолы медленно выводятся из организма.  $T_{1/2}$  в зависимости от препарата колеблется от 6–10 до 20 ч, удлиняясь у новорожденных, иногда до 25 ч. Медленное выведение частично связано с реабсорбцией в почечных канальцах. При почечной недостаточности  $T_{1/2}$  нитроимидазолов практически не меняется. С мочой выводится 60–85 % принятого препарата, причем в неизменном виде — 4–20 %, остальное — в виде метаболитов; с фекалиями выводится до 15 %. При повторном применении наблюдают кумуляцию препаратов в организме.

*Показания к применению:* анаэробные моноинфекции разной локализации: (абсцессы мозга, брюшной полости и легких). Различные хирургические инфекции смешанной аэробно-анаэробной этиологии: абдоминальные, некротические — кожи и мягких тканей, головы и шеи (в комбинации с другими антибактериальными ЛС). Антибиотик-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит, вызванные *Clostridioides difficile*.

В стоматологической практике нитроимидазолы используют в комплексном лечении анаэробных и смешанных аэробно-анаэробных инфекций челюстно-лицевой области (тяжелые острые и хронические гнойно-воспалительные процессы различной локализации: пародонтит, периодонтит, язвенно-некротический стоматит Венсана, острый язвенный гингивит, абсцесс, флегмона, остеомиелит, перикоронит).

*Противопоказания.* Нитроимидазолы противопоказаны при гиперчувствительности (обычно перекрестной ко всем нитроимидазолам). Также в I триместре беременности; в II и III триместре их применение допустимо по жизненным показаниям при отсутствии безопасной альтернативы. На время лечения нитроимидазолами грудное вскармливание следует отменить, молоко сцеживать и уничтожать. У новорожденных и детей раннего возраста возможна кумуляция. При нарушении функции печени следует уменьшить дозу препарата. Применять с осторожностью у больных с органическими заболеваниями ЦНС и при наличии судорог в анамнезе. Нитроимидазолы обладают нейротоксичностью, что необходимо учитывать при комбинированном применении с фторхинолонами. С осторожностью следует применять и при сопутствующих заболеваниях кроветворной системы, учитывая риск лейкопении и нейтропении.

Во время лечения нельзя принимать алкоголь. Большинство нитроимидазолов несовместимы с алкоголем, так как ингибируют активность фермента альдегиддегидрогеназы и вызывают дисульфирамоподобные реакции: спазмы в животе, тошноту, рвоту, головную боль, прилив крови к лицу, сердцебиение, чувство страха, озноб.

*Нежелательные реакции.* Нитроимидазолы малотоксичны, но их применение может сопровождаться некоторыми побочными эффектами:

1. ЖКТ: нарушение нормальной микрофлоры кишечника с развитием кандидоза.
2. Кровотворная система: лейкопения, нейтропения.
3. ЦНС: нарушения координации движений, судороги (редко) и раздражение периферических нервов (чувство жжения, онемения конечностей).
4. Флебит, тромбофлебит после внутривенного введения.
5. Мочеполовая система: дизурия, цистит, полиурия, недержание мочи, кандидоз, окрашивание мочи в красно-коричневый цвет.

### **Группа оксазолидинонов**

Оксазолидиноны (линезолид, тедизолид) — класс синтетических анти-микробных препаратов, проявляющих активность в отношении грамположительных микроорганизмов. В настоящее время в нашей стране доступен линезолид.

*Механизм действия* линезолида связан с ингибированием синтеза белка в рибосомах бактериальной клетки. Линезолид воздействует на ранних этапах трансляции (необратимое связывание с 30S и 50S субъединицей рибосом), в результате чего нарушается процесс образования 70S-комплекса и формирование пептидной цепи. В результате уникального механизма действия не отмечается перекрестной устойчивости микроорганизмов к линезолиду и другим антибиотикам, действующим на рибосомы.

Оксазолидиноны характеризуются активностью в отношении грамположительных микроорганизмов — стафилококков, энтерококков, пневмококков, стрептококков (групп А, В, С, *viridans*), анаэробных кокков, клостридий, микобактерий, коринебактерий, листерий и нокардий. Грамотрицательные аэробные микроорганизмы природно устойчивы к линезолиду, за исключением *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *B. pertussis*, *N. gonorrhoeae*, *Legionella* spp. (умеренная активность). Линезолид характеризуется высокой активностью в отношении золотистого стафилококка и коагулазонегативных стафилококков, чувствительных и устойчивых к оксациллину (MRSA, MRSE). Против стафилококков линезолид проявляет бактериостатическое действие *in vitro*, однако *in vivo* бактерицидный эффект достигается за счет подавления препаратом продукции стафилококковых экзотоксинов. Линезолид сохраняет активность против стафилококков со сниженной чувствительностью (VISA) и устойчивых (VRSA) к ванкомицину. Резистентность к линезолиду *in vitro* развивается медленно.

Линезолид оказывает бактерицидное действие в отношении *S. pneumoniae*. Важным свойством линезолида является сохранение активности в отношении штаммов энтерококков, резистентных к ванкомицину и

тейкопланину. Линезолид обладает сходной с ванкомицином активностью в отношении грамположительных анаэробов — *C. perfringens*, *C. difficile* и пептострептококков. В отличие от ванкомицина, линезолид действует также на грамотрицательные анаэробные бактерии (*B. fragilis*, *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp.). В отношении анаэробных бактерий линезолид проявляет бактерицидный эффект.

*Фармакокинетика.* Линезолид применяется в виде внутривенной инфузии и в лекарственной форме для приема внутрь. Линезолид быстро и полностью всасывается при приеме внутрь, максимальные концентрации в крови достигаются через 1–2 ч. Абсолютная биодоступность препарата 100 %. Прием пищи уменьшает максимальные концентрации в крови на 23 %, но биодоступность не изменяется. Объем распределения линезолида составляет около 50 литров, связь с белками плазмы — 31 %,  $T_{1/2}$  — 4,5–5,5 ч.

Линезолид хорошо проникает в органы и ткани человека, накапливается в вегетациях клапанов сердца. В большинстве органов концентрация линезолида достигает 60–70 % сывороточной.

Линезолид метаболизируется в печени путем окисления с образованием двух метаболитов с очень слабой антибактериальной активностью. В крови линезолид находится преимущественно в неизменной форме. На долю внепочечного клиренса приходится 65 % экскреции препарата. После однократного приема внутрь в течение 7 дней с мочой выводится 80–85 % и с фекалиями — 7–12 % принятого препарата. В неизменном виде выделяется с мочой около 30 % препарата.

Фармакокинетика линезолида существенно не меняется у пациентов пожилого возраста и детей старше 1 года с умеренной почечной недостаточностью и циррозом печени.  $T_{1/2}$  линезолида у детей меньше — 3–3,7 ч. При КК более 10 мл/мин не требуется коррекции режима дозирования препарата. Линезолид частично диализируется, поэтому после гемодиализа необходимо дополнительное введение 200 мг препарата.

*Основные показания к применению:*

- эмпирическое лечение нозокомиальной пневмонии, включая позднюю ИВЛ-ассоциированную пневмонию с риском MRSA;
- внебольничную пневмонию с риском полирезистентных возбудителей;
- инфекции кожи и мягких тканей с риском полирезистентных Грамположительных возбудителей, включая некротические инфекции, инфекции челюстно-лицевой области, диабетическую стопу, инфекции области хирургического вмешательства, инфекции ожоговых ран;
- инфекции различной локализации (включая инфекции ЦНС и костей), вызванные MRSA, особенно при выделении слабочувствительных к ванкомицину штаммов;

– инфекции, вызванные энтерококками (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*), в том числе VRE;

– комбинированное лечение туберкулеза, вызванного штаммами *Mycobacterium tuberculosis* со множественной лекарственной устойчивостью, в том числе к рифампицину и фторхинолонам.

*Способы применения и дозы.* Линезолид вводят внутривенно и принимают внутрь по 600 мг с интервалом 12 ч. Продолжительность лечения пневмонии, инфекций кожи и мягких тканей — 7–14 дней; энтерококковых и стафилококковых инфекций со вторичной бактериемией — 14–28 дней. Детям — 10 мг/кг массы тела каждые 12 ч.

*Противопоказания:* гиперчувствительность, одновременный прием препаратов, ингибирующих моноаминоксидазу А или моноаминоксидазу В, а также период 2 нед. после прекращения их приема; при отсутствии мониторинга АД не следует применять при неконтролируемой артериальной гипертензии, феохромоцитоме, тиреотоксикозе, а также одновременно с такими ЛС, как эпинефрин, норэпинефрин, допамин, добутамин (возможно повышение АД), при отсутствии тщательного наблюдения за пациентами с возможным развитием серотонинового синдрома не следует применять при карциноидном синдроме, а также одновременно с ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами, агонистами 5-HT<sub>1</sub>-рецепторов (триптанами), буспироном.

*Беременность и лактация:* возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода.

*Нежелательные реакции,* связанные с приемом линезолида, бывают обычно легкой или средней степени выраженности. Чаще отмечаются диарея, головная боль и тошнота.

Реже встречаются следующие:

1. ЖКТ: рвота, запор, боли в животе (в том числе спастические), метеоризм, кандидоз слизистой оболочки полости рта.

2. ЦНС: головокружение, судороги, бессонница.

3. Изменение лабораторных показателей: повышение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, амилазы, билирубина.

4. Другие: сыпь, вагинальный кандидоз, лихорадка.

При длительном применении линезолида возможны лактоацидоз, периферическая нейропатия, поражение глазного нерва, миелосупрессия.

## Нитрофураны

Нитрофураны (нитрофурантоин, нифурател, нифуроксазид, фуразидин, фуразолидон) — второй класс синтетических антибактериальных ЛС, предложенный после сульфаниламидов. Характеризуются преимущественно антибактериальной активностью, но некоторые ЛС обладают антипротозойным

и противогрибковым действием. По уровню антимикробной активности они уступают большинству антибиотиков, но могут действовать на некоторые антибиотикорезистентные штаммы. Особенности фармакокинетики отдельных препаратов определяют различия в их клиническом применении. Важное достоинство нитрофуранов — медленное развитие устойчивости к ним клинических штаммов микроорганизмов. Нитрофураны сохраняют значение для медицинской практики в первую очередь как ЛС для лечения неосложненных инфекций мочевыводящих путей и кишечных инфекций. Некоторые нитрофураны используют как местные антисептики, однако их плохая растворимость существенно ограничивает разработку оптимальных лекарственных форм для местного применения.

Недостаток нитрофуранов — токсичность, поэтому их применяют в низких дозах. Их использование требует контроля за переносимостью и возможными нежелательными эффектами. Нитрофураны сохраняют стабильность при длительном хранении и имеют низкую стоимость.

*Механизм действия.* Нитрофураны как акцепторы кислорода нарушают процесс клеточного дыхания бактерий, ингибируют в микробной клетке биосинтез ДНК, в меньшей степени — РНК. При внутриклеточной трансформации (восстановлении нитрогруппы под влиянием бактериальных флавопротеинов) образуются метаболиты нитрофуранов, которые оказывают цитотоксическое действие. В зависимости от структуры соединения, концентрации и экспозиции нитрофураны оказывают бактериостатическое или бактерицидное действие. Цитотоксическое их действие и нарушение ими клеточного дыхания обуславливает активность некоторых препаратов в высоких концентрациях (фуразолидона, нифуратела) в отношении не только бактерий, но и простейших (лямблий, трихомонад, дизентерийной амебы).

По особенностям механизма антибактериального действия нитрофураны близки к антисептикам. В отличие от них нитрофураны менее токсичны, и их можно принимать внутрь для системного действия.

Резистентность к нитрофуранам развивается медленно, являясь перекрестной только в пределах этого класса химиотерапевтических веществ.

К нитрофуранам чувствительны многие грамотрицательные (*E. coli*, *K. pneumoniae* сальмонеллы, шигеллы и др.) и грамположительные (стрептококки, стафилококки, энтерококки) аэробные бактерии. Кроме того, фуразолидон и нифурател активны в отношении некоторых простейших (лямблии, трихомонады). Устойчивы *P. aeruginosa*, большинство штаммов *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, *Providencia spp.*, *Acinetobacter spp.*

*Фармакокинетика.* Хорошо и быстро всасываются из ЖКТ (кроме нифуроказида). Не создают высоких концентраций в крови и тканях (включая почки), поскольку быстро выводятся из организма ( $T_{1/2}$  около часа). Нитрофурантоин и фуразидин накапливаются в моче в высоких концентра-

циях, фуразолидон — только 5 % от принятой дозы, так как в значительной степени метаболизируется. Частично экскретируются с желчью и создают высокие концентрации в просвете кишечника. При почечной недостаточности выведение существенно замедлено. Нифуроксазид не всасывается в пищеварительном тракте и полностью выводится с калом.

Нитрофураны легко проникают через гистогематические барьеры (плацентарный, гематоликворный, гематоэнцефалический) и в грудное молоко.

*Показания к применению:*

1. Инфекции мочевыводящих путей: уретрит, цистит. Профилактическое применение при часто рецидивирующем цистите, в урологии при операциях и диагностических исследованиях.

2. Бактериальные кишечные инфекции: дизентерия, сальмонеллез, пищевые токсикоинфекции, паратиф, шигеллез, холера.

3. Протозойные инфекции: лямблиоз, кишечный амебиоз, трихомоноз (кольпит, уретрит).

4. ЛС системного действия (нитрофурантоин, фуразидин) применяют для лечения инфекций нижних мочевыводящих путей, трихомонадной инфекции (трихомонадных кольпитов, уретритов), как правило, в сочетании с местным интравагинальным введением.

5. ЛС, создающие лечебную концентрацию в содержимом кишечника (фуразолидон, нифуроксазид, нифурател), применяют для лечения острых кишечных инфекций (дизентерии, сальмонеллеза, эшерихиоза, холеры, диареи путешественников), лямблиоза и амёбной дизентерии.

6. Растворы и порошки нитрофуранов применяют местно для лечения гнойной инфекции: инфицированных и ожоговых ран, конъюнктивитов, отитов, вагинитов, циститов (внутриполостное введение, спринцевания). Для местного лечения используют растворы и мазевые формы.

7. Нитрофураны системного действия применяют внутрь для профилактики часто рецидивирующего цистита, инфекций при операциях на мочевыводящих путях, при цистоскопии, катетеризации мочевого пузыря.

*Противопоказания:* гиперчувствительность, дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, беременность (нитрофурантоин разрешен во II триместре), кормление грудью, период новорожденности. Нитрофурантоин и фуразидин противопоказаны при почечной недостаточности, а фуразолидон — при тяжелой патологии печени.

*Нежелательные реакции* отмечают довольно часто. Возможны симптомы со стороны пищеварительного тракта (тошнота, рвота, диарея), печени (транзиторное повышение активности трансаминаз, холестаза, гепатит), проявления гематотоксичности (лейкопения, мегалобластная или гемолитическая анемия), нейротоксичности (головокружение, головная боль, общая слабость, сонливость, периферические полинейропатии), аллергические

реакции. Нитрофурантоин вызывает легочные реакции: пневмонит, бронхоспазм, кашель, боль в грудной клетке. Также возможно окрашивание мочи в ярко-желтый, темный или красный цвет.

#### **ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В СТОМАТОЛОГИИ. АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА В ХИРУРГИИ ПРИ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ГОЛОВЕ И ШЕЕ**

Периоперационная антибиотикопрофилактика проводится при условно чистых операциях. Ее цель — создание в системном кровотоке концентрации АБП, достаточной для элиминации патогенов, которые могут попасть в края рассекаемых тканей с собственной кожи пациента при выполнении хирургического разреза. Так как нормальные обитатели кожных покровов человека — это преимущественно грамположительные внебольничные стрептококки и стафилококки, для периоперационной антибиотикопрофилактики используются следующие АБП:

1. У взрослых пациентов — цефазолин (при весе менее 120 кг: 2 г внутривенно; при весе более 120 кг: 3 г внутривенно) + метронидазол (0,5 г внутривенно), или цефуроксим (1,5 г внутривенно) + метронидазол (0,5 г внутривенно), или ампициллин/сульбактам (3 г внутривенно), или амоксициллин/клавуланат (1,2 г внутривенно), или клиндамицин (900 мг внутривенно). Антибиотик вводится внутривенно за 60 мин до хирургического доступа.

2. У детей доза антибиотиков для антибиотикопрофилактики соответствует обычной терапевтической дозе (разовая доза).

3. Длительность антибактериальной профилактики должна быть не более 24 ч, может продлеваться до 48 ч в отдельных случаях. Для процедур, длящихся более 2 периодов полувыведения профилактического АМП (обычно операции продолжительностью более 4 ч), может потребоваться интраоперационная дополнительная доза(ы).

#### **Профилактика бактериального эндокардита**

Профилактическое применение антибиотиков необходимо только для пациентов с высоким риском инфекционного эндокардита:

1) при протезировании сердечного клапана или с протезным материалом, использованным для реконструкции сердечного клапана;

2) при предшествующем инфекционном эндокардите;

3) с врожденным пороком сердца (ВПС) (неисправленным цианотическим ВПС, включая паллиативные шунты и кондуиты; полностью восстановленным ВПС с помощью протезного материала или устройства в течение первых 6 мес. после процедуры; восстановленным ВПС с остаточными

дефектами на месте или рядом с местом протезной заплаты или протезного устройства);

4) для реципиентов трансплантации сердца, у которых развивается патология клапанов сердца.

Профилактика рекомендуется для следующих стоматологических процедур: любых манипуляций с десневой тканью, периапикальными областями зубов или перфорацией слизистой оболочки полости рта.

Профилактика не рекомендуется в следующих случаях:

– сердечные заболевания, не перечисленные выше (например, пролапс митрального клапана, желудочно-кишечные или мочеполовые процедуры);

– инъекции анестетиков (если только они не вводятся через инфицированную область);

– рентген зубов; выпадение молочных зубов;

– регулировка ортодонтических приспособлений или установка ортодонтических скоб или съемных приспособлений;

– кровотечение из-за травмы губ или слизистой оболочки полости рта.

У пациентов группы высокого риска при чистых операциях медицинская профилактика инфекционного эндокардита проводится с применением следующих АБП:

1. У взрослых: амоксициллин 2 г внутрь однократно за 30–60 мин до хирургического вмешательства или (при аллергии на пенициллины) клиндамицин 600 мг внутрь за 1 час до проведения хирургического вмешательства, или цефалексин 2 г внутрь однократно за 30–60 мин до хирургического вмешательства, или цефтриаксон 1 г внутривенно за 30–60 мин до хирургического вмешательства.

2. У детей: амоксициллин 50 мг/кг внутрь за 30–60 мин до процедуры или клиндамицин (при аллергии на пенициллины) 20 мг/кг внутрь или внутривенно за 30–60 мин до процедуры, или цефалексин 50 мг/кг внутрь за 30–60 мин до процедуры, или цефтриаксон 50 мг/кг внутривенно за 30–60 мин до хирургического вмешательства.

## **КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

В основе действия противовирусных ЛС лежит способность избирательно оказывать прямое угнетающее действие на различные стадии жизненного цикла вируса, блокируя отдельные этапы вирусной репликации, а также угнетение действия вирусных ферментов (ДНК-полимеразы, обратной транскриптазы и др.), которые образуются после проникновения вируса в клетки макроорганизма.

**Противовирусные ЛС, применяемые для лечения и профилактики гриппа.** К таковым относятся:

1. ЛС, влияющие на проникновение и высвобождение вирусного генома внутрь клетки хозяина: блокаторы белка М2 вирусов гриппа А (*амантадин, римантадин*), ингибитор слияния липидной оболочки вируса с клеточными мембранами (*умифеновир*).

2. ЛС, ингибирующие выход новых вирионов из инфицированной клетки: ингибиторы нейраминидазы (*осельтамивир, занамивир*).

3. Ингибитор кэп-зависимой эндонуклеазы (балоксавир марбоксил).

Противовирусные ЛС для лечения гриппа рекомендуется принимать в первые 36–48 ч с момента появления первых клинических проявлений вирусной инфекции.

**Производные адамантана.** Оба препарата (римантадин и амантадин) избирательно подавляют репродукцию вируса гриппа А, римантадин — в 4–10 раз активнее амантадина. Противовирусная активность амантадина и римантадина опосредована двумя механизмами: подавлением декапсуляции вируса на раннем этапе вирусной репродукции и ингибированием сборки вируса за счет изменения процессинга гемагглютинина. Первичная мишень для этих ЛС — белок М2 вируса гриппа А, формирующий ионный канал в его оболочке. При подавлении функции этого белка протоны из эндосом не могут попасть внутрь вируса, в результате чего блокируется необходимый этап диссоциации рибонуклеопротеида и выхода вируса в цитоплазму.

В настоящее время производные амантадина редко рекомендуют для лечения гриппа в связи с их более низкой эффективностью и высокой резистентностью при лечении гриппа по сравнению с ингибиторами нейраминидазы.

**Нежелательные реакции.** Чаще всего при приеме амантадина и римантадина отмечаются нарушения со стороны ЖКТ (потеря аппетита и тошнота) и ЦНС (раздражительность, нарушение концентрации внимания, бессонница). Нежелательные реакции со стороны ЦНС возникают в 5–33 % случаев при приеме амантадина в высоких дозах (спутанность сознания, галлюцинации, эпилептические припадки, кома и нарушения ритма сердца).

**Лекарственные взаимодействия.** Парацетамол и ацетилсалициловая кислота снижают сывороточную концентрацию римантадина. Циметидин снижает клиренс римантадина.

**Противопоказания:** гиперчувствительность, печеночная недостаточность.

**Производное индолилалкиламинов.** Умифеновир взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует слиянию с мембранными рецепторами клеток человека, а также угнетает трансляцию вирусспецифических белков в инфицированных клетках. Кроме того, препарат оказывает умеренное иммуномодулирующее действие, обладает интерферон-индуцирующей

активностью, стимулирует гуморальные и клеточные реакции иммунитета, фагоцитарную функцию макрофагов, повышает устойчивость организма к вирусным инфекциям.

Применяется для лечения гриппа и вирусных инфекций преимущественно в России, Китае и в некоторых других странах. Не входит в международные рекомендации по лечению и профилактике гриппа.

*Показаниями к применению* являются профилактика и лечение у взрослых и детей гриппа А и В, острых респираторных вирусных инфекций.

*Противопоказания:* повышенная чувствительность к препарату, возраст до 2 лет.

***Ингибиторы нейраминидазы.*** Нейраминидаза — вирусный фермент, способствующий выходу вируса из инфицированной клетки по окончании цикла репликации вируса. Осельтамивир и занамивир вызывают конформационные изменения в активном центре нейраминидазы и тем самым подавляют ее функцию. В результате происходит агрегация вирусов на поверхности клетки, и замедляется их распространение в дыхательных путях.

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь осельтамивир быстро всасывается и подвергается ферментативному гидролизу в ЖКТ и печени с образованием активного осельтамивири карбоксилата. Прием пищи не влияет на биодоступность осельтамивири карбоксилата, но снижает риск нежелательных реакций в ЖКТ.

При каждой ингаляции занамивири около 15 % дозы оседает в трахее и бронхах и около 80 % — в ротоглотке. Биодоступность занамивири при ингаляциях — менее 20 %.  $T_{1/2}$  в плазме после ингаляции — 2,5–5 ч. Более 90 % дозы выводится с мочой в неизменном виде.

***Нежелательные реакции.*** При приеме внутрь осельтамивир у 10–15 % пациентов может вызывать тошноту, реже — рвоту и неприятные ощущения в животе, которые обычно проходят через 1–2 сут.

Занамивир обычно хорошо переносится. Описаны случаи бронхоспазма с удушьем и экспираторной одышкой в ответ на ингаляцию занамивири у пациентов, не страдающих заболеваниями дыхательных путей. На фоне обструктивного синдрома возможно ухудшение функции внешнего дыхания.

***Противопоказания:*** гиперчувствительность, почечная недостаточность, беременность, лактация.

***Ингибиторы кэп-зависимой эндонуклеазы.*** Балоксавир марбоксил — ингибитор эндонуклеазы вируса гриппа, специфичного фермента кислой субъединицы комплекса вирусной РНК-полимеразы, необходимой для вирусной транскрипции. Балоксавир ингибирует инициацию синтеза мРНК (первого этапа пролиферации вируса после его попадания в клетку), в результате чего становится невозможным образовывать белки, необходимые для формирования вирусной частицы.

*Фармакокинетика.* Балоксавир марбоксил представляет собой пролекарство; после приема внутрь балоксавир марбоксил в эпителии кишечника и в печени метаболизируется в активную форму — балоксавир. Связывание балоксавира с белками плазмы — 92,9–93,9 %, объем распределения ~1180 л. Балоксавир марбоксил и его метаболит балоксавир выводятся преимущественно кишечником. У пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степеней тяжести коррекция дозы не требуется.

*Показания к применению:* лечение неосложненного гриппа у пациентов в возрасте 12 лет и старше в первые 48 ч после появления симптомов заболевания. Балоксавир марбоксил принимается однократно, внутрь с пищей или натощак. Рекомендованная доза у взрослых пациентов составляет 40 мг (при массе тела от 40 до < 80 кг), а также 80 мг (при массе тела ≥ 80 кг).

*Противопоказания:* повышенная чувствительность к балоксавиру.

*Нежелательные реакции:* наиболее часто (2–3 %) — головная боль, диарея, тошнота, рвота. Описаны случаи делирия, аномального поведения и галлюцинаций.

*Лекарственные взаимодействия.* Одновременное применение со слабительными средствами или антацидными средствами, содержащими поливалентные катионы, а также с пищевыми добавками, содержащими железо, цинк, селен, кальций, магний, может приводить к снижению концентрации балоксавира в плазме крови.

**Противогерпетические, противцитомегаловирусные ЛС.** В стоматологической практике наиболее часто встречаются заболевания, вызываемые вирусом простого герпеса (ВПГ, Herpes simplex).

В группу ЛС, активных против вирусов герпеса, входят ацикловир, валацикловир, пенцикловир, фамцикловир. Валацикловир и фамцикловир представляют собой пролекарства, которые в результате метаболизма превращаются в ацикловир и пенцикловир соответственно. В отношении цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) обладают активностью ганцикловир, валганцикловир (пролекарство ганцикловира), фоскарнет и цидофовир.

*Механизм действия* ацикловира, пенцикловира и ганцикловира аналогичен. Под действием вирусной тимидинкиназы из препарата образуются ацикловира монофосфат, пенцикловира монофосфат или ганцикловира монофосфат соответственно, которые фосфорилируются клеточными киназами с образованием ди-, а затем трифосфата. Фосфорилирование происходит лишь в клетках, инфицированных герпес-вирусами. Трифосфаты ацикловира, пенцикловира и ганцикловира встраиваются в синтезируемую в ходе репликации цепь вирусной ДНК и образуют неактивный комплекс с вирусной ДНК-полимеразой. В результате репликация ДНК прекращается.

В отличие от нуклеозидных противовирусных препаратов фоскарнет не метаболизируется в клетках. Он блокирует пирофосфатный связывающий

участок вирусной полимеразы, тем самым ингибируя отщепление пирофосфата от дезоксирибонуклеотида трифосфата, что приводит к блокаде синтеза вирусной ДНК. Фоскарнет непосредственно ингибирует вирусную ДНК-полимеразу и обратную транскриптазу ВИЧ.

Ацикловир наиболее активен в отношении ВПГ 1-го типа, его активность в отношении ВПГ-2 в 2 раза ниже, а в отношении вирусов *Varicella zoster* и Эпштейна–Барр — в 10 раз ниже. Ацикловир наименее активен в отношении ЦМВ. Пенцикловир очень близок к ацикловиру по активности в отношении ВПГ 1-го и 2-го типов и вируса *Varicella zoster*. Ганцикловир действует на все герпес-вирусы, но наиболее активен в отношении ЦМВ — в 10–100 активнее ацикловира. Фоскарнет активен в отношении ЦМВ и других герпес-вирусов, в том числе большинства штаммов ЦМВ, устойчивых к ганцикловиру, а также ВПГ и *Varicella zoster*, устойчивых к ацикловиру.

У пациентов с нормальной функцией иммунной системы резистентность к противогерпетическим препаратам развивается редко, при иммунодефиците ацикловирорезистентные штаммы могут встречаться не более чем у 10 % пациентов, а на фоне иммуносупрессивной терапии и при СПИДе и ВПГ — до 20 %.

*Фармакокинетика.* Биодоступность ацикловира при приеме внутрь относительно невысока (10–30 %) и уменьшается с увеличением дозы, достигая максимальной концентрации в крови через 1,5–2 ч. Ацикловир при местном применении незначительно всасывается через кожу и слизистые оболочки в системный кровоток. Небольшая часть препарата связывается с белками плазмы (9–33 %). Ацикловир хорошо проникает в биологические жидкости, в том числе в содержимое везикул, жидкости глаза, спинномозговой жидкости. Выводится ацикловир преимущественно почками в неизменном виде, проходит через ГЭБ и плацентарный барьер, проникает в грудное молоко.  $T_{1/2}$  у взрослых составляет 2–3 ч, у детей может достигать 4 ч, значительно удлиняется при почечной недостаточности (до 19,5 ч).

Валацикловир при приеме внутрь быстро и почти полностью превращается в ацикловир за счет гидролиза в кишечнике и печени. Биодоступность пенцикловира при приеме внутрь невысока (5 %), фамцикловир хорошо всасывается. При первом прохождении через печень фамцикловир быстро превращается в пенцикловир за счет деацетилирования и окисления пуринового кольца. Биодоступность фоскарнета при приеме внутрь невелика, при внутривенном введении по 60 мг/кг массы тела 3 раза в сутки максимальная и минимальная сывороточные концентрации составляют соответственно 450–575 и 80–150 мкмоль/л.

Биодоступность ганцикловира невысокая (6–9 %) при приеме во время еды и несколько меньше при приеме натощак. Валганцикловир при приеме

внутри хорошо всасывается (биодоступность — 61 %) и быстро гидролизуется с образованием ганцикловира. Объем распределения пенцикловира примерно в 2 раза превышает общий объем жидкости в организме, а  $T_{1/2}$  в среднем составляет 2 ч. При внутривенном введении более 90 % пенцикловира выводится с мочой в неизменном виде путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Более 90 % ганцикловира выводится почками в неизменном виде путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Концентрация фоскарнета в стекловидном теле приближается к сывороточной концентрации, а в СМЖ составляет в среднем 66 % сывороточной концентрации. Более чем на 80 % фоскарнет выводится в неизменном виде почками.

*Противопоказания:*

1. Ацикловир, валацикловир: гиперчувствительность.
2. Пенцикловир, фамцикловир: гиперчувствительность, беременность, период лактации, детский возраст.
3. Ганцикловир, валганцикловир: гиперчувствительность, тяжелое угнетение костномозгового кроветворения (нейтропения  $< 500/\text{мкл}$ , тромбоцитопения  $< 25 \text{ тыс.}/\text{мкл}$ ), период лактации, детский возраст ( $< 12 \text{ лет}$ ).
4. Фоскарнет (топический): гиперчувствительность.

*Нежелательные реакции.* Ацикловир, валацикловир, пенцикловир, фамцикловир имеют сходный профиль безопасности, переносятся обычно хорошо. Ацикловир нечасто вызывает головную боль, головокружение, сыпь, диарею. Редко развивается почечная недостаточность: примерно у 5 % пациентов, получавших ацикловир, развивается обратимое поражение почек, вызванное кристаллизацией препарата в различных отделах нефрона (кристаллическая нефропатия). При этом возникают тошнота, рвота, боль в пояснице, нарастающая азотемия. Нейротоксическое действие отмечено у 1–4 % пациентов: спутанность сознания, тремор, миоклония, судороги и признаки экстрапирамидных расстройств. Высокие дозы валацикловира могут вызывать спутанность сознания, галлюцинации, поражение почек и очень редко — тяжелую тромбоцитопению.

Нежелательные реакции фоскарнета включают головную боль (около 25 % пациентов), тремор, раздражительность, эпилептические припадки и галлюцинации. Описаны генерализованная сыпь, лихорадка, тошнота, рвота, анемия, лейкопения, изменения на ЭКГ и биохимических показателей функции печени, тромбоз вен и болезненные язвы половых органов. При местном применении фоскарнета возможны контактный дерматит и изъязвления, а при приеме внутрь — нарушения функций ЖКТ.

Нежелательные реакции ганцикловира: угнетение кроветворения, нарушения со стороны ЦНС (от головной боли до изменения поведения, судорог и комы). При внутривенном введении ганцикловира описаны также флебиты,

азотемия, анемия, сыпь, лихорадка, изменение биохимических показателей функции печени, тошнота, рвота, эозинофилия.

**Противовирусные ЛС, применяемые при COVID-19.** Существует несколько ЛС, показавших эффективность при лечении COVID-19.

**Фавипиравир.** Обладает противовирусной активностью против лабораторных штаммов вирусов гриппа А и В, включая штаммы вирусов, резистентные к блокаторам М2-каналов и осельтамивиру. Фавипиравир *in vitro* ингибирует вирус SARS-CoV-2. Фавипиравир метаболизируется в клетках до рибозилтрифосфата фавипиравира и избирательно ингибирует РНК-зависимую РНК-полимеразу, участвующую в репликации вируса гриппа.

**Фармакокинетика.** Фавипиравир хорошо всасывается в ЖКТ.  $T_{\max}$  составляет 1,5 ч. Связывание с белками плазмы составляет около 54 %. В основном фавипиравир выводится почками в виде активного метаболита гидроксилата, небольшое количество — в неизменном виде.  $T_{1/2}$  составляет около 5 ч.

**Показания к применению:** лечение COVID-19.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к фавипиравиру; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлда–Пью), выраженная почечная недостаточность СКФ < 30 мл/мин, беременность или планирование беременности, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет.

**Нежелательные реакции** развиваются в среднем у 10 % пациентов, наиболее часто — рвота, тошнота, повышение активности АЛТ и АСТ, боль в грудной клетке, диарея. Реже (1–10 %) развиваются нейтропения, лейкопения, гиперурикемия, гипертриглицеридемия. Редко ( $\leq 1$  %) — лейкоцитоз, моноцитоз, ретикулоцитопения, гипокалиемия, глюкозурия.

**Ремдесивир** является аденозиновым нуклеотидным пролекарством, которое метаболизируется в клетках организма с образованием фармакологически активного метаболита нуклеозид трифосфата. Ремдесивира трифосфат выступает в качестве аналога аденозинтрифосфата (АТФ) и конкурирует с природным АТФ-субстратом за включение в формирующиеся РНК-цепи с помощью РНК-зависимой полимеразы вируса SARS-CoV-2, что приводит к задержанному обрыву цепи во время репликации вирусной РНК.

**Показания к применению:** лечение COVID-19 у взрослых с пневмонией, требующей дополнительной оксигенотерапии.

**Фармакокинетика.** После внутривенного введения ремдесивира взрослым пиковая концентрация в плазме крови наблюдается в конце инфузии независимо от дозы и после этого быстро снижается с  $T_{1/2}$  около 1 ч. Ремдесивир примерно на 88 % связывается с белками плазмы крови, метаболизируется до фармакологически активного аналога нуклеозидтрифосфата. Выведение через почки и кишечник составляют около 74 %.

*Нежелательные реакции.* Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями являются повышение активности трансаминаз (14 %) и тошнота (4 %). Относительно часто имеют место головная боль, сыпь. Редко — гиперчувствительность, инфузионные реакции (гипотензия, тошнота, рвота, потливость, тремор).

*Противопоказания:* повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата, детский возраст до 18 лет, расчетная СКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, уровень АЛТ  $\geq 5$  верхних границ нормы, беременность, период грудного вскармливания.

*Молнупиравир* представляет собой пролекарство, созданное на основе синтетического нуклеозидного производного N4-гидроксицитидина, является ингибитором вирусной РНК-полимеразы, также нарушает сборку вирусной РНК за счет внесения ошибок копирования во время ее репликации. Этот препарат продемонстрировал экспериментальную активность против РНК-содержащих вирусов, включая вирусы гриппа, лихорадки Эбола, Чикунгунья и различных коронавирусов, SARS-CoV-2. Терапия молнупиравиром в таблетках для перорального приема назначается не позднее чем спустя пять дней после проявления симптомов заболевания, по четыре таблетки (всего 800 мг) два раза в день в течение пяти дней. При назначении препарата в максимальные короткие сроки после заражения он может способствовать предупреждению госпитализации или смерти.

*Противопоказания:* повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата, детский возраст до 18 лет, беременность и лактация.

*Нирматрелвир + ритонавир.* В основе механизма действия лежит блокирование активности протеазы SARS-CoV-2-3CL и предотвращение репликации вируса. Ритонавир выступает в качестве фармакокинетического бустера, помогает замедлить метаболизм или распад нирматрелвира с целью сохранения его активности в течение более длительного времени и в более высоких концентрациях. Снижает риск госпитализации и смерти при назначении в течение 5 дней от момента появления симптомов, может назначаться пациентам старше 12 лет и массой тела не менее 40 кг.

При назначении препарата обязательно нужно учитывать риск межлекарственных взаимодействий (ритонавир — ингибитор фермента CYP3A).

*Противопоказания:* повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата, детский возраст до 18 лет, беременность и лактация, тяжелая степень печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью) и тяжелая степень почечной недостаточности (рСКФ  $< 30$  мл/мин).

**Противовирусные ЛС, активные против вируса гепатита В.** Для лечения вирусных гепатитов используют аналоги нуклеозидов и ингибиторы

синтеза неструктурных белков HBV. Кроме препаратов с прямым противовирусным действием, для лечения вирусных гепатитов и ряда других вирусных инфекций используют препараты интерферона (ИФН), оказывающие опосредованный противовирусный эффект путем активации иммунологических реакций на всех этапах репликации, а также обладающие противоопухолевым и иммуномодулирующим действием.

Клинически значимой является активность против вируса гепатита В (ВГВ) двух групп: интерферонов и аналогов нуклеозидов/нуклеотидов (НА). Применение препаратов ИФН- $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ 2а, ИФН- $\alpha$ 2b, ПЭГ-ИФН- $\alpha$ 2а, ПЭГ-ИФН- $\alpha$ 2b) ограничено для лечения вирусного гепатита ввиду его недостаточной эффективности (лишь у 30–40 %). Кроме низкой эффективности, недостатками препаратов ИФН являются инъекционный способ введения, наличие широкого спектра нежелательных явлений и противопоказаний к лечению. Единственное преимущество препаратов данной группы — отсутствие резистентности к ним штаммов HBV.

*Механизм действия НА.* Энтекавир, телбивудин, адефовир обладают клинически значимой активностью только против ВГВ. Ламивудин, тенофовир обладают активностью как в отношении ВГВ, так и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Все НА реализуют свою активность за счет ингибирования обратной транскриптазы ВГВ, ламивудин — синтетический аналог нуклеозида цитидина, телбивудин — синтетический аналог нуклеозида тимидина, энтекавир — синтетический аналог нуклеозида гуанозина, тенофовир — синтетический аналог нуклеотида аденозина монофосфата. Они применяются внутрь один раз в сутки. Включение фосфатов соответствующих НА в вирусную ДНК вызывает обрыв цепи ДНК, что тормозит репликацию ВГВ.

Для всех НА описана возможность развития резистентности у ВГВ.

*Ламивудин* — первый безопасный и эффективный препарат для лечения хронического гепатита В, в том числе у детей, пациентов с декомпенсированным циррозом печени, а также для профилактики реинфекции после трансплантации печени. Ингибирует ДНК-полимеразу HBV. Ламивудин не является препаратом первой линии терапии в связи с формированием резистентности вируса к данному препарату.

*Телбивудин* — селективный ингибитор ДНК-полимеразы HBV. Не метаболизируется. Выводится почками в неизменном виде. Возможно формирование резистентности к телбивудину в процессе лечения (через 2 г терапии).

*Энтекавир* — селективный ингибитор ДНК-полимеразы HBV, фосфорилируется с образованием энтекавира трифосфата. Сохраняет активность в отношении штаммов HBV, устойчивых к ламивудину, меньше риск возникновения резистентности. Выделяется главным образом почками (в неизменном виде — 62–73 %).

**Тенофовир** — пролекарство, в организме в процессе фосфорилирования превращается в тенофовира дифосфат, ингибирующий ДНК-полимеразу HBV и обратную транскриптазу ВИЧ.

**Нежелательные реакции.** Все препараты характеризуются хорошей переносимостью, но существует потенциальный риск развития митохондриальной токсичности и лактат-ацидоза. Нефротоксическое действие адефовира и тенофовира было выявлено у 3 % пациентов через 3–5 лет непрерывного назначения. Применение телбивудина на протяжении более 3 лет сопровождалось миалгией/миозитом и периферической нейропатией у 1,4 и 0,28 % пациентов соответственно. Риск развития периферической нейропатии существенно возрастал у пациентов, получавших комбинированную терапию — телбивудином и пэгинтерфероном (18,75 %). Нежелательные реакции отдельных ЛС:

1. Ламивудин: головная боль, головокружение, слабость, инсомния, гипотимия, нейропатия, кашель, гриппоподобный синдром, анорексия, тошнота, диарея, рвота, боль в эпигастральной области, некротический панкреатит, миалгия, артралгия, лейкопения, анемия, лихорадка, повышенная потливость, алоpecia, аллергические реакции.

2. Тенофовир: гипофосфатемия, головокружение, диарея, рвота, тошнота, метеоризм.

3. Энтекавир: головная боль, утомляемость, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, бессонница, головокружение, сонливость, анафилактоидная реакция. Возможно развитие алопeции, сыпи. Назначение энтекавира пациентам с декомпенсацией функции печени сопровождается высокой частотой развития лактат-ацидоза.

**Показания к применению:** хронический вирусный гепатит В. Наилучшим профилем эффективности, безопасности и лекарственной устойчивости обладают энтекавир и тенофовир.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность.

**Противовирусные ЛС, активные против вируса гепатита С.** К препаратам, активным против ВГС, относят интерфероны и препараты прямого действия — ингибиторы вирусной протеазы ВГС (NS3/NS4A) HCV (ферментного комплекса белков, ответственного за процессинг полипротеина HCV для синтеза зрелых вирусных белков, требуемых для репликации вируса). К последним относятся боцепревир, телапревир, симепревир, асунапревир, нарлапревир/ритонавир, перитапревир/ритонавир, воксилапревир, глекапревир, grazопревир), ингибиторы интерферон-резистентного белка NS5A (даклатасвир, ледипасвир, омбитасвир, элбасвир, велпатасвир, пибрентасвир), нуклеозидные ингибиторы (беклабувир, дасабувир), ингибиторы NS5B HCV: софосбувир, дасабувир, ингибиторы синтеза белков вирусов из различных групп: бромнафтохинон, диоксотетрагидрокситетрагидронафталин.

К наиболее универсальным комбинациям, действующим на все генотипы ВГС и используемым в качестве стартовой терапии, относят комбинации препаратов глекапревир/пибрентасвир и велпатасвир + софосбувир.

**Софосбувир** — пангенотипический ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы, с помощью которой HCV копирует собственную РНК. Нуклеотидное пролекарство подвергается внутриклеточному метаболизму с образованием активного аналога уридин трифосфата, встраивающегося в строящуюся цепочку РНК HCV и обрывающего ее. Софосбувир характеризуется высокой противовирусной активностью в отношении всех генотипов HCV и обладает высоким барьером к формированию генетической резистентности.

Стандартная доза софосбувира составляет 400 мг/сут в виде одной таблетки, принимаемой внутрь после еды. Софосбувир быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и на 85 % связывается с белками плазмы. Препарат выводится в основном путем активной секреции почечными канальцами (на 80 %) и в меньшей степени через кишечник (14 %) и легкие (2,5 %). Противопоказания: гиперчувствительность и одновременное применение с сильными ингибиторами Р-гликопротеина.

**Ингибиторы NS5A.** NS5A состоит из 447 аминокислотных остатков и включает амфипатическую  $\alpha$ -спираль, расположенную на N-конце, состоящую примерно из 30 аминокислотных остатков, позволяющую белку взаимодействовать с эндоплазматическим ретикуломом клетки организма больного, и 3 доменов. Первый из 3 доменов представлен димером и содержит ионы цинка. Второй и третий домены не имеют упорядоченной структуры, поэтому они могут взаимодействовать с различными белками. Основная функция первого и второго доменов заключается в репликации вирусной РНК, третий домен участвует в сборке вирусной частицы. NS5A существует в двух формах: гипер- и гипофосфорилированной. Предполагают, что белок NS5A может влиять на частоту ответа при противовирусном лечении ГС ИФН- $\alpha$ .

Предполагают, что ингибиторы NS5A взаимодействуют с первым доменом белка, уменьшая его гиперфосфорилирование, тем самым блокируя димеризацию, что препятствует образованию репликационных комплексов, ускоряет деградацию РНК вируса, блокирует сборку и высвобождение вирионов. Ингибиторы NS5A имеют высокий потенциал для элиминации ВГС, большинство пангенотипичны, однако они демонстрируют низкий/средний барьер устойчивости.

К блокаторам NS5A I поколения относят даклатасвир, ледипасвир, омбитасвир. В группу препаратов-блокаторов NS5A II поколения входят элбасвир, велпатасвир, пибрентасвир.

**Глекапревир** представляет собой ингибитор протеазы NS3/4A, которая имеет важное значение для репликации вируса. Пибрентасвир является пангенотипным ингибитором белка NS5A ВГС, который необходим для репликации вирусной РНК и сборки вириона.

*Нежелательные реакции:* головные боли и утомляемость, тошнота, диарея, кожный зуд, редко — транзиторная ишемическая атака и повышение уровня общего билирубина.

*Показания к применению:* лечение хронического гепатита С у взрослых и детей с 12 лет.

*Противопоказания:* повышенная чувствительность к любому действующему веществу комбинации, тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлда–Пью), детский возраст до 12 лет. Необходимо учитывать риск взаимодействия с индукторами и ингибиторами Р-гр и СYP3A.

**Велпатасвир + софосбувир** — комбинированное противовирусное средство. Активен в отношении всех генотипов вируса гепатита С. Софосбувир является пролекарством. В организме метаболизируется до активной формы. Ингибирует РНК-полимеразы, с помощью которых вирус гепатита С копирует собственную РНК. Велпатасвир ингибирует NS5В полимеразу, за счет чего прерывает репликацию вирусного генома.

*Нежелательные реакции:* головная боль, усталость и тошнота. Редко развивается аритмия (AV-блокада или синоатриальная блокада), синдром Стивенса–Джонсона.

*Показания к применению:* лечение хронического гепатита С у взрослых.

*Противопоказания:* повышенная чувствительность к действующим веществам или любому другому компоненту препарата, беременность, возраст до 18 лет, почечная недостаточность тяжелой степени, прием мощных индукторов Р-гликопротеина или цитохрома Р450.

**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: проявляет активность против респираторно-синцициального вируса, а также вирусов, вызывающих лихорадку Ласса, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом и гепатит С (в комбинации с интерфероном-альфа и/или ингибиторами протеазы HCV).

*Механизм противовирусного действия* до конца не выяснен. Предполагается, что рибавирин вызывает уменьшение внутриклеточного пула гуанозина трифосфата и таким образом опосредованно понижает синтез нуклеиновых кислот вирусов.

*Показания к применению:* гепатит С (в сочетании с альфа-ИФН и/или ингибиторами протеазы HCV). Кроме того, инфекции, вызванные респираторно-синцициальным вирусом (серологически подтвержденные): тяжелый бронхит и пневмония у новорожденных и детей раннего возраста, относящихся к группе риска (врожденные пороки сердца, иммунодефицит, бронхолегочная дисплазия), а также ассоциированные с тяжелым муковисцидозом

или легочной гипертензией, лихорадка Ласса, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

*Противопоказания:*

1. Абсолютные: беременность, терминальная почечная недостаточность, анемия, гемоглобинопатии, тяжелая сердечная недостаточность.

2. Относительные: неконтролируемая гипертензия, пожилой возраст. Вследствие тератогенного действия противопоказан при беременности и представляет опасность в случае беременности у медперсонала. Всем женщинам, получающим рибавирин (и в том случае, если их партнеры получают его), следует предохраняться от беременности во время всего курса терапии, а также на протяжении 4 мес. после окончания лечения.

*Нежелательные реакции.*

1. Местные: сыпь, зуд, раздражение кожи, слизистых оболочек глаз и дыхательных путей, бронхоспазм (отмечаются как у пациентов, так и у медперсонала при использовании аэрозольной лекарственной формы). Возможна кристаллизация рибавирина в дыхательных путях и интубационных трубках.

2. Гематотоксичность: анемия, лимфоцитопения (у больных СПИДом), гемолитическая анемия (чаще к 4-й неделе) обратима, не требует специфического лечения, нормализация гемоглобина наступает при временном уменьшении дозы.

3. Нейротоксичность: головные боли, усталость, раздражительность, бессонница.

4. ЖКТ: металлический привкус во рту, боли в животе, метеоризм, тошнота.

5. Тератогенное действие.

## ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Противогрибковые ЛС (антимикотики) — препараты, обладающие специфической активностью в отношении микроскопических грибов (микроспоров). Различают системные антимикотики и антимикотики для местного применения.

*Классификация противогрибковых ЛС:*

1. Полиены: нистатин, леворин, натамицин, амфотерицин В (липосомальный амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицина В), микогептин.

2. Азолы:

– для системного применения: кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол.

– для местного применения: клотримазол, миконазол, бифоназол, изоконазол, амиказол, эконазол, тиоконазол, бутконазол, фентиконазол, оксиконазол, омокконазол.

3. Эхинокандины: каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин.
4. Флюоропиримидины: флуцитозин (5-фторцитозин).
5. Аллиламины:
  - для системного применения: тербинафин;
  - для местного применения: нафтифин, тербинафин.
6. Противогрибковые ЛС разных групп:
  - для системного применения: гризеофульвин;
  - для местного применения: аморолфин, циклопирокс, хлорнитрофенол, микоферон (интерферон альфа-2b + тербинафин + метронидазол).
7. Комбинированные ЛС: пимафукурт (натамицин + неомидина сульфат + гидрокортизон), тридерм (бетаметазона дипропионат + гентамицин + клотримазол).

*Показания к применению противогрибковых ЛС в стоматологии:*

- а) для лечения кандидоза слизистой оболочки полости рта и губ;
- б) лечения микотической заеды;
- в) профилактики вторичного кандидоза рта при лечении антибиотиками широкого спектра действия, цитостатиками, глюкокортикоидами.

Для стоматологической практики наибольшее значение имеют ЛС, подавляющие рост и размножение грибов рода *Candida*.

**Полиены** — одна из первых групп антимикотиков природного происхождения. Механизм действия основан на связывании эргостерола клеточной мембраны грибов. В результате этого в мембране образуются поры, нарушается мембранный потенциал, обмен ионов и питание клетки, в результате чего клетка погибает.

К амфотерицину В чувствительно большинство возбудителей микозов человека, включая *Candida spp.*, *C. neoformans*, *Aspergillus spp.*, возбудителей эндемичных микозов (*H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *P. brasiliensis*, *C. immitis* и др.). К амфотерицину В снижена чувствительность возбудителей зигомикоза, устойчивы дерматомицеты. При местном применении полиены действуют преимущественно на *Candida spp.* В зависимости от создаваемой концентрации лекарства, рН окружающей среды и возбудителя заболевания полиены могут оказывать фунгистатическое или фунгицидное действие. Устойчивость грибов к полиеновым антибиотикам развивается очень медленно.

*Фармакокинетика.* Все полиены практически не всасываются из ЖКТ и при местном применении. Амфотерицин В при внутривенном введении распределяется во многие органы и ткани (легкие, печень, почки, надпочечники, мышцы и др.), плевральную, перитонеальную, синовиальную и внутриглазную жидкость. Плохо проходит через ГЭБ. Связывается с белками плазмы крови более чем на 90 %. Медленно экскретируется почками, 40 % введенной дозы выводится в течение 7 дней.  $T_{1/2}$  — 24–48 ч, но при длительном применении может увеличиваться до 2 нед. за счет кумуляции в тканях.

Нистатин плохо растворим в воде и при приеме внутрь в терапевтических концентрациях практически не всасывается, выводится с калом в неизменном виде. Нистатин подавляет рост грибов рода *Candida*, его максимальное действие проявляется при pH 4,5–6,5 и температуре 25 °С, активность ЛС снижается в присутствии двухвалентных ионов, жирных кислот, цистеина, различных сахаров. Устойчивость развивается медленно.

*Показания к применению:*

1. *Нистатин, леворин:* кандидоз кожи, полости рта и глотки, кишечника, кандидозный вульвовагинит.

2. *Натамицин:* кандидоз кожи, полости рта и глотки, кишечника; кандидозный вульвовагинит, баланопостит, трихомонадный вульвовагинит, микоз наружного слухового прохода.

3. *Амфотерицин В:* инвазивные микозы (кандидоз, аспергиллез, криптококкоз, бластомикоз, кокцидиоидоз, паракокцидиоидоз, гистоплазмоз, трихоспороноз, фузариоз, споротрихоз, зигомикоз, феогифомикозы), кандидоз пищевода при неэффективности азольных антимикотиков, эмпирическая противогрибковая терапия, лейшманиоз, амёбный менингоэнцефалит, вызванный *N. fowleri*.

*Нежелательные реакции.* Нистатин, леворин, натамицин при системном применении могут вызывать следующие реакции:

- ЖКТ — боль в животе, тошнота, рвота, диарея;
- аллергические реакции: сыпь, зуд, синдром Стивенса–Джонсона (редко);
- при местном применении: раздражение кожи и слизистых оболочек, сопровождающееся ощущением жжения.

При применении амфотерицина В варианты лихорадка, озноб, тошнота, рвота, головная боль, гипотензия, боль в месте инфузии, флебит, тромбофлебит, нарушение функции почек, гепатотоксический эффект, гипокалиемия, гипوماгнемия, анемия, реже лейкопения, тромбоцитопения, боль в животе, анорексия, тошнота, рвота, диарея, головная боль, головокружение, парезы, нарушение чувствительности, тремор, судороги, сыпь, зуд, бронхоспазм.

Данные о перекрестной аллергии ко всем полиенам отсутствуют. Амфотерицин В проходит через плаценту; при его применении на всех стадиях беременности неблагоприятного влияния на плод не зарегистрировано. При нарушении функции почек значительно возрастает риск нефротоксичности амфотерицина В. При нарушении функции печени возможен более высокий риск гепатотоксического действия амфотерицина В.

*Лекарственные взаимодействия.* При одновременном применении амфотерицина В с гематотоксичными препаратами (метотрексат, хлорамфеникол и др.) возрастает риск развития анемии и других нарушений кроветворения; с нефротоксичными препаратами (аминогликозиды, циклоспорин и др.) —

тяжелых нарушений функции почек; с тиазидными, петлевыми диуретиками и глюкокортикоидами — гипокалиемии, гипомагниемии. Амфотерицин В (стандартный и липосомальный) несовместим с 0,9 % раствором натрия хлорида и другими растворами, содержащими электролиты.

**Азолы** — наиболее многочисленная группа синтетических антимикотиков, которая включает в себя 2 подгруппы: имидазолы и триазолы. Механизм действия азолов основан на их способности ингибировать 14-альфа-деметилазу. В результате нарушается синтез эргостерола на поздних стадиях, что приводит к нарушению построения клеточных мембран и нарушению жизнедеятельности клетки.

В зависимости от дозы азолы могут оказывать как фунгистатический (в низких дозах), так и фунгицидный эффект (в высоких дозах).

Азолы обладают широким спектром противогрибковой активности. К итраконазолу чувствительны основные возбудители кандидоза (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitanae* и др.), *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *C. neoformans*, дерматомицеты (*Epidermophyton* spp., *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp.), *S. schenckii*, *P. boydii*, *H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *C. immitis*, *P. brasiliensis* и некоторые другие грибы. Резистентность часто встречается у *C. glabrata* и *C. krusei*.

Флуконазол наиболее активен в отношении большинства возбудителей кандидоза (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitanae* и др.), криптококка и кокцидиоида, а также дерматомицетов. К нему несколько менее чувствительны бластомицеты, гистоплазмы, паракокцидиоид и споротрикс. Не действует на аспергиллы.

Азолы, используемые местно, активны преимущественно в отношении *Candida* spp., дерматомицетов, *M. furfur*. Действуют на ряд других грибов, вызывающих поверхностные микозы. К ним чувствительны также некоторые грамположительные кокки и коринебактерии. Клотримазол умеренно активен в отношении некоторых анаэробов (бактероиды, *G. vaginalis*) и трихомонад.

**Фармакокинетика.** Кетоконазол, флуконазол и итраконазол хорошо всасываются в ЖКТ. При этом для всасывания кетоконазола и итраконазола необходим достаточный уровень кислотности в желудке, поскольку, вступая в реакцию с соляной кислотой, они превращаются в хорошо растворимые гидрохлориды. Биодоступность итраконазола, назначаемого в виде капсул, выше при приеме с пищей, а в виде раствора — натощак. Пиковые концентрации в крови флуконазола достигаются через 1–2 ч, кетоконазола и итраконазола — через 2–4 ч.

Для флуконазола характерна низкая степень связывания с белками плазмы (11 %), кетоконазол и итраконазол связываются с белками почти на 99 %.

Флуконазол и кетоконазол относительно равномерно распределяются в организме, создавая высокие концентрации в различных органах, тканях и

секретах. Флуконазол проникает через ГЭБ и гематоофтальмический барьер. Уровни флуконазола в спинномозговой жидкости у пациентов с грибковым менингитом составляют 52–85 % концентрации в плазме крови. Кетоконазол плохо проходит через ГЭБ и создает очень низкие концентрации в спинномозговой жидкости.

Итраконазол, будучи высоко липофильным, распределяется преимущественно в органы и ткани с высоким содержанием жира: печень, почки, большой сальник. Способен накапливаться в тканях, которые особо предрасположены к грибковому поражению, таких как кожа, ногтевые пластинки, легочная ткань, гениталии. В воспалительных экссудатах уровни итраконазола в 3,5 раза превышают плазменные. В слюну, внутриглазную жидкость, спинномозговую жидкость итраконазол практически не проникает.

Кетоконазол и итраконазол метаболизируются в печени, экскретируются преимущественно ЖКТ. Флуконазол лишь частично метаболизируется, выводится почками преимущественно в неизменном виде.  $T_{1/2}$  кетоконазола — 6–10 ч, итраконазола — 20–45 ч, при почечной недостаточности не изменяется.  $T_{1/2}$  флуконазола — 30 ч, при почечной недостаточности может возрастать до 3–4 сут. Итраконазол не удаляется из организма при гемодиализе, концентрация флуконазола уменьшается в 2 раза.

Азолы при местном применении создают высокие и стабильные концентрации в эпидермисе и нижележащих пораженных слоях кожи. Системная абсорбция через кожу минимальна и не имеет клинического значения. При интравагинальном применении абсорбция может составлять 3–10 %.

#### *Показания к применению.*

1. Кетоконазол: кандидоз кожи, пищевода, кандидозная паронихия, вульвовагинит (системно и местно), отрубевидный лишай (системно и местно); дерматомикозы (местно), себорейная экзема (местно), паракокцидиоидоз.

2. Флуконазол: инвазивный кандидоз, кандидозный вульвовагинит, кандидоз слизистых оболочек полости рта, пищевода, мочевыводительных путей, кандидоз кожи, ногтей, системные поражения, вызванные грибами *Cryptococcus*, включая менингит, инфекции легких и кожи, в том числе и у пациентов с различными формами иммунодефицита, микозы кожи, стоп, тела, ногтей, волосистой части головы, обусловленные дерматомицетами, отрубевидный лишай, трихоспороз, некоторые эндемичные микозы (бластомикоз, кокцидиоидоз, паракокцидиоидоз).

*Нежелательные реакции.* Общими для всех азолов системного действия являются спец. реакции: боль в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея, запор, головная боль, головокружение, сонливость, нарушения зрения, парестезии, тремор, судороги, аллергические реакции (сыпь, зуд, экфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона (чаще при использо-

вании флуконазола)), тромбоцитопения, агранулоцитоз, повышение активности трансаминаз, холестатическая желтуха.

Специфические нежелательные реакции для итраконазола: застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, гепатотоксические реакции (редко), гипокалиемия, отеки; нарушение выработки кортикостероидов.

Специфические нежелательные реакции для кетоконазола: тяжелые гепатотоксические реакции, вплоть до развития гепатита, нарушение выработки тестостерона и кортикостероидов, сопровождающееся у мужчин гинекомастией, олигоспермией, импотенцией, у женщин — нарушением менструального цикла.

Общие нежелательные реакции для местных форм (при интравагинальном применении): зуд, жжение, гиперемия и отек слизистой оболочки, выделения из влагалища, учащение мочеиспускания, боль во время полового акта, ощущение жжения у полового партнера.

*Противопоказания:* аллергическая реакция на препараты группы азолов, беременность и лактация (системно), тяжелые нарушения функции печени (кетоконазол, итраконазол).

*Лекарственные взаимодействия.* Антациды, сукральфат, холиноблокаторы, H<sub>2</sub>-блокаторы и ингибиторы протонной помпы уменьшают биодоступность кетоконазола и итраконазола, так как понижают кислотность в желудке и нарушают превращение производных имидазола и триазола в растворимые формы.

**Аллиламины** — синтетические антимикотики для системного (тербинафин) и местного применения (нафтифин). Фунгицидное действие обусловлено ингибированием скваленэпоксидазы, в результате чего нарушается синтез эргостерола на ранних стадиях. В клетках грибов начинает накапливаться сквален, который для них токсичен.

Обладают широким спектром антимикотического действия, однако клиническое значение имеет только их активность против дерматомицетов (*Trichophyton*, *Microsporium* spp. и *Epidermophyton* spp.). Тербинафин активен *in vitro* также против ряда простейших (некоторые разновидности лейшманий и трипаносом).

*Фармакокинетика.* Хорошо всасываются при приеме внутрь. Создают высокие концентрации в роговом слое эпидермиса, в ногтевых пластинках, волосах. Метаболизируются в печени, выводятся почками. При местном применении создают в различных слоях кожи высокие концентрации для большинства возбудителей дерматомикозов.

*Показания к применению:* микозы кожи, вызванные дерматомицетами (при ограниченном поражении — местно, при распространенном — внутрь), микроспория, трихофития волосистой части головы (внутри), онихомикоз (внутри), хромомикоз (внутри), споротрихоз кожный, кожно-лимфатический, кандидоз кожи (местно), отрубевидный лишай (местно).

*Нежелательные реакции:*

1. Тербинафин (внутрь): боль в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея, изменения и потеря вкуса, головная боль, головокружение, аллергические реакции (сыпь, крапивница, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона), нейтропения, панцитопения, повышение активности трансаминаз, холестатическая желтуха, печеночная недостаточность, артралгия, миалгия.

2. Тербинафин, нафтифин (местно): кожа: зуд, жжение, гиперемия, сухость.

*Противопоказания:* аллергия, беременность и лактация, возраст до 2 лет.

**Эхинокандины (каспофунгин, анидулафунгин, микафунгин)** отличаются уникальным механизмом действия среди противогрибковых препаратов. Антимикотическое действие эхинокандинов связано с блокадой синтеза 1,3- $\beta$ -D-глюкана, являющегося важным компонентом клеточной стенки грибов. Это вещество отсутствует у человека, что обуславливает низкую токсичность этих препаратов.

Эхинокандины активны в отношении *Candida* и *Aspergillus spp.* Используют их в основном для лечения системных микозов в качестве препаратов 2-ой линии терапии.

Каспофунгин вводится внутривенно, высокие концентрации препарата определяются в почках, печени, селезенке. Связывается с альбумином плазмы крови (приблизительно 97 %) при минимальном проникновении в эритроциты. Метаболизируется в печени, без участия ферментов системы цитохрома P450. Элиминируется мочой (41 %), фекалиями (34 %).

*Показания к применению:* инвазивные, эзофагеальные и орофарингеальные кандидозы, инвазивный аспергиллез (у пациентов, резистентных к другим видам терапии или не переносящих их), эмпирическая терапия у пациентов с фебрильной нейтропенией.

*Противопоказан пациентам* с гиперчувствительностью к любому из компонентов этого препарата, тяжелой печеночной недостаточностью; беременностью, лактацией, а также детям до трех месяцев.

*Нежелательные реакции:* гипертермия, головная боль, боль в животе, чувство озноба, тошнота, диарея, рвота, повышение концентрации печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ЩФ, прямой и непрямой билирубин), повышение концентрации креатинина сыворотки, анемия (снижение концентрации гемоглобина и гематокрита), флебит/тромбофлебит, венозные постинфузионные осложнения, сыпь, зуд.

**Флюоропиримидины.** Единственный представитель этой группы — флуцитозин (или 5-фторцитозин).

*Механизм действия:* нарушение синтеза ДНК и РНК.

*Спектр действия ограничен.* К флуцитозину чувствительны *Candida* spp., *C. neoformans*, *S. cerevisiae*, некоторые возбудители феогифомикозов. Характеризуется быстрым развитием вторичной резистентности.

*Фармакокинетика.* При приеме внутрь биодоступность достигает 90 %, препарат хорошо проникает в различные ткани организма, в том числе в спинномозговую жидкость, брюшину, суставы. Выводится преимущественно почками, метаболизм в печени минимальный.

*Показания к применению:* криптококковый менингит, инвазивный кандидоз, рефрактерный к антимикотической терапии. Применяют только в комбинации с амфотерицином В или флуконазолом.

*Противопоказания:* аллергические реакции на флуцитозин.

*Нежелательные реакции:* высокая дозозависимая миело- и гепатотоксичность, нарушения сердечного ритма, парестезии, нейропатии и др.

**Гризеофульвин** — природный антимикотик. Фунгистатический эффект обусловлен ингибированием митотической активности грибковых клеток в метафазе и синтеза ДНК.

*Спектр действия узкий,* гризеофульвин активен только против дерматомицетов (*Trichophyton*, *Microsporium* spp. и *Epidermophyton* spp.).

*Фармакокинетика.* Хорошо всасывается в ЖКТ. Создает высокие концентрации в кератиновом слое кожи, волос, ногтей. Метаболизируется в печени, выводится с калом и мочой.

*Показания к применению:* микозы кожи, вызванные дерматомицетами, микроспория, трихофития волосистой части головы, онихомикоз.

*Противопоказания:* аллергия на гризеофульвин, беременность, нарушения функции печени, системная красная волчанка, порфирия.

*Нежелательные реакции.* Боль в животе, тошнота, рвота, диарея, головная боль, головокружение, бессонница, сыпь, зуд, лейкопения, желтуха, гепатит, кандидоз полости рта, волчаночноподобный синдром.

*Лекарственные взаимодействия.* Рифампицин и другие индукторы микросомальных ферментов печени могут усиливать метаболизм гризеофульвина. Гризеофульвин индуцирует активность цитохрома Р450, в результате чего метаболизм одновременно принятых препаратов может усиливаться, а их эффект снижаться.

**Аморолфин** — синтетический антимикотик для местного применения (в виде лака для ногтей), производное морфолина.

*Механизм действия:* нарушение структуры цитоплазматической мембраны клетки гриба.

*Спектр действия широкий:* чувствительны к аморолфину дерматомицеты (*Trichophyton*, *Microsporium* spp. и *Epidermophyton* spp.), *Candida* spp., *Malassezia* spp., *Cryptococcus* spp. и др. При местном применении хорошо проникает в ногтевую пластинку и ногтевое ложе.

*Показания к применению:* лечение и профилактика онихомикоза, вызванного дерматомицетами, дрожжевыми и плесневыми грибами.

*Противопоказания:* аллергия, беременность и лактация, возраст до 6 лет.

*Нежелательные реакции:* жжение, зуд, раздражение кожи вокруг ногтя.

**Циклопирокс** — синтетический антимикотик для местного применения. Механизм действия не установлен. Чувствительны дерматомицеты (*Trichophyton*, *Microsporium* spp. и *Epidermophyton* spp.), *Candida* spp., *M. furfur*, *Cladosporium* spp. При местном применении создает в различных слоях кожи высокие концентрации.

*Показания к применению:* дерматомикоз, вызванный дерматомицетами, дрожжевыми и плесневыми грибами, онихомикоз, грибковый вагинит и вульвовагинит, профилактика грибковых инфекций стоп (пудра в носки и/или обувь).

*Противопоказания:* аллергия, беременность и лактация, возраст до 6 лет.

*Нежелательные реакции:* жжение, зуд, раздражение, гиперемия кожи.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ОПИОИДНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ

*Опиоидные анальгетики* — это средства растительного и синтетического происхождения, оказывающие избирательное обезболивающее и психотропное действие, ассоциированное с психической и физической зависимостью, привыканием и злоупотреблением. К ним относятся опиаты и синтетические опиоиды. Опиаты — натуральные производные мака (морфин, кодеин, тебаин, орипавин), а опиоиды — все синтетические и натуральные вещества (включая опиаты), которые напрямую воздействуют на опиоидные рецепторы, независимо от типа воздействия.

По *химической структуре* опиоиды относят к 4 классам:

- фенантрены (морфин, кодеин, бупренорфин, гидрокодон, гидроморфон, оксикодон, оксиморфон, буторфанол, леворфанол, метилналтрексон, налбуфин, налоксон, налтрексон);
- дифенилгептаны (метадон, пропоксифен);
- пиперидины (меперидин, ремифентанил, фентанил, суфентанил);
- фенилпропиламины (трамадол, тапентадол).

В зависимости от *характера взаимодействия с опиоидными рецепторами* опиоиды классифицируются следующим образом:

- агонисты (морфин, кодеин, тримеперидин, фентанил, просидол, гидрокодон, гидроморфон, оксикодон, оксиморфон, леворфанол, ремифентанил, суфентанил, алфентанил, метадон, пропоксифен);

– частичные агонисты или агонисты-антагонисты (пентазоцин, буторфанол, бупренорфин, налбуфин, трамадол);

– центральные (налоксон, налтрексон) и периферические (метилналтрексон, алвимопан, налдемедин, налоксегол) антагонисты.

Опиоидные рецепторы подразделяются на  $\mu$  (мю),  $\delta$  (дельта),  $\kappa$  (каппа) и ноцицептивный типы, обозначаемые согласно рекомендации Международного союза фундаментальной и клинической фармакологии (IUPHAR) как MOR, DOR, KOR и NOP соответственно.

Полные агонисты действуют преимущественно на MOR, частичные агонисты и антагонисты взаимодействуют с несколькими типами опиоидных рецепторов (табл. 4).

Таблица 4

Тип действия опиоидных анальгетиков на опиоидные рецепторы

Наименование опиоида	MOR	DOR	KOR
Морфин	+++		+
Кодеин	±		
Тримеперидин	+++		
Фентанил	+++		
Просидол	+++		
Гидрокодон	±		
Гидроморфон	+++		
Оксикодон	++		
Оксиморфон	+++		
Леворфанол	+++		
Ремифентанил	+++		
Суфентанил	+++	+	+
Алфентанил	+++		
Метадон	+++		
Пропоксифен	+++		
Пентазоцин	–		+
Буторфанол	±		+++
Бупренорфин	±		–
Налбуфин			++
Трамадол	±		
Налоксон	–	–	–

*Примечания:* 1. +++, ++, + — полный агонист, ± — частичный агонист, – — антагонист.

2. MOR — мю-опиоидный рецептор, DOR — дельта-опиоидный рецептор, KOR — каппа-опиоидный рецептор.

Стандартом эффективности опиоидов является обезболивающее действие 10 мг морфина, введенного парентерально, которое принимается за единицу.

По анальгезирующей эффективности опиоиды условно разделяются на слабые опиоиды, опиоиды средней мощности, сильные опиоиды (табл. 5).

*Фармакокинетика опиоидных анальгетиков.* Опиоиды хорошо всасываются из места введения, подвергаются пресистемному метаболизму с образованием глюкуронидов. Биологическая доступность при приеме внутрь варьирует от 15 % (бупренорфин) до 100 % (трамадол). У морфина биодоступность при приеме внутрь составляет 20–30 %. При заболеваниях печени пресистемный метаболизм опиоидов нарушается.

Опиоиды являются слабым основаниями с константой диссоциации (рКа) около 8, поэтому при физиологической рН находятся в неионизированной форме.

Таблица 5

**Анальгетический потенциал опиоидных анальгетиков**

Тип опиоида	Наименование опиоида	Анальгетический потенциал относительно морфина
Слабые опиоиды	Кодеин	0,1
	Трамадол	0,1–0,2
	Тапентадол	0,3–0,4
	Меперидин	0,1
Опиоиды средней мощности	Морфин	1
	Гидрокодон	1–1,3
	Гидроморфон	7–8
	Пентазоцин	1
	Буторфанол	7
Сильные опиоиды	Фентанил	100
	Суфентанил	1000
	Мегадон	10–100
	Бупренорфин	30–50

Высокая растворимость в липидах обуславливает их высокую анальгетическую эффективность, поскольку определяет скорость проникновения через ГЭБ, более быстрое начало действия.

Низкая растворимость в липидах связана с более продолжительным действием. Длительность действия некоторых опиоидов увеличивается при

длительной внутривенной инфузии и характеризуется контекст-чувствительным периодом полувыведения — временем после окончания инфузии, необходимым для снижения концентрации вещества вдвое. Так,  $T_{1/2}$  фентанила при 8-часовой инфузии увеличивается в 12 раз (табл. 6).

Опиоиды слабо связываются с белками плазмы крови. Так, морфин связывается с ними на 20–35 %, кодеин — всего на 7 %, а фентанил, метадон и бупренорфин — более чем на 80 %. Все опиоиды за исключением ремифентанила быстро распределяются из системного кровотока и поступают в ткани.

Наибольшие концентрации отмечаются в легких, печени, почках.

Таблица 6

**Фармакокинетические параметры различных опиоидов**

Лекарственное средство	Длительность действия, ч	Период $T_{1/2}$ , мин	Контекст-чувствительный $T_{1/2}$ при 8-часовой инфузии, мин
Морфин	4–5	78±21	–
Тримеперидин	2–4	–	–
Фентанил	0,5	68±33	280
Кодеин	3–4	–	–
Бупренорфин низкие дозы (< 4 мг)	8–12	–	–
высокие дозы (>16 мг)	24–72	–	–
Буторфанол	3–4	–	–
Просидол	3–6	–	–

Значительное количество этих веществ может накапливаться в скелетной мускулатуре. Они хорошо проходят через плацентарный барьер и выделяются с материнским молоком.

Все опиоиды подвергаются метаболизму в печени, за исключением ремифентанила, который расщепляется эстеразами плазмы. Основным путем метаболизма большинства опиоидов является окисление. Исключением являются морфин, оксиморфон и гидроморфон, которые преимущественно подвергаются глюкуронизации. В окисление (фазу I метаболизма) опиоидов вовлечены ферменты CYP450. Фаза I метаболизма необходима для активации обезболивающего действия пролекарств, таких как трамадол и кодеин. Фаза 2 включает метаболизм путем глюкуронизации. Лекарства, которые подвергаются метаболизму только во второй фазе (морфин, гидроморфон, оксимор-

фон), имеют минимальное межлекарственное взаимодействие по сравнению с аналогами, которые также подвергаются метаболизму в первой фазе (гидрокодон и оксикодон).

Активные метаболиты образуются при распаде морфина, оксикодона, героина, бупренорфина, трамадола. Полярные метаболиты опиоидов, а также небольшое количество исходного ЛС выводятся почками.

*Фармакодинамика опиоидных анальгетиков.* Механизм действия опиоидов связан с их способностью взаимодействовать с опиоидными рецепторами подобно эндогенным соединениям — эндорфинам и энкефалинам. Опиоидные рецепторы являются G-протеинсвязанными рецепторами на поверхности клеточных мембран и соединены с инактивирующей  $\alpha$ -субъединицей. Их активация опиоидным лигандом заключается:

- в ингибировании активности аденилатциклазы и синтеза вторичного посредника — циклического аденозинмонофосфата (цАМФ);
- закрытию вольтаж-зависимых кальциевых каналов на пресинаптической мембране нейрона, снижении выброса возбуждающих нейромедиаторов (глутамата) и ослаблении болевой импульсации;
- открытию калиевых каналов на поверхности постсинаптической мембраны, выбросе калия в межсинаптическую щель, как следствие, гиперполяризации постсинаптической мембраны и уменьшении чувствительности нейрона к возбуждающему действию нейромедиаторов (рис. 6). В результате поток болевых импульсов ослабевает или прерывается.

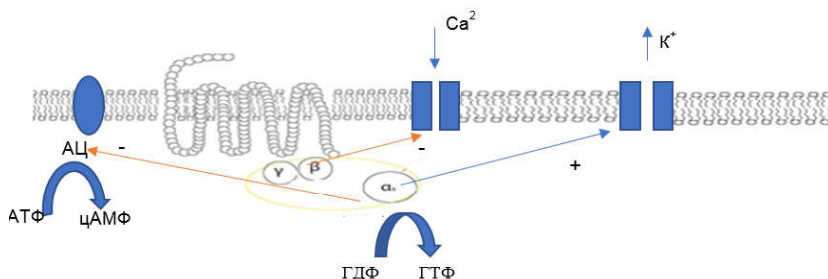


Рис. 6. Схема механизма действия опиоидов: стимуляция агонистом опиоидного рецептора приводит к активации связанных гетеротримерных G-белков посредством обмена нуклеотидами: после активации G-рецептора  $\alpha$ -ГТФ диссоциирует от  $\beta\gamma$ -гетеродимера, и обе субъединицы передают сигнал нижестоящим эффекторам, включая аденилатциклазу (АЦ),  $\text{Ca}^{2+}$  каналы, каналы G-белка, связанные с внутренним выпрямлением  $\text{K}^+$ ; сигнализация G-белка прекращается гидролизом ГТФ

Эти рецепторы обнаружены во всех тканях организма, в том числе на поверхности клеток иммунной системы, в суставах, в периферических тканях. Самая большая концентрация этих рецепторов определяется в отделах ЦНС, имеющих непосредственное отношение к передаче и анализу болевых сигналов: в роstralной части передней сингулярной извилины и в средней части передней инсулы. Вторая область наибольшей концентрации опиоидных рецепторов — кишечник.

МОР отвечают за супраспинальную и спинальную анальгезию, угнетение дыхания, эйфорию, седативный эффект, снижение моторики желудочно-кишечного тракта и физическую зависимость, зуд, анорексию, терморегуляцию, секрецию гормонов, иммунные функции и сердечно-сосудистые эффекты.

ДОР участвуют в спинальной анальгезии, угнетении дыхания, моторики ЖКТ, регуляции сердечно-сосудистой системы, а также контролируют настроение и поведение. КОР обуславливают спинальную анальгезию, зависимость, дисфорию, седативный эффект и спутанность сознания, участвуют в регуляции ноцицепции, диуреза, питания, функций нейроэндокринной и иммунной систем, кардиопротекции. NOP обладают антианальгезирующим и проноцицептивным эффектом, а антагонисты NOP обладают анальгезирующим эффектом.

Кроме способности контролировать проведение болевых импульсов, опиоидные рецепторы участвуют во множестве других физиологических и патофизиологических процессов, таких как мембранный ионный гомеостаз, рост и деление клеток, эмоциональная составляющая, судороги, аппетит, ожирение, кардиоваскулярный и дыхательный контроль.

### **Основные эффекты опиоидов**

Опиоиды способны оказывать антиноцицептивное действие — заметно повышать порог восприятия боли за счет влияния на МОР, ДОР, КОР. Влияние опиоидов на эмоциональную сферу связано с их действием на опиоидные рецепторы в лимбических структурах головного мозга. Основные эффекты опиоидов:

1. *Противоболевое действие* — ведущий фармакологический эффект опиоидов. При этом длительно существующая хроническая боль ослабляется лучше, чем острая. Происходит не только понижение восприятия болевых воздействий, но и изменяется эмоциональная реакция на боль. Болевые ощущения могут не устраняться полностью, но больные оценивают их как не актуальные.

2. *Влияние опиоидов на эмоциональное состояние* объясняется их действием на лимбическую кору, рецепторы, расположенные на периферических сенсорных нейронах. Эйфория при введении опиоидов характеризуется

чувством эмоциональной удовлетворенности, устранением страха, тревоги. У некоторых пациентов после приема морфина возможно развитие дисфории в виде страха, возбуждения, дискомфорта.

3. *Седативное действие* проявляется сонливостью, снижением двигательной активности, ослаблением концентрации внимания, безразличием. Выполнение мыслительных задач затрудняется. При увеличении дозы наступает глубокий сон.

4. *Влияние на дыхание* у опиоидов проявляется его угнетением и связано как с прямым тормозным влиянием на дыхательный центр, так и со снижением чувствительности его нейронов к повышению концентрации углекислого газа в крови. Оксигенотерапия в этой ситуации устраняет стимулирующее действие  $\text{CO}_2$ , что может вызвать апноэ. Умеренное снижение дыхательной функции при введении терапевтических доз опиоидов у большинства больных компенсируется.

5. *Влияние на кашлевой центр* оказывают морфин, кодеин и некоторые другие ЛС этой группы, угнетая кашлевой рефлекс.

6. *Влияние на рвотный центр* связано с воздействием опиоидов на хеморецепторную триггерную зону дна IV желудочка головного мозга, что обуславливает при введении морфина и его аналогов появление тошноты и рвоты. При наращивании дозы опиоиды могут угнетать рвотный центр.

7. *Влияние на глаз* в виде сужения зрачка (миоз) свойственно всем агонистам опиоидных рецепторов и связано с их влиянием на ядра III пары черепно-мозговых нервов. При этом миоз относят к эффектам, к которым толерантность практически не развивается. При интоксикации опиоидами зрачки резко сужаются, становятся точечными и не реагируют на свет.

8. *Влияние на мотонейроны спинного мозга.* При назначении ряда опиоидов повышается рефлекторная возбудимость моторных нейронов спинного мозга, а это приводит к повышению тонуса скелетной мускулатуры. Наиболее выражено влияние на скелетную мускулатуру у фентанила.

9. *Влияние на тонус гладкой мускулатуры внутренних органов.* Опиоиды прямо активируют гладкомышечные клетки ЖКТ, что приводит к постоянному тоническому сокращению гладких мышц, подавлению нормальной кишечной секреции и перистальтики. Развивается спазм гладкомышечных сфинктеров, замедляется и ослабляется перистальтика. В итоге замедляется продвижение содержимого кишечника, повышается реабсорбция воды, нарастает плотность каловых масс. Спазм сфинктера Одди вызывает резкое повышение давления в желчном пузыре. Нарушение оттока желчи и панкреатического секрета приводит к повышению активности амилазы и липазы в плазме крови.

Аналогичным образом повышается тонус мочевыводящих путей. Это может привести к острой задержке мочи у пациентов с гиперплазией предстательной железы.

10. *Стимуляция центральных ядер блуждающего нерва* приводит к брадикардии. Может наблюдаться незначительная депрессия миокарда. Тримеперидин, напротив, оказывает атропиноподобное воздействие на частоту сердечных сокращений, вызывая тахикардию. Прием метадона связан с удлинением интервала QT и появлением тахикардии. Это явление является дозозависимым и проявляется преимущественно в присутствии других препаратов, влияющих на QTc.

11. *Неиммунологический выброс гистамина из тучных клеток* вызывают морфин, кодеин, меперидин, что приводит к покраснению, крапивнице, зуду в месте инъекции. Редко наблюдаются гипотония, генерализованная гиперемия.

12. *Влияние на эндокринную систему.* Опиоиды вызывают угнетение гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси: в гипоталамусе опиоиды снижают секрецию гонадолиберина, в гипофизе — продукцию лютеинизирующего гормона, в яичниках и яичках нарушается выработка половых гормонов. Эти эффекты вызывают снижение либидо, эректильную дисфункцию у мужчин, нарушение менструального цикла у женщин, потерю мышечной массы, депрессию и тревогу.

Изменяя высвобождение и функционирование некоторых гормонов оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, эти ЛС вызывают явление, известное как «опиоидная надпочечниковая недостаточность». Степень подавления этих осей не одинакова для разных опиоидов, поэтому чередование опиоидов рекомендуется пациентам с опиоидным гипогонадизмом или надпочечниковой недостаточностью.

Длительное употребление опиоидов увеличивает частоту переломов, что может быть обусловлено прямым эффектом опиоид-индуцированной остеопении и влиянием на рост и активность остеобластов.

*Толерантность к опиоидам* развивается при повторных введениях ЛС в терапевтических дозах и приводит к постепенному ослаблению их эффективности, что обуславливает необходимость повышения эффективной дозы. Быстро формируется толерантность к анальгетическому, эйфоризирующему, противикашлевому, угнетающему дыхание действию.

### **Клинико-фармакологические подходы к выбору опиоидов**

Опиоиды показаны для лечения острой и хронической боли. Выбор опиоидов, используемых в хирургическом вмешательстве, основывается на сопутствующих заболеваниях пациентов, фармакокинетических и фармако-

динамических свойствах опиоида, типе хирургического вмешательства и его продолжительности.

Для *внутривенного введения* во время операции и в условиях отделения интенсивной терапии используются пиперидины в виде однократного внутривенного или эпидурального болюса, или непрерывной инфузии. Тримеперидин используют для лечения послеоперационной дрожи, для обезболивания родов.

*Выбор перорального или трансдермального опиоида* основан на желаемом временном профиле эффекта, который определяется временем начала обезболивания, необходимой продолжительностью эффекта, а также доступными путями введения, исходным уровнем толерантности и профилем нежелательных реакций. Так, лечение острой боли, эпизодической боли или боли у пациентов с онкологической патологией, ранее не принимавших опиоиды, следует начинать с низких доз опиоидов короткого действия.

Если боль носит продолжительный характер, следует рассмотреть возможность назначения опиоидов длительного действия. Однако препараты длительного действия несут более высокий риск серьезных нежелательных реакций, таких как угнетение дыхания и седативный эффект, у пациентов, ранее не принимавших опиоиды.

Для лечения прорывной боли у пациентов с онкологической патологией предпочтительны опиоиды, которые действуют быстро, но имеют более короткую продолжительность действия, — это пероральные опиоиды короткого действия или так называемого немедленного высвобождения. У пациентов с толерантностью к опиоидам трансмукозальные препараты фентанила эффективны, безопасны и хорошо переносятся, а их преимуществом является гораздо более быстрое начало и более короткая продолжительность.

Пациентам с нарушением желудочного или кишечного всасывания, кишечной непроходимостью, раздражением пищевода, обструкцией желудочно-кишечного тракта или нарушением глотания показано применение трансдермальных препаратов опиоидов.

Большое значение имеет применение опиоидных анальгетиков в качестве средств, предупреждающих развитие болевого шока при травмах. Однако при подозрении на повреждение органов брюшной полости введение этих препаратов противопоказано из-за опасности затруднения диагностики.

Хронический болевой синдром лечат, используя ступенчатый принцип назначения обезболивающих ЛС, рекомендованный ВОЗ:

1. При слабой боли рекомендуют неопиоидный анальгетик в сочетании со вспомогательными средствами. Доза анальгетиков подбирается индивидуально в зависимости от интенсивности и характера боли, добиваясь ее устранения или облегчения в течение первых 48 ч от начала лечения; анальгетики

назначаются регулярно строго по часам, до прекращения действия предыдущей дозы.

2. При умеренной боли назначают трамадол и по показаниям адъювантные препараты или в низких дозах тапентадол, или оксикодон + налоксон, или морфин, или гидроморфон, или фентанил.

3. Сильную боль купируют сильными опиоидными анальгетиками, которые на 3-й ступени не имеют максимальной суточной дозы, могут применяться off-label. Максимальные дозы опиоидного анальгетика лимитируются исключительно нежелательными реакциями и индивидуальной непереносимостью (табл. 7).

Таблица 7

Эквивалентные обезболивающие дозы опиоидных анальгетиков

Препарат	Доза при внутримышечном введении, мг	Доза при приеме внутрь, мг
Морфин	10	30
Оmnopон	15	–
Тримеперидин	75	–
Кодеин	130	200
Бупренорфин	0,3	0,8
Трамадол	100	150

При паллиативной терапии обычно применяют длительно действующие анальгетики. Хороший обезболивающий эффект обеспечивает трансдермальная терапевтическая система (пластырь), содержащая фентанил. После ее аппликации достигается аналгезия длительностью до 72 ч. У больных, которые раньше не принимали опиоиды, лечение начинают с наименьшей дозы — 25 мкг/ч. После первой аппликации пластыря концентрация фентанила в плазме крови нарастает постепенно в течение первых 12–18 ч, и пациенту могут потребоваться анальгетики короткого действия. При недостаточном обезболивающем эффекте после аппликации ЛП дозу следует увеличивать на 25 мкг/ч с интервалом 72 ч. После прекращения применения пластыря концентрация фентанила в организме снижается постепенно, на 50 % за 17 ч.

Морфин применяют при острой левожелудочковой недостаточности (отеке легких). Его терапевтическое действие объясняется снижением возбуждения и подавлением патологической одышки (гипервентиляции).

Как противокашлевое ЛС применяют кодеин.

Опиоидные анальгетики могут купировать диарею любого происхождения. Сегодня для этих целей применяют периферически действующий опиоид — лоперамид.

*Нежелательные реакции.* Основные нежелательные реакции опиоидов обусловлены их фармакологическими свойствами. При введении опиоидов в терапевтических дозах некоторое урежение дыхания компенсируется его углублением, и объем легочной вентиляции обычно не снижается. Однако при увеличении дозы возможно развитие апноэ. Особенно это касается пожилых людей и детей первых лет жизни. Чувствительность к действию опиоидов повышена у больных гипотиреозом и болезнью Аддисона.

У пациентов с эмфиземой легких, деформациями грудной клетки также легко развивается дыхательная недостаточность. Угнетение дыхания, подавление кашлевого рефлекса, а иногда и развитие бронхоспазма определяют опасность опиоидов для больных бронхиальной астмой.

Прием опиоидов сопровождается развитием запора.

У ряда пациентов может наблюдаться рвота, что требует назначения противорвотных средств. Опиоиды способны повышать внутричерепное давление, при этом появляется выраженная головная боль. Дисфория и возбуждение наблюдаются нечасто (чаще при приеме тримеперидина и кодеина). Сонливость, ухудшение памяти и когнитивные расстройства встречаются даже после однократного приема опиоидов. Эти нежелательные реакции являются дозозависимыми и устраняются введением антагонистов МОР. Морфин и гидроморфон могут вызывать делирий. Нормеперидин (активный метаболит тримеперидина) способен вызвать когнитивные нарушения из-за известного антихолинергического эффекта.

Ригидность грудной клетки возникает во время индукции анестезии липофильными синтетическими опиоидами, такими как фентанил, суфентанил и ремифентанил. Эта нежелательная реакция является дозозависимой, наблюдается после быстрых внутривенных инъекций, особенно у новорожденных или пациентов пожилого возраста.

Судороги провоцируются тримеперидином — его основным метаболитом нормеперидином, который является конвульсантом.

*Ноцицептивная сенсibilизация или опиоид-индуцированная гипералгезия* — феномен, проявляющийся после назначения опиоида выраженной болью, которая становится сильнее предшествующего уровня. Этот феномен более характерен для синтетических ЛС.

Повторные введения опиоидов приводят к развитию толерантности. Клиническую значимость она приобретает обычно через 2–3 нед. ежедневного приема терапевтических доз.

*Лекарственная зависимость.* Повторное введение опиоидов приводит к развитию лекарственной зависимости. Скорость ее формирования и выраженность неодинаковы у различных препаратов. На первых этапах это психическая зависимость. Постепенно развивается физическая зависимость. Она проявляется возникновением синдрома отмены (абстинентного синдро-

ма) при прекращении введения опиоидов. В первые 6–10 ч после отмены постепенно нарастают тревога, беспокойство, агрессивность, поведение, связанное с поиском наркотиков. Затем появляются зевота, обильное потоотделение, слезотечение и насморк, озноб. Все эти проявления нарастают в первые 24 ч. Затем у больного расширяются зрачки, появляется «гусиная кожа», возникают болезненные судороги икроножных мышц и мышц живота, развивается диарея, рвота. Повышается АД и температура тела, достигая максимума на 3–4 сут. Наблюдаются крайне тяжелые субъективные ощущения, которые достигают пика через 2–3 сут после отмены опиоида и постепенно ослабевают к 5–10-м.

Синдром отмены при применении агонистов-антагонистов менее выражен. Острый синдром отмены можно получить на фоне регулярного приема опиатных агонистов при введении антагониста (наллоксона) или агониста-антагониста.

*Острое отравление опиоидами.* Отравление опиоидами возможно при случайном приеме этих препаратов или их структурных аналогов. Особенно высока вероятность тяжелого отравления при использовании наркоманами «синтетических фентанилов». Основные проявления интоксикации опиоидами — это угнетение функции большинства отделов ЦНС. Наибольшее значение имеет угнетение дыхания, которое определяет тяжесть интоксикации и появление других симптомов. Наблюдается выраженное снижение числа дыханий с появлением дыхания Чейна–Стокса. Дыхание становится поверхностным. Развиваются гипоксия, гипоксемия и ацидоз. Увеличение концентрации углекислоты в крови приводит к расширению сосудов мозга, что, в свою очередь, способствует повышению внутричерепного давления. При длительной гипоксии к дыхательному ацидозу присоединяется метаболический, нарушается электролитный баланс. Возможно развитие отека легких. Отмечается задержка мочеиспускания и дефекации. При высвобождении гистамина может наблюдаться гиперемия лица, кожный зуд. Важный диагностический признак интоксикации морфином и его аналогами — выраженный миоз и отсутствие реакции зрачков на свет. При прогрессировании гипоксии мозга зрачки расширяются. Сначала температура тела повышается, а затем наблюдается гипотермия. Наряду с выраженным угнетением ЦНС в виде сопора и комы могут развиваться признаки энцефалопатии с гиперкинезами и судорогами.

Для правильной диагностики отравления опиоидами важно определение концентрации этих соединений в биологических жидкостях. Однако наиболее важным дифференциально-диагностическим признаком считают реакцию больного на введение налоксона.

**Налоксон** — конкурентный антагонист опиоидных рецепторов. Внутривенное введение препарата быстро устраняет угнетение дыхания,

восстанавливает сознание. Обычно препарат вводят в дозе 0,4–2 мг. Так как период полувыведения налоксона составляет 30–80 мин, то при отравлении опиоидами длительного действия возникает необходимость в повторных введениях. Для борьбы с передозировкой опиоидов можно применять еще один антагонист опиатов — налтрексон. При лечении отравления морфином, учитывая его поступление из крови в ЖКТ, необходимо повторное введение сорбентов и промывание желудка.

*Лекарственные взаимодействия опиоидов.* Одновременное применение опиоидов и других средств, угнетающих ЦНС, может привести к глубокой седации, угнетению дыхания и смерти, особенно с агонистами гамма-аминомасляной кислоты, такими как бензодиазепины, барбитураты, пропופол и алкоголь. Наиболее часто для этого применяют нейролептические средства. Вместе с фентанилом назначают дроперидол.

Комбинированное введение транквилизаторов и анальгетиков называют атаралгезией. Из транквилизаторов обычно применяют диазепам, а из анальгетиков — фентанил. Находит применение для премедикации и обезболивания в послеоперационном периоде сочетание тримеперидина и диазепама.

В настоящее время обнаружено потенцирующее действие трициклических антидепрессантов на противоболевой эффект анальгетиков. Сочетание тримеперидина с амитриптилином или имипрамином обеспечивает устранение боли у пациентов в послеоперационном периоде на 9–12 ч. Эти взаимодействия являются синергическими.

Задержка мочи и запоры, связанные с приемом опиоидов, усугубляются одновременным приемом препаратов с антихолинергической активностью. Особое клиническое значение имеет увеличение частоты запоров на фоне сопутствующего использования опиоидов и ондансетрона из-за действия последнего на серотонин-опосредованную перистальтику ЖКТ.

Синтетические опиоиды, включая фентанил, метадон, трамадол и тримеперидин обладают слабым серотонинергическим действием, поэтому риск развития серотонинового синдрома повышается при сочетании с другими серотонинергическими препаратами, такими как ингибиторы моноаминоксидазы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина, трициклические антидепрессанты и литий.

Многие опиоиды подвергаются метаболизму фазы I через систему цитохрома P450. На активность этих ферментов влияют не только аллельные вариации, но и ЛС, действующие как субстраты, ингибиторы и индукторы: индукторы включают противосудорожные средства и пентобарбитал, блокаторы кальциевых каналов, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, бензодиазепины, многие психотропные средства и многочисленные антибиотики действуют и как субстрат, и как индуктор ферментов CYP 450.

Морфин, оксиморфон и гидроморфон, метаболизирующиеся посредством глюкуронизации, имеют небольшой потенциал фармакокинетического взаимодействия.

Эффективность опиоидов может быть блокирована введением антагонистов (налуксон). Антагонисты ослабляют все эффекты опиоидных анальгетиков, в том числе угнетающее влияние на дыхательный центр и противоположное действие.

### **Характеристика основных опиоидов**

**Морфин.** *Фармакокинетика.* Морфин подвергается метаболизму в печени с образованием глюкуронидов. Глюкурониды активно выводятся почками. Около 10 % ЛС выводится с мочой после клубочковой фильтрации в неизменном виде. При нарушении выделительной функции почек активные метаболиты морфина могут накапливаться в организме, что усиливает и пролонгирует его действие. Часть ЛС вовлекается в гепатокишечную рециркуляцию.

*Фармакодинамика.* Морфин — агонист опиоидных рецепторов с преимущественным воздействием на МОР. Препарат обладает антиноцицептивным действием, противошоковым эффектом. Морфин оказывает сильное противокашлевое действие, возбуждает центр блуждающего нерва, повышает тонус гладкой мускулатуры внутренних органов (в том числе сфинктеров желчевыводящих путей, бронхов, сфинктеров мочевого пузыря), ослабляет перистальтику ЖКТ, угнетает дыхательный центр. Эффект при подкожном введении препарата развивается через 10–15 мин и продолжается 3–5 ч. Пролонгированная форма морфина (морфилонг) при внутримышечном введении может оказывать противоположное действие до 22–24 ч. Морфин может действовать как прямое сосудорасширяющее средство благодаря своим гистаминергическим эффектам.

*Показания к применению:* выраженный болевой синдром (инфаркт миокарда, травмы, злокачественные новообразования, послеоперационный период), предоперационная премедикация, одышка и отек легких при острой левожелудочковой сердечной недостаточности, кашель при неэффективности других противокашлевых средств.

*Противопоказания:* повышенная чувствительность к препарату, угнетение дыхания, абдоминальные боли неясного происхождения, травмы головы, внутричерепная гипертензия, эпилептический статус, алкогольная интоксикация, психоз, одновременное применение ингибиторов MAO, беременность, лактация, аденома предстательной железы, возраст до 5 лет.

**Кодеин.** *Фармакокинетика.* Кодеин частично (10 % от введенной дозы) превращается в ходе метаболизма в печени в морфин. Кроме того, образуются и неактивные метаболиты, которые выводятся почками. Длительность

действия составляет около 4–6 ч. Пролонгированная лекарственная форма дигидрокодеина обеспечивает эффект в течение 12 ч.

*Фармакодинамика.* Характеризуется менее выраженным противоболевым действием, чем морфин. Слабее угнетает дыхательный центр и менее выражено воздействует на гладкую мускулатуру кишечника. Снижает активность кашлевого центра.

*Показания к применению.* Основное показание для применения кодеина — сухой кашель, для чего препарат чаще всего назначают в виде комбинированных препаратов. В сочетании с неопиоидными анальгетиками применяют для лечения болевого синдрома.

**Оmnopон.** Представляет собой смесь хлористо-водородных солей алкалоидов опия. Содержит до 50 % морфина. Кроме того, в состав входят кодеин, наркотин, папаверин.

*Фармакодинамика.* Препарат обладает анальгезирующим и спазмолитическим действием.

*Показания к применению:* болевой синдром, кишечная, почечная, печеночная колика.

**Тримеперидин.** *Фармакокинетика.* Тримеперидин отличается сравнительно хорошей биодоступностью. Благодаря этому его анальгетический эффект при приеме внутрь всего в 1,5–2 раза ниже, чем при парентеральном введении. До 40 % препарата связывается с белками плазмы крови. Незначительное количество препарата выводится почками в неизменном виде. Большая часть подвергается метаболизму в печени.

*Фармакодинамика.* Тримеперидин — синтетический заменитель морфина, но слабее его по анальгетическому действию в 2–4 раза. Обладает обезболивающим действием. Расслабляет гладкую мускулатуру внутренних органов, но повышает тонус и усиливает сокращения матки. Слабее, чем морфин, угнетает дыхательный центр, не вызывает рвоты.

*Показания к применению:* болевой синдром различного происхождения, кишечная, почечная, печеночная колика, премедикация, послеоперационное обезболивание, обезболивание родов.

**Фентанил.** *Фармакокинетика.* Фентанил имеет сравнительно малый период полувыведения — 1–1,5 ч. Препарат быстро перераспределяется из крови и мозга в мышечную и жировую ткань, и его эффект весьма кратковременен. С белками плазмы связывается до 94 % ЛС. Биотрансформация происходит в печени. Фентанил медленно выводится из организма. За 3–4 сут с мочой выводится около 67 % введенного препарата.

*Фармакодинамика.* По анальгетической активности в 100 раз превосходит морфин. Обладает коротким действием. Эффект развивается через 2–3 мин после внутривенного введения и продолжается 20–30 мин. Угнетает

дыхательный центр, замедляет сердечный ритм, на АД не влияет. Вызывает мышечную ригидность.

*Показания к применению.* В сочетании с дроперидолом применяют для нейролептаналгезии. В виде трансдермальной системы — для обезболивания у пациентов с хроническим болевым синдромом при онкологических заболеваниях.

**Бупренорфин.** *Фармакокинетика.* Хорошо всасывается при сублингвальном приеме. Это обеспечивает быстрое наступление аналгезии (около 30 мин). Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–2 ч. При внутривенном введении эффект формируется через 15 мин, а после внутримышечного или сублингвального введения — через 30 мин. ЛС оказывает длительное обезболивающее действие (6–8 ч). Трансдермальная терапевтическая система с бупренорфином обеспечивает длительность обезболивания в течение 72 ч, и ее можно использовать при хроническом болевом синдроме средней и сильной интенсивности. Связывание с белками плазмы крови — 96 %. Бупренорфин подвергается биотрансформации в печени. Метаболиты экскретируются в незначительном количестве почками. В основном бупренорфин выводится кишечником в неизменном виде.

*Фармакодинамика.* Бупренорфин относится к частичным агонистам опиатных МОР. Обладает некоторой антагонистической активностью в отношении КОР. Превосходит по выраженности обезболивающего действия морфин. Обладает более продолжительным эффектом, что связано с прочной связью бупренорфина с МОР. По этой же причине угнетение дыхания, вызванное бупренорфином, плохо устраняется налоксоном. Вместе с тем сам бупренорфин слабо угнетает дыхание. Он менее опасен, чем морфин, в отношении развития лекарственной зависимости.

*Показания к применению:* болевой синдром высокой интенсивности у больных, перенесших большие полостные операции. Сублингвальные таблетки бупренорфина можно применять при оказании неотложной помощи большому числу пораженных в экстремальной медицине.

**Буторфанол.** *Фармакокинетика.* Быстро проникает из места внутримышечного введения в системный кровоток. Наиболее высокая концентрация препарата в крови достигается через 20–40 мин после инъекции. Подвергается метаболизму в печени, с мочой в виде метаболитов выводится 70–80 % дозы. В неизменном виде почками выделяется только 5 %. Препарат проникает в грудное молоко. Период полувыведения буторфанола у лиц среднего возраста составляет 4,7 ч, а у пожилых пациентов — 6,6 ч.

*Фармакодинамика.* Буторфанол относят к агонистам-антагонистам опиоидных рецепторов (стимулирует КОР и блокирует МОР). По противоболевой активности сходен с морфином, но дыхание угнетает в меньшей степени. Эффект развивается через 10–15 мин после внутримышечного введения.

Продолжительность действия — 3–4 ч. Буторфанол в меньшей степени вызывает лекарственную зависимость, чем морфин. Не оказывает влияния на моторику ЖКТ и тонус сфинктеров. Повышает системное АД и давление в легочной артерии.

*Показания к применению.* Болевой синдром различного происхождения. Однако буторфанол не назначают при инфаркте миокарда и легочной гипертензии. Показан для премедикации перед оперативными вмешательствами. Можно применять в качестве компонента внутривенного наркоза. В послеоперационном периоде назначают с целью обезболивания, особенно при введении в ходе анестезии фентанила. Буторфанол ослабляет остаточные эффекты фентанила (угнетение дыхания).

*Трамадол. Фармакокинетика.* Трамадол при приеме внутрь хорошо всасывается. Его биодоступность составляет около 70 %. Она имеет тенденцию к увеличению до 100 % при повторных приемах препарата. С белками плазмы крови трамадол связывается сравнительно слабо — около 20 %. Препарат быстро и хорошо проникает в органы и ткани. Проходит через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком. В печени трамадол подвергается биотрансформации. С мочой выводится около 90 % введенного препарата, преимущественно в виде метаболитов, с калом — 10 %.

*Фармакодинамика.* Представляет собой опиоид со смешанным механизмом действия. Активирует опиатные MOR, KOP, DOP и оказывает противоболевое и тормозное действие на психофизиологические процессы. Анальгетический эффект также обусловлен подавлением обратного захвата норадреналина и серотонина. Действие слабее, чем у морфина. Меньше риск развития лекарственной зависимости. В терапевтических дозах трамадол не влияет на моторику кишечника и дыхание. Анальгетическое действие развивается через 15–30 мин после введения и продолжается 3–5 ч. Длительность действия ретардных форм трамадола — 8 ч.

*Показания к применению.* Болевой синдром, в том числе воспалительного, травматического и сосудистого происхождения. Проведение болезненных медицинских манипуляций.

## МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Местные анестетики (МА) — ЛС, функционально блокирующие нервную проводимость любой части нервной системы и любого вида нервных волокон в определенных концентрациях. Контактывая с нервным стволом, МА вызывают обратимый моторный и сенсорный паралич в иннервируемых областях.

## Классификации местных анестетиков:

### 1. По длительности действия:

- короткодействующие: новокаин (прокаин);
- средней продолжительности действия: лидокаин, мепивакаин, тримекаин, прилокаин, артикаин;
- длительнодействующие: бупивакаин, левобупивакаин, ропивакаин.

### 2. По скорости действия:

- быстрого действия: артикаин, лидокаин, хлорпрокаин;
- промежуточной скорости действия: мепивакаин, бупивакаин, ропивакаин, левобупивакаин, прилокаин;
- медленного действия: прокаин, тетракаин.

3. По химической структуре: эфиры и амиды. К эфирам относятся новокаин, дикаин, анестезин, к амидам — лидокаин, тримекаин, пиромекаин, прилокаин, артикаин, мепивакаин, бупивакаин, левобупивакаин, ропивакаин, этидокаин.

4. По мощности: низкой мощности — прокаин, промежуточной — лидокаин, прилокаин, высокой — ропивакаин, бупивакаин, левобупивакаин.

### 5. По клиническому применению:

- для терминальной (поверхностной/аппликационной) анестезии: бензокаин, тетракаин, лидокаин, тримекаин, бумекаин;
- для проводниковой анестезии: прокаин, лидокаин, тримекаин, мепивакаин, артикаин, ропивакаин, бупивакаин, левобупивакаин;
- для инфильтрационной анестезии может использоваться любой МА;
- для спинномозговой анестезии: прокаин, лидокаин, тримекаин, бупивакаин, ропивакаин, артикаин, левобупивакаин.

МА представляют собой амфифильные молекулы, которые состоят из трех компонентов: липофильного ароматического кольца, промежуточного углеводородного эфира или амидной цепи и гидрофильного концевой амина (рис. 7).

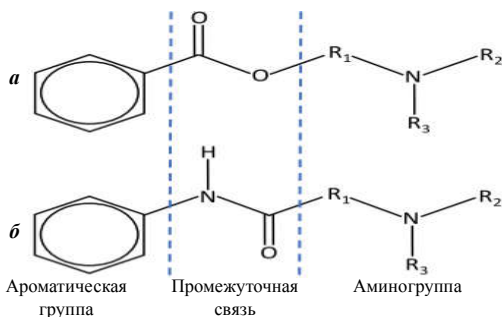


Рис. 7. Структура местных анестетиков:  
а — эфиры; б — амиды

Липофильное ароматическое кольцо определяет растворимость молекулы в липидах и облегчает проникновение анестетика через мембрану, на которой расположены рецепторные участки. Промежуточная углеводородная цепь дифференцирует молекулу между сложным эфиром или амидом, предопределяет ход биотрансформации и аллергогенность.

Эфирные МА быстро гидролизуются в плазме под действием фермента псевдохолинэстеразы. Местные анестетики группы амидов метаболизируются микросомальными ферментами печени: сначала происходит N-дезалкилирование аминокончаний; образующийся при этом вторичный амин большинства амидов подвергается гидролизу или конъюгации/гидроксилированию, или дальнейшему дезалкилированию. Гидрофильный концевой амин может существовать в третичной форме, растворимой в жирах, или может быть в четвертичной форме, которая заряжена положительно и делает молекулу водорастворимой (табл. 8).

Таблица 8

**Фармакокинетические параметры местных анестетиков**

Местные анестетики	Молекулярная масса	Коэффициент диссоциации (рК)	Связывание с белками, %	Начало действия, мин	$T_{1/2}$ , мин/ч	Выведение с мочой в неизменном виде, %	Липофильность	Объем распределения, л/кг
Кокаин	303	8,6	95	Быстрое	100/0,7	10	–	–
Хлоропрокаин	271	9,1/8,7	0	6–12	1/0,01	–	–	35
Прилокаин	220	7,7	55	2–4	100/1,6	–	1,5	191
Лидокаин	234	7,8/7,7	70	2–4	100/1,6	3–10	4	91
Мепивакаин	246	7,7	77	2–4	115/1,9	1–16	1	84
Бупивакаин	288	8,1	95	5–8	210/3,5	16	30	73
Ропивакаин	274	8,1	94	2–4	120/1,9	–	2,8	59
Левобупивакаин	288	8,1	97	Умеренное	210	–	30	55
Артикаин	320	7,8	95	2–4	20/0,5	1,5–10	17	–
Прокаин	236	9,1	5	14–18	6/0,1	2	1	65

Молекулярная масса МА оказывает существенное влияние на его функцию. Более высокая молекулярная масса связана с большей эффективностью, высокой растворимостью в липидах и сильным связыванием с белками, что ведет к длительному местному действию, так как МА не вымывается в кровоток. Большая молекулярная масса также определяет более медленное начало действия.

Большинство МА имеют хиральный углерод и энантиомеры (кроме лидокаина). Оптические изомеры МА обычно различаются по эффективности, продолжительности действия и токсичности. R-энантиомеры обладают большей сердечной токсичностью, поскольку их селективность в отношении потенциалзависимых ионных каналов сердца выше.

Способность МА связываться с белками плазмы (преимущественно с кислым  $\alpha$ -гликопротеином) определяет длительность действия. МА с низкой способностью к связыванию с белками опасны развитием системного токсического эффекта. Максимальной способностью связываться с белками обладает левобупивакаин, наименьшей — лидокаин. Несмотря на высокую степень связывания с белками и липофильность, для большинства МА кажущийся объем распределения довольно скромнен: около 0,9 л/кг для лидокаина и 2,7 л/кг для прилокаина (самый большой).

Константа диссоциации (рК) определяет пропорцию молекул МА, которые находятся в базисной, неионизированной форме при данной рН, и коррелирует с длительностью латентного периода. МА с низкой рК характеризуются более быстрым началом действия.

Основным органом выделения местного анестетика и его метаболитов являются почки.

*Фармакодинамика.* Механизм действия МА заключается в блокаде процесса генерации нервного потенциала действия путем ингибирования потока натрия через натрий-специфические ионные каналы в мембране нейронных клеток (так называемые потенциалзависимые натриевые каналы — ПЗНК), а также связью с калиевыми и кальциевыми каналами и рецепторами, связанными с G-белком. Существуют три конформационных состояния ПЗНК: покой, активация и инактивация (рис. 8).

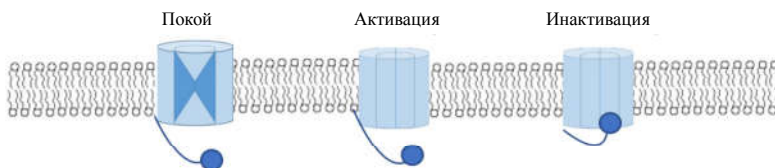


Рис. 8. Конформационные состояния потенциалзависимого  $\text{Na}^+$ -канала

В состоянии покоя мембранный потенциал ПЗНК составляет примерно  $-70$  мВ и создается за счет движения ионов  $K^+$  наружу по градиенту их концентрации, тогда как отрицательно заряженные анионы (главным образом белки) остаются внутри клетки. ПЗНК открываются во время деполяризации, обеспечивая быстрый приток ионов  $Na^+$ . Это обнажает рецепторный участок ворот инактивации и приводит к инактивации канала. Из инактивированного состояния канал возвращается в состояние покоя за счет реполяризации клеточной мембраны.

МА пересекает фосфолипидную мембрану нейрона, диссоциирует с образованием ионизированных и неионизированных фрагментов. Ионизированная форма связывается с открытыми ПЗНК обратимым и концентрационно зависимым образом. Сайт связывания местных анестетиков доступен только тогда, когда канал открыт. Связанный МА стабилизирует инактивированное состояние рецептора, предотвращая дальнейшую нейрональную передачу.

Связывание МА с открытыми натриевыми каналами увеличивается с частотой деполяризации нерва. Этот феномен известен как частотнозависимый или фазный блок.

Местноанестезирующая нервная блокада зависит от концентрации МА. При повышении концентрации МА снижается пик потенциала действия, увеличивается порог срабатывания, ослабляется проведение импульса и удлиняется рефрактерный период. Высокие концентрации МА подавляют всю нервную проводимость. Изменяя потенциал действия в мембранах нервных клеток, МА не приводят к изменению потенциала покоя.

МА действуют на все типы волокон: вегетативные, чувствительные, двигательные. Блокада наступает быстрее в нейронах, которые быстро активируются. Поэтому действие МА на различные типы нервных волокон дифференцировано: мелкие нервные волокна более чувствительны к действию анестетиков, чем крупные. В миелинизированных нервах МА блокируют только узлы Ранвье. Чем больше диаметр нервного волокна, тем большее количество МА необходимо для предотвращения деполяризации (нижнеальвеолярная и задневерхняя альвеолярная блокады требуют большего количества МА для успешной блокады нерва, чем супрапериостальные инъекции). *In vitro* малые немиелинизированные аксоны (С-волокна) наиболее устойчивы к блокаде МА, за ними идут крупные (тип А $\alpha$ , А $\beta$ ) и мелкие (тип В) миелинизированные аксоны; легче всего блокируются миелинизированные аксоны промежуточного размера (А $\gamma$ , А $\delta$ : отвечают за боль, температуру, прикосновение). Избирательное действие МА на чувствительные афферентные нервы обусловлено генерацией в них длительных потенциалов действия с высокой частотой. Так как болевая чувствительность проводится как по безмиелиновым, так и по тонким миелиновым волокнам, МА сначала выключают сим-

патическую иннервацию, сопровождающуюся местными вазодилатацией и повышением температуры, затем болевую чувствительность, вкусовую, температурную, тактильную; в последнюю очередь выключаются проприоцептивная, глубокого давления и моторная функции.

Такая сенсорно-моторная диссоциация называется *дифференцированным блоком*. Эффект дифференцированности зависит от концентрации МА, липофильности, рКа и изомерии. У левовращающих энантиомеров дифференцированное действие более выражено, чем у правовращающих изомеров.

Кроме дифференциальной по времени блокады нерва существуют пространственные различия в развитии блокады, когда проксимальные участки блокируются ранее дистальных. Связано данное явление с тем, что волокна мантии (где лежат нервные волокна, иннервирующие проксимальные части тела) блокируются первыми.

Анальгезирующее действие оказывается МА только в месте введения. Когда они всасываются из места введения в кровоток, проявляется их системный эффект. Скорость системной абсорбции определяется фармакокинетикой лекарства, васкуляризацией в месте инъекции, концентрацией вводимого раствора, скоростью введения лекарства.

Мощность местных анестетиков характеризуется минимальной локальной анальгетической концентрацией (МЛАК) и средней эффективной дозой (ED50). Наибольшая мощность выявлена у бупивакаина (табл. 9).

Таблица 9

**Мощность местных анестетиков в месте инъекции**

Лекарственное средство	Мощность, отн. ед.
Мепивакаин	1,5
Лидокаин	2
Ропивакаин	6
Левобупивакаин	7,8
Бупивакаин	8

Все МА обладают вазоактивностью, большинство из них вызывает расширение сосудистого русла, в котором они депонируются, но степень вазодилатации зависит от концентрации МА. Левобупивакаин и ропивакаин обладают бимодальной реакцией: вызывают вазодилатацию в клинических дозах и вазоконстрикцию в субклинических дозах.

Помимо анальгетического, МА оказывают системное действие:

1. *Антиноцицептивное* действие связано с блокадой нейрональных Na<sup>+</sup>-каналов, K<sup>+</sup>-каналов, пресинаптических мускариновых и допаминовых рецепторов.

2. *Антиаритмический* эффект обусловлен блокадой  $\text{Na}^+$ -каналов проводящей системы сердца, антитромботический — торможением агрегации тромбоцитов за счет ограничения входа  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку или мобилизацией  $\text{Ca}^{2+}$  из клеточных депо.

3. *Противовоспалительная* способность МА включает влияние на аккумуляцию нейтрофилов в тканях-мишенях, снижение концентрации фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкинов, снижение концентрации свободных радикалов, увеличение локального синтеза простаглицлина.

4. *Антимикробные* свойства МА проявляются в клинических концентрациях в виде бактериостатического (при увеличении концентрации — бактерицидного) действия за счет повреждения мембран бактериальных клеток.

5. *Нейропротективное* действие МА проявляется в замедлении гипоксической деполяризации и снижении ее амплитуды (за счет подавления высвобождения глутамата), устранении гипоперфузии коры и посттравматического моторного дефицита (за счет удаления свободных кислородных радикалов), снижении потребности мозга в кислороде и глюкозе.

**Клинические особенности токсичности МА.** Эффекты на ЦНС возникают при более низких концентрациях, чем сердечно-сосудистые эффекты. В низких дозах нарушается зрение в виде нистагма, появляется периоральное онемение. При увеличении дозы становится невнятной речь, бессвязным — разговор, снижается уровень сознания. При очень больших дозах наблюдаются судороги, кома.

Для проявления сердечно-сосудистых эффектов требуется примерно в 3 раза большая доза, чем для ЦНС. Эффекты более низких доз являются симпатомиметическими: артериальная гипертензия, тахикардия. При более высоких дозах развиваются гипотония (в связи с системной вазодилатацией), брадикардия, аритмии, внутрисердечная блокада, остановка сердца. По потенциалу кардиотоксичности бупивакаин > левобупивакаин > ропивакаин.

Метгемоглобинемия происходит при применении прилокаина, артикаина, бензокаина. Миотоксичность является дозозависимой, связана с нарушением функции митохондрий.

Аллергия наблюдается преимущественно в ответ на сложнэфирные метаболиты или вспомогательные вещества консервантов. Эфирные МА высоко алергогенны по сравнению с амидными МА. Внутри группы эфиров наблюдается перекрестная гиперчувствительность. Между эфирами и амидами, а также в группе амидов гиперчувствительность маловероятна.

***Факторы риска токсичности местных анестетиков:***

1. *Ацидоз* приводит к снижению связывания МА с белками, что повышает доступность активной ионизированной формы.

2. *Пожилыи возраст.* Замедляется выделение МА в связи со снижением СКФ и органного кровотока, а также изменяется морфология нервной тка-

ни: истончаются миелиновые оболочки, происходит аксональная дегенерация, что повышает чувствительность аксонов к действию МА. Средние рекомендуемые дозы МА у пациентов старше 65–70 лет следует уменьшить на 10–20 %.

3. *Молодой возраст.* Более низкий уровень  $\alpha 1$ -гликопротеина у детей определяет более высокую свободную фракцию МА. Наиболее безопасно использовать прокаин или мепивакаин у пациентов до 18 лет. Артикаин разрешен к применению с 4 лет, бупивакаин и ропивакаин с 12 лет.

4. *Печеночная недостаточность.* В терминальной фазе заболевания клиренс МА снижается на 50–60 %, но за счет увеличения концентрации в плазме кислого  $\alpha 1$ -гликопротеина, связывающего избыток МА, плазменная концентрация МА практически не повышается. Тем не менее, при повторных введениях МА или длительной инфузии необходимо снизить средние рекомендуемые дозы на 20–50 %.

5. *Гипокалиемия* повышает риск развития аритмии.

6. *При беременности* повышается синтез прогестерона, что увеличивает проницаемость нейрональных мембран для МА, отмечается более низкий уровень  $\alpha 1$ -гликопротеина, а также лучше перфузия ткани, что увеличивает риск токсичности МА. Лидокаин и прилокаин являются более безопасными ЛС у данной категории пациентов (табл. 10).

Таблица 10

**Использование местных анестетиков во время беременности**

Лекарственное средство	Категория FDA
<i>Инъекционная форма</i>	
Артикаин	C
Бупивакаин	C
Лидокаин	B
Мепивакаин	C
Прилокаин	B
<i>Апликационная форма</i>	
Бензокаин	C
Лидокаин	B

*Лекарственные взаимодействия:* опиоиды, анксиолитики, фенотиазины, барбитураты, антидепрессанты при совместном применении с МА приводят к потенцированию ЦНС-депрессивного действия местного анестетика. Опиоидные анальгетики и  $\alpha 2$ -адреномиметики усиливают обезболивающий эффект МА.

Применение МА на фоне блокаторов кальциевых каналов, бета-адреноблокаторов, симпатолитиков и противоритмических препаратов (амиода-

рон, верапамил, мексилетин, новокаинамид, хинидин, токаирид) потенцирует ЦНС- и кардио-депрессивные действия МА. Совместное применение МА и деполяризующего миорелаксанта сукцинилхолина взаимно усиливает эффекты ЛС, в том числе нежелательные: может возникнуть длительное апноэ.

МА усиливают депрессорный эффект на дыхание общих анестетиков и наркотических анальгетиков. При сочетании местных анестетиков с галотаном (фторотаном), энфлураном, изофлураном повышается чувствительность миокарда к катехоламинам и увеличивается риск развития аритмий.

МА потенцируют действие недеполяризующих миорелаксантов (тубокурарин, панкурония бромид), аминокликозидов и полимиксина на нервно-мышечную передачу.

Неселективные бета-адреноблокаторы, уменьшая печеночный кровоток, замедляют биотрансформацию и снижают клиренс МА группы амидов, повышая риск системных токсических эффектов.

ЛС, индуцирующие выработку микросомальных ферментов печени (например, барбитураты), увеличивают скорость метаболизма МА, а значит, снижают их эффективность.

При вытеснении из связи с белками, снижении метаболизма МА или уменьшении их клиренса повышается токсичность МА. Одновременное назначение МА и антихолинэстеразных лекарственных средств (неостигмин, галантамин) снижает эффективность последних. Препараты калия повышают эффект МА.

МА ослабляют кардиотонический эффект сердечных гликозидов. При сочетании сердечных гликозидов с местноанестезирующими растворами, содержащими эпинефрин (адреналин), повышается риск возникновения сердечных аритмий.

Антибактериальное действие сульфаниламидов может снижать действие МА группы сложных эфиров (тетракаин, прокаин), в процессе метаболизма которых образуется парааминобензойная кислота, имеющая сходство по структуре с сульфаниламидами.

*Управление токсичностью местных анестетиков.* Подщелачивание или гипервентиляция приводят к увеличению связывания с белками и уменьшению количества заряженной фракции (активной и способной связывать натриевые каналы); увеличение распределения в липиды достигается введением липидной эмульсии, что увеличивает фракцию липидов и уменьшает свободную фракцию; обязательное соблюдение рекомендуемых доз МА (табл. 11). При необходимости введения максимальной дозы МА в обильно васкуляризованные области рекомендуется использовать ЛС с низким кардиотоксическим эффектом (лидокаин, ропивакаин, левобупивакаин).

Таблица 11

## Дозирование местных анестетиков

Доза препарата	Лидокаин	Ропивакаин	Бупивакаин	Левобупивакаин	Артикаин
Максимальная разовая доза для взрослых и подростков в возрасте 12–18 лет, мг	300	225	150	150	400
Максимальная суточная доза, мг	2000	800	400	400	400

Использование специальных игл для регионарной анестезии, обеспечивающих введение МА по методике «неподвижной иглы». Сравнительная характеристика местных анестетиков представлена в табл. 12.

Таблица 12

## Сравнительная характеристика местных анестетиков для регионарной анестезии

Местный анестетик	Эффект к новокаину	Токсичность к новокаину	Длительность анестезии, мин	Максимальная разовая доза, мг	Базовая концентрация местного анестетика, %	Вазодилаторные свойства	Базовая концентрация вазоконстриктора
Новокаин	1	1	30	500	2	4	Эпинефрин 1 : 50 000
Лидокаин	4	2	60	300	2	1	Эпинефрин 1 : 50 000
	–	–	15	–	2	–	Без вазоконстр.
Тримекаин	3	1,5	50	500	2	3	Эпинефрин 1 : 50 000
Мепивакаин	4	2	50	400	2	0,8	Эпинефрин 1 : 200 000
	–	–	30	–	3	–	Без вазоконстр.
Артикаин	5	1,5	30	400	4	1	Эпинефрин 1 : 200 000
Бупивакаин	8	8	до 4 ч	150	0,5	2,5	Эпинефрин 1 : 200 000

**Новокаин (прокаин)** при парентеральном введении хорошо всасывается. В процессе всасывания новокаин быстро гидролизуется холинэстеразой плазмы. Продуктами энзиматического гидролиза являются парааминобензойная кислота и диэтиламинэтанол. С мочой экскретируется 80 % препарата. Новокаин относится к препаратам с очень коротким действием, которое

обусловлено его выраженным вазодилатирующим эффектом. Высокий рК создает условия для его ионизации даже при физиологических значениях рН, что замедляет начало действия новокаина.

*Нежелательные реакции.* Выражаются в его действии на ЦНС и сердечно-сосудистую систему. Часто наблюдаются аллергические реакции.

Вазодилатация, которую вызывает новокаин, требует применения высоких концентраций вазоконстриктора. В то же время его низкая токсичность является преимуществом данного ЛС и определяет его использование в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, когда необходимо обезбоживание большого объема тканей в области операционного вмешательства.

*Лидокаин* обладает более выраженной интенсивностью и продолжительностью действия по сравнению с новокаином. Местный эффект выражается в снижении болевой и других видов чувствительности, вазодилатации и снижении моторной функции. Системный эффект наблюдается при введении больших доз препарата и внутривенной инфузии и состоит из проявлений генерализованной стабилизации мембран (антиаритмическое свойство).

По сравнению с современными МА обладает средней силой действия, быстрым началом и непродолжительным эффектом, средней системной токсичностью, локальным нейротоксическим действием. Препарат реже вызывает аллергические реакции (по некоторым данным — 1,2 %): бронхоспазм, крапивницу, ангионевротический отек, крайне редко — контактный дерматит.

*Фармакокинетика.* Лидокаин довольно быстро всасывается при парентеральном введении, метаболизируется в печени микросомальной оксидазой путем деалкилирования в моноэтилглицин и ксилид. Последний обладает анестезирующим и токсическим свойствами. Приблизительно 75 % его выводится с мочой.

В растворах с концентрацией до 0,5 % лидокаин так же токсичен, как и новокаин. Более концентрированные растворы (2 %) превосходят по токсичности новокаин. Ввиду того, что лидокаин метаболизируется печенью, возможно токсическое действие на печень. В сравнении с новокаином не оказывает токсического действия на дыхательную систему.

Клиническое использование: для подкожной и внутривенной инфильтрации используют 0,25–0,5%-ные растворы лидокаина, в сочетании с вазоконстриктором (эпинефрином). Для проводниковой блокады назначают 2%-ный раствор; 4%-ный раствор лидокаина применяют в офтальмологической практике.

Частота успешности проведения обезбоживания составляет 90–95 % при инфильтрационной анестезии и 70–90 % — при проводниковой. При использовании лидокаина без вазоконстриктора длительность анестезии не превышает 10–15 мин.

**Мепивакаин** имеет низкую рКа, но скорость диффузии меньше, чем у лидокаина. Кроме того, выпускается в меньших концентрациях (2 % и 3 %), что ведет к удлинению времени наступления анестезии. По эффективности сравним с лидокаином, реже вызывает аллергические реакции. Особенностью препарата является его минимальное вазодилатирующее, в некоторых случаях сосудосуживающее действие. Поэтому возможно использование его 3%-ного раствора без вазоконстриктора, что делает его препаратом выбора при тяжелых формах сердечно-сосудистых заболеваний, тиреотоксикозе, сахарном диабете, глаукоме. Длительность анестезии при этом достигает 20–40 мин.

**Артикаин** — один из наиболее высокоэффективных современных амидных МА. Он уникален тем, что содержит тиофеновое кольцо вместо бензольного. Тиофеновое кольцо обеспечивает большую растворимость в липидах, максимальную диффузионную способность в мягких тканях и костях, эффективность. Гидролизуется неспецифическими эстеразами крови. Обладает незначительным вазодилатирующим эффектом, поэтому используется с адреналином в разведениях 1 : 100 000 и 1 : 200 000. Важным его качеством является короткий (около 20 мин) период полувыведения и высокий процент связывания с белками плазмы, что обуславливает его низкую системную токсичность.

**Бупивакаин** — эффективный длительнодействующий (до 4 ч) МА. Бупивакаин более липофилен, чем лидокаин, и поэтому большая часть дозы анестетика может проникнуть в нейроны и медленно диссоциировать из Na<sup>+</sup>-каналов. Недостатком этого ЛС является высокая токсичность и длительная парестезия мягких тканей после проведения стоматологических манипуляций. Используются 0,5%-ные растворы с адреналином в разведении 1 : 200 000 и без вазоконстриктора в большей концентрации (1,5 %) при продолжительных вмешательствах (в основном в хирургической стоматологии), а также при необходимости длительной послеоперационной анальгезии.

**Левобупивакаин** характеризуется медленным началом, длительным действием, высокой мощностью, меньшим сродством к Na<sup>+</sup>-каналам проводящей системы сердца. Нет тахифилаксии, системная токсичность ниже, чем у бупивакина.

**Ропивакаин** быстро связывается с Na<sup>+</sup>-каналами и быстро диссоциирует, период полувыведения в 2 раза короче, чем у бупивакаина, нет тахифилаксии при длительном применении, ниже токсичность по сравнению с бупивакаином.

**Препараты для аппликационной анестезии** применяют при стоматитах, альвеолитах, гингивитах, глосситах. Длительность анестезии при использовании аппликационного обезболивания составляет 10–20 мин. Глубина обезболивания слизистой 3–5 мм. Анестезирующий эффект обычно развивается через 1–2 мин.

Формы применения: водные растворы, растворы на спирте, полиэтиленгликоле и глицерине, мази, гели. Для увеличения активности диффузии может использоваться гиалуронидаза, диметилсульфоксид и другие вещества.

**Для аппликационного обезболивания** используются следующие МА:

1. **Тетракаин** в виде 0,5–4%-ных растворов и мазей. Тетракаин токсичнее новокаина в 10 раз. Детям до 10 лет обезболивание тетракаином не проводят. Для взрослых максимальная разовая доза — 20 мг.

2. **Лидокаин** в виде 5–15%-ных аэрозольных растворов и 2–5%-ных мазей и гелей. Максимальная разовая доза для взрослых — 200 мг.

*Противопоказания и ограничения при использовании местных анестетиков:*

1. Аллергические реакции на местный анестетик. Аллергическая реакция в анамнезе является абсолютным противопоказанием к использованию МА. Чаще всего наблюдаются аллергические реакции к новокаину и другим МА эфирной группы, при такой аллергии допускается использовать МА амидной группы. Однако возможна аллергическая реакция на любой МА, перекрестное реагирование на несколько МА.

2. Недостаточность систем метаболизма и выведения. МА могут оказывать токсическое действие при их передозировке, а также недостаточности систем их метаболизма и выведения. Относительными противопоказаниями к использованию амидных МА являются заболевания печени, эфирных — дефицит псевдохолинэстеразы плазмы, а также (для всех МА) заболевания почек. В указанных случаях следует использовать МА в небольших дозах.

3. Возрастные ограничения. Для детей минимальные токсические дозы всех МА значительно меньше, чем для взрослых. Для этой группы пациентов рекомендовано использовать лекарственные препараты на основе артикаина, мепивакаина или лидокаина в соответствующей дозировке:

– лидокаин и мепивакаин — максимальная доза 1,33 мг/кг массы тела ребенка;

– артикаин — максимальная доза 7 мг /кг массы тела ребенка с 4 лет.

*Составными компонентами современного местноанестезирующего препарата* являются четыре группы веществ: местные анестетики, консерванты, вазоконстрикторы, стабилизаторы. Вазоконстрикторы применяются для снижения системного действия, токсического эффекта, а также увеличения продолжительности и глубины блокады местными анестетиками.

**Эпинефрин** является  $\alpha$ ,  $\beta$ -агонистом. Местные эффекты эпинефрина при регионарной анестезии обусловлены активацией постсинаптических  $\alpha_1$ -адренорецепторов, что вызывает:

– спазм сосудов кожи и слизистых оболочек;

– расширение зрачков (мидриаз) в результате сокращения радиальной мышцы радужки;

– уменьшение внутриглазного давления.

*Противопоказания к использованию эпинефрина* в качестве вазоконстриктора при местной анестезии: артериальная или легочная гипертензия, выраженный атеросклероз, стенокардия, инфаркт миокарда, коронарная недостаточность, метаболический ацидоз, гиповолемия, окклюзивные заболевания сосудов, судорожный синдром, тиреотоксикоз, феохромоцитома, сахарный диабет, закрытоугольная глаукома, беременность, сопутствующая лекарственная терапия некардиоселективными бета-адреноблокаторами, глюкокортикостероидами, трициклическими антидепрессантами, ингибиторами МАО, аминазином (и другими препаратами с  $\alpha$ -адреноблокирующей активностью).

*Мезатон* воздействует лишь на  $\alpha 1$ -адренорецепторы. Противопоказания идентичны противопоказаниям эпинефрина, однако мезатон не может быть назначен детям до 18 лет, но возможно применение у пациентов с легочной гипертензией, судорожным синдромом в анамнезе и сахарным диабетом без нарушений периферического кровообращения. Используется в разведении 1:2500 (0,3–0,5 мл 1 % раствора на 10 мл раствора анестетика).

**Консерванты и стабилизаторы.** В качестве консервантов наиболее часто используются эфиры парагидроксибензойной кислоты (парабены), они обладают антибактериальным и противогрибковым действием. Эти вещества могут являться аллергенами. Перекрестная аллергия наблюдается с новокаином, сульфаниламидами, пероральными антидиабетическими ЛС, фуросемидом и другими производными парааминобензойной кислоты.

Стабилизаторы (дисульфит натрия или калия) используются совместно с катехаламинами-вазоконстрикторами и предохраняют их от окисления. Они могут стать причиной аллергических реакций при повышенной чувствительности к сульфитам. Аллергия к сульфитам наиболее часто встречается у пациентов с бронхиальной астмой (частота — около 5 %).

При выборе местноанестезирующего препарата для использования при лечении **пациентов детского возраста** в стоматологии необходимо учитывать следующие факторы:

- применение вазоконстрикторов противопоказано у детей до 5 лет;
- детям старше 5 лет желательно использовать вазоконстриктор (эпинефрин) в низкой концентрации (1 : 100 000, 1 : 200 000);
- местный анестетик артикаин противопоказан детям до 4 лет;
- следует применять наиболее эффективные и безопасные современные местноанестезирующие препараты на основе *артикаина*, *метивакаина* или *лидокаина* в соответствующей дозировке.

**Общий наркоз в стоматологии** протекает с выключением сознания и полной потерей болевой чувствительности.

Общий наркоз показан:

- пациентом с психическими нарушениями, если с ними невозможно установить продуктивный контакт;
- при проведении объемных хирургических вмешательств, например, из области дентальной имплантации;
- тем, кто испытывает иррациональный страх перед стоматологическим вмешательством, который не удалось устранить после работы с психологом и психотерапевтом;
- при лечении пульпита и периодонтита у детей младшего возраста;
- при непереносимости всех МА.

В детской стоматологии общий наркоз противопоказан:

- 1) при острых заболеваниях верхних дыхательных путей, а также обострении хронических;
- 2) острых заболеваниях печени и почек, или обострении хронических;
- 3) сахарном диабете и заболеваниях сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации;
- 4) рахите;
- 5) повышенной температуре тела;
- 6) полном желудке;
- 7) остром стоматите, гемофилии, затруднении носового дыхания.

Седация в стоматологии занимает среднее положение между местной анестезией и общим наркозом, но в данном случае пациент находится на грани сна, продолжая при этом реагировать на вербальные раздражители. Выход из состояния седации занимает около получаса. Наркоз и седация проводятся врачом-анестезиологом.

## **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА**

Кровь в норме находится в жидком состоянии, которое обеспечивается равновесием свертывающей и противосвертывающей систем крови.

Выделяют две группы ЛС, влияющих на гемостаз:

1. Антитромботические ЛС (понижающие свертываемость крови).
2. Гемостатики (повышающие свертываемость крови).

К антитромботическим ЛС относятся: тромболитики, антикоагулянты, антиагреганты.

### **Тромболитики**

Общий механизм действия доступных в настоящее время тромболитических препаратов заключается в конвертировании неактивного профермента плазминогена в активный фермент плазмин. Процесс растворения тромбов

(фибринолиз) активируется двумя путями. Внешний путь активации является основным и запускается активаторами тканевого типа, выделяемыми из сосудистой стенки, тканей и форменных элементов крови; к ним относятся тканевый активатор плазминогена (ТАП) и активатор урокиназного типа. Их интенсивный выброс происходит при острых закупорках сосудов, под действием травм, физических нагрузок, вазоактивных веществ и т.д. Внутренний путь активации плазминогена запускается активным XII фактором в комплексе с высокомолекулярным кининогеном и калликреином. Тромболитические препараты представлены двумя классами: непрямые активаторы плазминогена — фибриннеспецифические активаторы (стрептокиназа, урокиназа) и прямые (фибринспецифические), которые активируют плазминоген непосредственно, препараты тканевого активатора плазминогена (алтеплаза, тенектеплаза, ретеплаза, проурокиназа рекомбинантная). Разработаны также усовершенствованные активаторы плазминогена III поколения (биосинтетические) и композиции разных активаторов плазминогена с комплементарным механизмом действия, однако широкого применения в клинической практике они пока не нашли.

Тромболитическая терапия применяется при ишемическом инсульте, остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST и ряде других заболеваний, при которых обнаруживаются фибриновые тромбы. В настоящее время установлено, что эффективность тромболизиса зависит от быстроты его проведения по отношению к началу симптомов заболевания. Проведение тромболитической терапии сопряжено с риском развития геморрагических осложнений, наиболее тяжелое из которых — геморрагический инсульт.

Стрептокиназа образует комплекс с плазминогеном, обнажая его активный центр и переводя его в плазмин, обладающий фибринолитическими свойствами. Образование комплексов «стрептокиназа–плазминоген» активирует в равной степени плазминоген, связанный с фибрином (в тромбе), и плазминоген, циркулирующий в крови, что является существенным недостатком препарата. При этом свободный плазмин, образующийся при внутривенном введении стрептокиназы, инактивируется  $\alpha_2$ -антиплазмином, что приводит к снижению фибринолитического потенциала крови. Стрептокиназа, являясь стрептококковым белком с выраженными антигенными свойствами, может провоцировать аллергические реакции (развиваются в 10 % случаев), иногда — анафилактический шок.

Урокиназа непосредственно превращает плазминоген в плазмин независимо от присутствия фибрина. Важным качеством данного препарата является его хорошая биологическая совместимость, так как он не обладает антигенными свойствами и не вызывает аллергические реакции. Основным недостатком фибриннеспецифических активаторов плазминогена (ФНС) (стрептокиназы и урокиназы) являются многочисленные осложнения, наибо-

лее опасные из которых — кровотечения. При введении стрептокиназы возможно усугубление артериальной гипотензии.

Алтеплаза и ее производные приводят к активации плазминогена, связанного только с фибрином. В связи с этим действие алтеплазы, кроме специфичности к тромбу, не приводит к понижению уровня фибриногена, в отличие от стрептокиназы, что теоретически способствует снижению количества геморрагических осложнений. Помимо этого, отсутствие антигенных свойств позволяет использовать эти препараты неоднократно, в том числе после проведенной ранее терапии стрептокиназой. Период полувыведения препарата составляет 4–8 мин.

Тенектеплаза — мутантная форма алтеплазы, наделенная повышенной фибринспецифичностью, увеличенным временем полувыведения (20–24 мин) и устойчивостью к ингибитору активатора плазминогена первого типа (РАI-1) по сравнению с естественным тканевым активатором плазминогена. Полученные свойства тенектеплазы позволяют применять ее в виде однократного внутривенного болюсного введения.

В настоящее время можно констатировать, что пока не существует препарата, который соответствовал бы по профилю безопасности и эффективности «идеальному» тромболитику. Проведение тромболизиса всегда связано с определенными рисками развития не только аллергических реакций, но и массивных кровотечений.

### **Антикоагулянты**

Антикоагулянты — ЛС, препятствующие тромбообразованию за счет воздействия на плазменные факторы свертывания крови. Антикоагулянты в основном тормозят появление нитей фибрина и способствуют прекращению роста уже возникших тромбов, противодействуя влиянию тромбина на фибрин. Они также усиливают воздействие на тромбы эндогенных фибринолитических ферментов. Таким образом, целью антикоагулянтной терапии является профилактика распространения тромба в острую фазу и предупреждение ранних и поздних рецидивов венозного тромбоза в отдаленном периоде.

Антикоагулянты делятся на две группы:

1. Препараты прямого действия:

1) зависимые от антитромбина III:

– селективные ингибиторы Ха и Па факторов: нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярные (НМГ) гепарины (эноксапарин натрия, надропарин кальция, дальтепарин натрия);

– селективные ингибиторы Ха фактора (фондапаринукс натрия);

– гепариноиды (сулодексид);

2) независимые от антитромбина III (прямые ингибиторы тромбина) — бивалирудин;

3) пероральные антикоагулянты:

– прямые ингибиторы IIa фактора (дабигатран этексилат);

– прямые ингибиторы Xa фактора (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан).

2. Препараты непрямого действия:

1) производные кумарина (варфарин, аценокумарол, бисгидроксикумарол и др);

2) производные индандиола (фениндион).

**Нефракционированный гепарин.** НФГ представляет собой смесь полисахаридов с различной длиной цепей и молекулярными массами от 5000 до 30 000 Да. Механизм действия препарата основан на активизации действия антитромбина III — протеолитического фермента, тормозящего превращение фибриногена в фибрин. Изменения антитромбина III приводят к его способности связываться и инактивировать факторы свертывания: фактор IIa (тромбина), фактор IXa (фактор Кристмаса) и фактор Xa (фактор Стюарта–Пауэра). Это препятствует тромбообразованию, но не вызывает растворения уже существующего тромба. Дефицит антитромбина III в плазме или в месте тромбоза может снизить антитромботический эффект гепарина.

НФГ активно связывается с белками плазмы. Период полувыведения гепарина зависит от дозы препарата (при низких дозах этот период меньше, при высоких — больше). Препарат метаболизируется в печени и выводится почками преимущественно в виде неактивных метаболитов, и только при введении высоких доз возможно выведение (до 50 %) в неизменном виде. Не выводится посредством гемодиализа.

При применении НФГ требуется регулярный контроль количества тромбоцитов (из-за опасности развития гепарининдуцированной тромбоцитопении). При острых ситуациях гепарин вводят в лечебных дозах в постоянной внутривенной инфузии с коррекцией дозы по уровню активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). С профилактической целью препарат вводят подкожно. Длительность терапии гепарином зависит от способа введения и показаний. Гепарин плохо проникает через плаценту вследствие большого молекулярного веса. Не выделяется с грудным молоком.

*Показания к применению:*

– профилактика и лечение венозных тромбозов (включая тромбоз поверхностных и глубоких вен нижних конечностей, тромбоз почечных вен) и тромбозов легочной артерии;

– профилактика и лечение тромбозомболических осложнений, ассоциированных с фибрилляцией предсердий; профилактика и лечение периферических артериальных эмболий (в т.ч. ассоциированных с митральными пороками сердца);

– лечение острых и хронических коагулопатий потребления (включая I стадию ДВС-синдрома);

– лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ);

– лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: при тромболитической терапии, при первичной чрескожной коронарной реваскуляризации (баллонная ангиопластика со стентированием или без него) и при высоком риске артериальных или венозных тромбозов и тромбоэмболий;

– профилактика и лечение микротромбообразования и нарушений микроциркуляции, в том числе при гемолитико-уремическом синдроме, гломерулонефритах (включая волчаночный нефрит) и при форсированном диурезе;

– профилактика свертывания крови при гемотрансфузии, в системах экстракорпоральной циркуляции (экстракорпоральное кровообращение при операции на сердце, гемосорбция, цитаферез) и при гемодиализе;

– обработка периферических венозных катетеров.

*Абсолютным противопоказанием* для введения гепарина является продолжающееся кровотечение, причина которого не известна.

**Низкомолекулярные гепарины (НМГ)** были получены путем химической или ферментативной деполимеризации полисахаридных цепей гепарина. Различные НМГ содержат от 25 до 50 % пентасахаридных цепей, состоящих из более чем 18 сахаридов. Они способны инактивировать и тромбин, и Ха-фактор.

*Преимущество НМГ перед НФГ:*

– дозозависимый клиренс и более длительный период полувыведения, что приводит к более предсказуемому антикоагулянтному эффекту при введении препарата 1–2 раза в сут;

– высокая биодоступность (более 90 %) при подкожном введении (биодоступность для НФГ при подкожном введении составляет не выше 20 %);

– низкая связь с белками плазмы, что позволяет сохранить антикоагулянтную активность при введении небольших доз;

– почечный клиренс косвенно пропорционален молекулярной массе, поэтому коррекция дозы чаще всего требуется при хронической болезни почек 4-ой и 5-ой стадий;

– низкая частота развития тромбоцитопении;

– отсутствие необходимости в рутинном лабораторном контроле показателей свертывающей системы.

Препараты НМГ не являются взаимозаменяемыми, так как обладают различными фармакокинетическими параметрами вследствие того, что количество фармакологически активного материала в различных препаратах варьирует из-за особенностей производственного процесса.

Показания для применения НМГ и фондапаринукса натрия представлены в табл. 13.

Таблица 13

**Показания для применения НМГ и фондапаринукса натрия**

<b>Эноксапарин натрия</b>	<b>Дальтепарин натрия</b>	<b>Надропарин кальция*</b>	<b>Фондапаринукс натрия</b>
Профилактика венозных тромбозов у пациентов хирургического профиля	Профилактика венозных тромбозов у пациентов хирургического профиля	Профилактика венозных тромбозов у пациентов хирургического профиля	Профилактика венозных тромбозов у пациентов хирургического профиля
Профилактика венозных тромбозов в ортопедии	Профилактика венозных тромбозов в ортопедии	Профилактика венозных тромбозов в ортопедии	Профилактика венозных тромбозов в ортопедии
Профилактика венозных тромбозов у пациентов хирургического профиля, которым проводятся операции по поводу злокачественного новообразования	Лечение клинических проявлений венозной тромбозов и для профилактики ее рецидива у пациентов при злокачественных заболеваниях	—	—
Профилактика венозных тромбозов у пациентов терапевтического профиля	—	Профилактика венозных тромбозов у пациентов терапевтического профиля	Профилактика венозных тромбозов у пациентов терапевтического профиля
Лечение тромбоза глубоких вен и тромбозов легочной артерии (за исключением тромбозов легочной артерии, для которой может потребоваться лечение тромболитическими препаратами или хирургическое лечение)	Лечение тромбоза глубоких вен у взрослых и детей старше 1 месяца	Лечение тромбоза глубоких вен и тромбозов легочной артерии	Лечение тромбоза глубоких вен и тромбозов легочной артерии

Эноксапарин натрия	Дальтепарин натрия	Надропарин кальция*	Фондапаринукс натрия
Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST	—	Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST	Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST	—	—	Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
Профилактика тромбоза в экстракорпоральном контуре во время гемодиализа	Профилактика тромбоза в экстракорпоральном контуре во время гемодиализа	Профилактика тромбоза в экстракорпоральном контуре во время гемодиализа (при сеансах длительностью не более 4х часов)	—
—	—	—	Лечение острого симптоматического тромбоза поверхностных вен нижних конечностей без сопутствующего тромбоза глубоких вен

\* Показания для надропарина кальция в дозах 9500 МЕ анти-Ха/мл в шприцах 0,3 мл (2850 МЕ анти-Ха), 0,4 мл (3800 МЕ анти-Ха), 0,6 мл (5700 МЕ анти-Ха) и 0,8 мл (7600 МЕ анти-Ха). Надропарин кальция в дозах 1,0 мл (19000 МЕ анти-Ха), 0,6 мл (11400 МЕ анти-Ха) и 0,8 мл (15200 МЕ анти-Ха) показан только для лечения тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии.

НМГ имеют разный физический и химический состав, что приводит к различиям в биологической активности, и проводимые клинические исследования, согласно специфическим показаниям каждого препарата, учитывают оптимальный дозовый режим.

**Прямые ингибиторы IIa фактора (дабигатран этексилат) и прямые ингибиторы Xa фактора (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) — пероральные антикоагулянты прямого действия или не-витамин-K-зависимые антикоагулянты.** К ингибиторам фактора Xa относятся ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, а к ингибиторам тромбина — дабигатран этексилат.

Фактор Ха вызывает превращение протромбина в тромбин, который в свою очередь катализирует трансформацию фибриногена в нерастворимый фибрин, то есть реализует заключительный этап тромбообразования.

Пероральные антикоагулянты прямого действия имеют ряд преимуществ:

- предсказуемость антикоагулянтного эффекта;
- отсутствие необходимости регулярного лабораторного мониторинга;
- отсутствие влияния пищи и взаимодействия с другими ЛС.

Пероральные антикоагулянты прямого действия ингибируют образование или активность тромбина. Ривароксабан, аписксабан быстро всасываются в кишечнике, их максимальная плазменная концентрация достигается в период от 1 до 4 часов. Несмотря на то, что ингибитор фактора II (дабигатран) является пролекарством, тем не менее он так же имеет быстрое начало действия. Все препараты имеют высокий почечный клиренс.

Поэтому снижение ренальной функции напрямую будет связано с изменением плазменной концентрации и развитием побочных эффектов при использовании данной группы препаратов.

Основные свойства пероральных антикоагулянтов прямого действия представлены в табл. 14.

*Таблица 14*

**Основные свойства пероральных антикоагулянтов прямого действия**

<b>Свойство</b>	<b>Дабигатрана этексилат</b>	<b>Аписксабан</b>	<b>Ривароксабан</b>	<b>Эдоксабан</b>
Форма выпуска	Капсулы 75 мг, 110 мг и 150 мг	Таблетки 2,5 мг и 5 мг	Таблетки 2,5 мг, 10 мг, 15 мг и 20 мг	Таблетки 30 мг и 60 мг
Пролекарство	Да	Нет	Нет	Нет
Влияние пищи на биодоступность	Не влияет	Не влияет	Увеличивает биодоступность доз в 15 мг и 20 мг	Прием пищи в различной степени повышает пиковую экспозицию
Пик концентрации в крови после приема внутрь	Через 1–2 ч	Через 3–4 ч	Через 2–4 ч	Через 1–2 ч
Выведение почками	80 %	27 %	35 %	35 %

Свойство	Дабигатрана этексилат	Апиксабан	Ривароксбан	Эдоксабан
Противопоказания	Клиренс креатинина менее 30 мл/мин, печеночная недостаточность; активное кровотечение	Клиренс креатинина менее 15 мл/мин; печеночная недостаточность	Клиренс креатинина менее 15 мл/мин; печеночная недостаточность, связанная с коагулопатией; клинически значимый риск кровотечения	Клиренс креатинина менее 15 мл/мин; печеночная недостаточность, связанная с коагулопатией; клинически значимый риск кровотечения
Взаимодействия	Сильные индукторы и ингибиторы Р-гликопротеина	Сильные индукторы и ингибиторы Р-гликопротеина и СYP3A4	Сильные индукторы и ингибиторы Р-гликопротеина и СYP3A4	Сильные индукторы и ингибиторы Р-гликопротеина

*Показания к применению* пероральных антикоагулянтов прямого действия: раннее лечение стабильных пациентов и длительная вторичная профилактика тромбоза глубоких вен нижних конечностей и/или тромбозомболии легочных артерий, профилактика инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий, а также вторичная профилактика сосудистых осложнений после перенесенного инфаркта миокарда (только низкие дозы ривароксбана в дополнение к антиагрегантам).

К настоящему времени созданы **антидоты** к антикоагулянтам, позволяющие добиться быстрого восстановления нормальных коагулологических показателей плазмы крови:

- 1) специфический для дабигатрана этексилата препарат идаруцизумаб;
- 2) класс-специфический препарат, прекращающий действие ингибиторов Ха-фактора — андексанет альфа;
- 3) универсальный антидот, связывающий НФГ и НМГ, а также ингибиторы Па и Ха факторов, — цирапарантаг;
- 4) протамина сульфат (ПС) — антагонист НФГ и НМГ, образует с гепарином стабильные комплексы, устраняя способность гепарина тормозить свертываемость крови, применяется также для нейтрализации НМГ, однако не способен полностью устранить их антитромбическую активность: 1 мг протамина сульфата нейтрализует 100 ЕД антиПа активности и не более 60 % анти-Ха активности НМГ.

Например, купирование эффекта дабигатрана этексилата проводится с помощью внутривенной инфузии раствора идаруцизумаба в дозе 5 г. Доза является стандартной, не зависит от состояния пациента, дозы и сроков приема дабигатрана. При отсутствии идаруцизумаба и андексанет альфа для купирования эффекта пероральных антикоагулянтов прямого действия показана внутривенная трансфузия свежезамороженной плазмы в дозе 15–20 мл/кг или инфузия коагуляционного фактора (II, VII, IX, X) в комбинации с протромбиновым комплексом в дозе 50 МЕ/кг с возможным дополнением инфузии транексамовой кислоты в дозе 15 мг/кг при наличии у пациента выраженного кровотечения.

Дабигатрана этексилат при пероральном применении минимально связывается белками плазмы, в связи с чем данный лекарственный препарат может удаляться при проведении диализа. Ривароксабан, аписабан и эдоксабан имеют высокое связывание с белками плазмы и не удаляются при проведении диализа.

При отсутствии цирапарантага, купирование эффекта НФГ проводится с использованием раствора протамина сульфата, который вводится в виде медленного внутривенного болюса (в течение 1–3 мин) в дозе 1 мг на 100 МЕ НФГ, введенного за последние 2–3 ч. При неэффективности (продолжающееся кровотечение, обусловленное доказанной передозировкой гепарина) выполняется инфузия раствора протамина сульфата под контролем АЧТВ. При кровотечении, обусловленном НМГ, раствор протамина сульфата вводится внутривенно в дозе 1 мг на 100 анти-Ха НМГ с последующим повторным введением в дозе 0,5 мг на 100 анти-Ха НМГ. Действие протамина сульфата наступает мгновенно. При передозировке может снижаться свертываемость крови, так как ПС проявляет антикоагулянтную активность. Длительность эффекта равна 2 ч.

Дополнительно возможна внутривенная инфузия концентрата протромбинового комплекса или трансфузия свежезамороженной плазмы (СЗП) из расчета 15–20 мл/кг.

Купирование эффекта фондапаринукса, введенного подкожно, проводится с использованием внутривенной инфузии активированного VII фактора свертывания, режим дозирования зависит от тяжести и локализации кровотечения, клинического состояния пациента.

**Антикоагулянт непрямого действия варфарин.** Быстро и почти полностью абсорбируется в желудке и тощей кишке. Очень высокая биодоступность (95 %). На 97–99 % обратимо связывается с альбумином плазмы крови. Метаболизм варфарина происходит в печени путем гидроксирования при участии изоферментов цитохрома P450 (2C9, 2C19, 2C8,3A4, 1A2). Основным катализатором метаболизма для S-энантиомера является фермент CYP2C9, а для R-энантиомера — CYP1A2 и CYP3A4. Действие варфарина

генетически детерминировано. Полиморфизм гена CYP2C19 ассоциирован с различной функциональной активностью фермента. Фармакогеномные алгоритмы дозирования этого препарата обычно включают тестирование на CYP2C9. Выводится из организма с желчью в виде неактивных метаболитов, которые реабсорбируются в ЖКТ и выделяются с мочой. В неактивной форме выводится также с грудным молоком. Период полувыведения составляет 20–60 ч.

Варфарин угнетает фермент витамин-К-оксидоредуктазу, преобразующий витамин К в активную восстановленную форму, необходимую для карбоксилирования ряда факторов свертывания крови, образующихся в печени (II (протромбин), VII, IX, X) и белков C и S (антикоагулянтное действие). Активная форма витамина К участвует в заключительных стадиях синтеза факторов свертывания крови II, VII, IX и X, а также естественных антикоагулянтов протеина C и S. Нарушение активации витамина К сопровождается синтезом PIVKA-протеинов (Proteins Induced in Vitamin K Absence — белков, образующихся при дефиците витамина К), являющихся неактивными факторами свертывания, имеющими сниженное количество  $\gamma$ -карбоксиглутаминовой аминокислоты. Они обладают сниженной способностью к активации в  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых реакциях системы свертывания крови, приводящих к состоянию гипокоагуляции и нарушению образования тромбина.

Начало противосвертывающего действия варфарина наблюдается через 36–72 ч от начала применения препарата с развитием максимального эффекта на 5–7 день от начала применения. После прекращения приема препарата восстановление активности витамин-К-зависимых факторов свертывания крови происходит в течение 4–5 дней.

На выраженность антикоагулянтного эффекта варфарина могут влиять различные факторы, в том числе генетические, диетические, а также взаимодействие с другими препаратами. В качестве главного лабораторного показателя в оценке антикоагулянтного эффекта варфарина используется международное нормализованное отношение (МНО). На основе текущего значения МНО имеется возможность индивидуализировать дозу, в том числе при изменении состояния пациента или фармакотерапии.

*Лекарственные взаимодействия* с варфарином бывают двух типов: фармакодинамические и фармакокинетические. Последние могут проявляться снижением его метаболизма путем ингибирования участвующих в этом процессе изоферментов цитохрома P450, а также вытеснением антикоагулянта из связи с белками в плазме крови.

Лекарственные препараты, которые потенцируют действие варфарина: амиодарон, азоловые противогрибковые препараты, метронидазол, тамоксифен и др.

Лекарственные препараты, которые ингибируют эффект варфарина: барбитураты, карбамазепин, оральные контрацептивы и др.

*Показания к применению* варфарина включает в себя лечение и профилактику тромбозов и эмболии кровеносных сосудов, в том числе:

1. Острый и рецидивирующий венозный тромбоз, эмболию легочной артерии.
2. Преходящие ишемические атаки и инсульты.
3. Вторичную профилактику инфаркта миокарда и профилактику тромбозомболических осложнений после инфаркта миокарда.
4. Профилактику тромбозомболических осложнений у пациентов:
  - с фибрилляцией предсердий;
  - поражениями сердечных клапанов;
  - протезированными клапанами сердца;
5. Профилактику послеоперационных тромбозов.

*Противопоказания к применению* варфарина: установленная или подозреваемая повышенная чувствительность к компонентам препарата, острое кровотечение, беременность, I триместр и последние 4 нед. (варфарин — потенциальный тератоген, должен применяться лишь при абсолютных показаниях), тяжелые заболевания печени или почек, острый синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, дефицит белков C и S (риск некроза кожи в начале терапии), тромбоцитопения, высокий риск развития кровотечений, включая геморрагические расстройства, варикозное расширение вен пищевода, аневризма артерий, люмбальная пункция, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, бактериальный эндокардит, геморрагический инсульт, внутримозговое кровоизлияние, злокачественная артериальная гипертензия.

При необходимости устранения эффекта варфарина используют несколько методов в зависимости от наличия или отсутствия кровотечения, его тяжести и степени риска тромбоза при полной или частичной отмене варфарина. При высокой степени риска развития кровотечения или наличии незначительно выраженного геморрагического синдрома рекомендуется отмена варфарина с назначением витамина К1 (фитоменадиона) — жирорастворимой формы витамина К. Синтетический водорастворимый витамин К3 (менадион) не рекомендуют использовать в связи с его неэффективностью в данной ситуации. Для частичного устранения эффекта варфарина (достижения терапевтического уровня МНО) можно использовать витамин К1 путем внутривенного, подкожного введения или приема per os. При внутривенном введении витамина К1 эффект развивается через 6–12 ч, однако возможны анафилактические реакции, особенно при высокой скорости инфузии. Прием препарата per os позволяет снизить МНО до терапевтического уровня только через 24 ч. Этот метод можно использовать в амбулаторной практике. Большие кровотечения, угрожаю-

щие жизни пациента, требуют экстренного восполнения дефицита факторов свертывания, поэтому применяют концентрат протромбинового комплекса и свежезамороженной плазмы для быстрого устранения эффекта антагониста витамина К при кровотечении или необходимости выполнения экстренного хирургического вмешательства. Во всех случаях эта терапия должна сопровождаться введением препарата витамина К1.

Наиболее сложным в стоматологической практике является оказание хирургической помощи при воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области (периоститы, абсцессы, флегмоны и гнойные сиалоадениты), а также при повреждениях сосудов в этой зоне. Применительно к таким случаям разработан алгоритм оказания помощи пациентам, получающим пероральные антикоагулянты (прямого или непрямого действия), который заключается во временном переходе с пероральной антикоагулянтной терапии на парентеральные гепарины с целью поддержания необходимой тромбопрофилактики и одновременно снижения риска кровотечений. Эта методология получила название мост-терапии. Решение вопроса о целесообразности мост-терапии принимается в каждом отдельном случае коллегиально (челюстно-лицевым хирургом или хирургом-стоматологом и кардиологом) в зависимости от уровня риска венозного тромбоза (высокий, умеренный).

Мост-терапия выполняется по сложной схеме, предполагающей поэтапную отмену и возобновление приема пероральных антикоагулянтов. На время прекращения получения пероральных антикоагулянтов могут использоваться как НФГ, так и НМГ, однако схемы использования этих препаратов отличаются. Применение мост-терапии в челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологической практике приводит к минимизации геморрагических и тромбоэмболических осложнений, улучшая прогноз исхода заболевания.

### **Антиагреганты**

Антиагреганты — это лекарственные препараты, препятствующие тромбообразованию за счет уменьшения функциональной активности тромбоцитов и эритроцитов, снижающие их способность к склеиванию и прилипанию к эндотелию сосудов. Антиагреганты облегчают деформирование эритроцитов при прохождении через капилляры, улучшают текучесть крови. Назначение антиагрегантов при отсутствии противопоказаний является обязательным звеном терапии пациентов с разными клиническими проявлениями атеротромбоза и прежде всего при ИБС и атеросклеротическом стенозе коронарных артерий.

Выделяют следующие группы антиагрегатов:

1. Ингибиторы циклооксигеназы (ацетилсалициловая кислота).

2. Блокаторы рецепторов аденозиндифосфата (АДФ) — пуриновых или P2Y<sub>12</sub> рецепторов:

- а) тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрел, прасугрел);
- б) производные других соединений (тикагрелор, кангрелор).

3. Антагонисты гликопротеинов Пв–IIIа для внутривенного применения (абциксимаб, тирофибан, эптифибатид).

4. Ингибиторы фосфодиэстеразы (дипиридамо́л, пентоксифиллин, цилостазол и трифлузал).

5. Блокаторы рецепторов, активируемых протеазами (ворапаксар, атопаксар).

**Ацетилсалициловая кислота** (АСК) блокирует активацию тромбоцитов за счет ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ), предотвращая образование тромбоксана А<sub>2</sub>. Поскольку тромбоциты — это безъядерные клетки, они лишены способности синтезировать белки. Необратимое ингибирование ЦОГ-1, невозможность ее ресинтеза из-за отсутствия ядра, а также ежедневное обновление пула тромбоцитов лишь на 10 % приводят к тому, что блокада синтеза тромбоксана во время терапии АСК сохраняется на протяжении периода жизни тромбоцитов. Антиагрегантный эффект АСК достигается при применении препарата в дозах от 75 до 325 мг. Повреждающее действие АСК на ЖКТ возрастает по мере увеличения дозы. Оптимальное соотношение пользы и риска достигается при применении АСК в диапазоне доз от 75 до 150 мг/сут, при использовании в составе двойной антитромбоцитарной терапии доза составляет 75–100 мг. Препарат рекомендуется всем больным с установленным диагнозом ИБС (ишемическая болезнь сердца) без каких-либо ограничений длительности применения.

В последние годы активно обсуждается проблема резистентности к терапии АСК (неспособность препарата в должной мере подавлять функцию тромбоцитов). Среди возможных причин этого феномена выделяют следующие: фармакодинамические взаимодействия АСК с НПВП, наличие нетромбоцитарных источников синтеза тромбоксанов А<sub>2</sub>, экспрессию ЦОГ-2 во вновь образующихся тромбоцитах, гидролиз АСК эстеразами слизистой оболочки ЖКТ, повышенный синтез тромбоксана А<sub>2</sub>, гиперлипидемию, генетические особенности.

**Группа блокаторов рецепторов АДФ** – P2Y<sub>12</sub> представлена двумя группами: тиенопиридины и производные других соединений. Данные препараты ингибируют агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ, вызывая изменения в АДФ-рецепторе тромбоцитов, который получил название P2Y<sub>12</sub>. Существуют значительные отличия между перечисленными выше препаратами: так, к необратимым ингибиторам P2Y<sub>12</sub>-рецепторов относятся тиенопиридины (все пролекарства – тиклопидин, клопидогрел и прасугрел),

а к обратимым — активные лекарства: триазолопиридин (тикагрелор) и аналог нуклеозидтрифосфата (кангрелор).

Клопидогрел является пролекарством и имеет сложный метаболизм. Абсорбция клопидогрела в кишечнике контролируется особым белком (Р-гликопротеином), кодируемым геном ABCB1, в этой связи только около 15 % из абсорбируемого клопидогрела в печени превращается в активный метаболит. Процесс является двухступенчатым (окисление и гидролиз), зависящим от нескольких изоферментов системы цитохрома P450, наиболее важными из которых являются CYP2C19 и CYP3A4. При назначении клопидогрела в дозе 75 мг, максимальный антиагрегантный эффект наступает на 4–5 сут регулярного приема. На выраженность антитромботического эффекта клопидогрела может оказывать влияние функциональное состояние цитохрома 2C19, активность которого, в свою очередь, может угнетаться рядом препаратов.

Прасугрел имеет минимальные колебания в выраженности антиагрегантного эффекта, поскольку он активируется преимущественно эстеразами кишечника и имеет небольшой процент метаболизма цитохромами печени, благодаря чему снижается зависимость перехода его в активную форму от функционального состояния последних, равно как и уменьшается число потенциальных межлекарственных взаимодействий.

Тикагрелор не имеет значимых колебаний антитромботического эффекта, поскольку он изначально является активным веществом и не нуждается в дополнительной трансформации ферментными системами организма человека. Данный препарат по механизму действия обратимо связывается с рецепторами тромбоцитов.  $T_{1/2}$  составляет около 12 ч, в связи с чем препарат назначается дважды в сутки. Тикагрелор характеризуется более быстрым началом терапевтического действия и обеспечивает более выраженное и стойкое ингибирование активации тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом. В то же время восстановление функции тромбоцитов после отмены тикагрелора происходит быстрее по сравнению с клопидогрелом.

Наиболее частые *нежелательные реакции*, характерные для всех антиагрегантов: геморрагические реакции, нарушения со стороны ЖКТ, аллергические реакции, гематотоксическое действие и др.

Сравнительная характеристика клопидогрела и тикагрелора представлена в табл. 15.

Для купирования эффекта клопидогрела, тиклопидина, тикагрелора и ингибиторов гликопротеиновых рецепторов P<sub>2</sub>/Y<sub>12</sub>a (абциксимаб) используется внутривенная трансфузия тромбоцитарного концентрата (1 доза на 7 кг массы тела) или инфузия активированного VII фактора свертывания при наличии у пациента выраженного кровотечения. Тромбоцитарный концентрат вводится не ранее, чем через 2 ч после приема последней дозы АСК и в срок 12–24 ч после последней дозы клопидогрела.

## Сравнительная характеристика клопидогрела и тикагрелора

Показатель	Клопидогрел	Тикагрелор
Форма выпуска	Таблетки 75 мг	Таблетки 60 мг, 90 мг
Кратность применения	1 раз в сутки	2 раза в сутки
Начало эффекта	2–4 ч	30 мин
Продолжительность действия	3–10 дней	3–4 дня
Отмена перед большим хирургическим вмешательством	7 дней	5 дней

## ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Гемостатические средства — это ЛС, способствующие остановке кровотечений. К гемостатическим средствам относятся:

1. *Гемостатические средства местного действия*: раствор для местного применения железа хлорид + алюминия хлорид (алюстат, алюфер, гамстат), губка гемостатическая, губка гемостатическая коллагеновая, губка фибриновая изогенная, желатин, салфетки стерильные с аминокaproновой кислотой 27 % (поликапран), пленка фибриновая изогенная, тампон биологический антисептический, фибриноген (тахокомб в комбинации, фибрино-стат М), тромбин.

2. *Препараты, применяемые при недостатке плазменных факторов свертывания (антигемофильные)*: свежзамороженная плазма крови, криопреципитат сухой, комплекс коагуляционных факторов плазмы крови II, VII, IX, X, комплекс фактора Виллибранда и фактора свертывания плазмы крови VIII, симоктоког альфа, коагуляционный фактор свертывания IX, рекомбинантный фактор свертывания крови VIIa, эптакког альфа активированный, концентрат фактора свертывания VIII.

3. *Непрямые гемостатики*:

- препараты витамина К (менадион, фитоменадион);
- стимулятор выработки VIII фактора свертывания крови, фактора Виллебранда (десмопрессин, терлипрессин);
- стимулятор образования тромбоцитов (эльтромбопаг).

4. *Ингибиторы фибринолиза*:

- тормозящие активность протеаз плазмы (апротинин, овомин);
- тормозящие переход плазминогена в плазмин (аминокaproновая кислота, транексамовая кислота, парааминометилбензойная кислота).

5. Антагонисты гепарина (протамина сульфат и цирапарантаг).

6. Стимуляторы адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов (этамзилат).

Требования к кровоостанавливающим препаратам в стоматологии:

- быстрого действия в очаге поражения (в течение 2–3 минут);
- стерильность;
- высокая адгезивность;
- предотвращение повторных кровотечений;
- отсутствие в составе раздражающих веществ, которые каким-либо образом могли бы воздействовать на окружающие ткани;
- недопущение гемостаза в общем кровотоке;
- удобство в применении.

Местные гемостатики используются для остановки капиллярных и паренхиматозных кровотечений преимущественно в неотложной хирургии и стоматологии. Данная группа включает в себя широкий спектр препаратов с различным механизмом действия:

1. *Желатиновые губки, пенки и пластинки.* Структура у них пористая, но однородная. Производятся из желатиновой пены, которую предварительно очищают и высушивают. Оказывают локальный гемостатический эффект за счет активации тромбоцитов, которые попадают в поры губки, формируют тромбоцитарный агрегат на ее поверхности и образуют фибриновый сгусток. Желатиновые губки хорошо воздействуют на очаг поражения при капиллярных, венозных или паренхиматозных кровотечениях. Для полной биодеструкции губок нужно 3 — 5 недель.

2. *Коллагеновые гемостатики: пленки и пластины.* Остановка кровотечений происходит за счет агрегации тромбоцитов на пластине, состоящей из разветвленной сети коллагеновых волокон. Так же, как и желатиновые губки, коллагеновые гемостатики оказывают воздействие после достижения гемостаза, если их оставить на ране. Постепенно губка и лекарственные вещества, которыми она пропитана, лизируются в организме и стимулируют репаративные процессы в организме.

3. *Препараты целлюлозы.* Представляют собой своеобразные порошки, в которые добавлены окисленная целлюлоза, вода и полиглюкин. Особенностью препаратов целлюлозы является то, что они готовятся непосредственно перед применением. Это отличный гемостатический пломбирочный материал для проблемных участков и каналов зубов.

4. *Комбинированные средства.* В состав входят коллагеновая пластина с нанесенным на нее верхним слоем фибриногена, тромбина и апротинина. При взаимодействии с раной тромбин способствует преобразованию фибриногена в фибрин. Таким образом тормозится фибринолиз, и постепенно кровь перестает течь из раны.

5. *Тромбин.* Является естественным компонентом свертывающей системы крови. Раствор тромбина используют только местно при капиллярных или паренхиматозных кровотечениях в стоматологической практике. Попадание

тромбина в крупные кровеносные сосуды может вызвать распространенный тромбоз.

6. *Концентрат протромбинового комплекса (КПК)*. Лекарственный препарат, содержащий факторы II, VII, IX, X, а также следовые концентрации антитромбина III, гепарина, протеинов С и S. Основным показанием к применению КПК служит коррекция приобретенного дефицита витамин-К1-зависимых факторов в экстренных ситуациях (кровотечение, экстренная операция). Помимо этого, КПК широко используется как средство для лечения и профилактики кровотечений у пациентов с врожденным дефицитом одного из К1 зависимых факторов свертывания.

7. *Этамзилат*. Синтетический препарат, повышающий адгезивность тромбоцитов и резистентность капилляров. Он обладает антигиалуронидазной активностью, что способствует стабилизации основного вещества капиллярной стенки. Гемостатический эффект этамзилата также частично связан с активированием тромбопластинообразования. При этом протромбиновое время не изменяется, и тромбообразование не провоцируется. Этамзилат используют при капиллярных кровотечениях разного генеза, не подлежащих хирургическому лечению. При передозировке антикоагулянтов, а также при массивных гиперфибринолитических кровотечениях этамзилат неэффективен.

8. *Аминокапроновая кислота*. Синтетическое производное лизина. Присоединяясь к лизин-связывающему участку плазминогена, аминокапроновая кислота обратимо блокирует процесс фибринолиза, снижает активность стрептокиназы, урокиназы, тканевых киназ, калликреина, трипсина и гиалуронидазы. Аналогичным фармакологическим эффектом обладает производное аминокапроновой кислоты — аминотилбензойная кислота, отличающаяся улучшенной фармакокинетикой. Аминокапроновая кислота снижает активность тромболитических препаратов и может быть использована для нейтрализации их эффекта.

9. *Транексамовая кислота*. Обратимо блокирует эффект плазминогена, адгезию лейкоцитов и тромбоцитов на поверхность тромба за счет конкурентного ингибирования активатора плазминогена. Оказывает противоаллергическое и противовоспалительное действие посредством подавления образования кининов и других активных пептидов, участвующих в аллергических и воспалительных реакциях. По мощности антифибринолитического действия транексамовая кислота значительно превосходит аминокапроновую кислоту. Активность препарата в плазме сохраняется на протяжении 7–8 ч, в тканях — до 17 ч. Помимо антифибринолитического действия, транексамовая кислота нормализует функцию тромбоцитов и проницаемость капилляров.

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОЛОСТИ РТА

Различные ЛС, которые пациенты принимают для профилактики или контроля заболевания, могут оказывать отрицательное воздействие на ткани полости рта. Гипосаливация или сухость во рту, безусловно, являются наиболее распространенными нежелательными реакциями ЛС, особенно после приема антихолинергических, антигипертензивных и ЛС, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. К поражению твердых тканей полости рта может приводить назначение бисфосфонатов. Существуют некоторые неспецифические нежелательные реакции, связанные с приемом лекарств, такие как нарушения вкуса и неприятный запах изо рта, возникающие из-за гипофункции слюны. Антигипертензивные препараты и ЛС, используемые для лечения метаболических заболеваний, таких как заболевания щитовидной железы или сахарный диабет, могут вызывать изменения вкусового восприятия. Более того, любые изменения в секреции или составе слюны могут привести к дисбалансу микрофлоры, что, в свою очередь, приводит к инфекционным заболеваниям. Антибиотики, НПВП и иммунодепрессанты чаще всего вызывают инфекции в полости рта. Основным механизмом развития поражения слизистой оболочки полости рта на фоне применения ЛС является гиперчувствительность или аутоиммунные механизмы.

Нежелательные реакции, которые могут иметь проявления в полости рта, можно разделить на 4 основные группы:

1. Поражение слюнных желез и изменение количества и качества слюны: ксеростомия, галиализм, увеличение слюнных желез, боль в слюнных железах, изменение цвета слюны.

2. Поражение мягких тканей (слизистых оболочек): лихеноидная реакция, мультиформная эритема, пемфигоид, красная волчанка, фиксированная лекарственная сыпь, ангионевротический отек, пигментация слизистой оболочки, лекарственное увеличение десен.

3. Поражение твердых тканей: лекарственный остеонекроз челюсти, кариес зубов, сухая лунка, изменение цвета зубов.

4. Неспецифические состояния: нарушения вкуса, галитоз (неприятный запах), невралгии, нарушение движения, инфекция.

**Поражение слюнных желез и изменение количества и качества слюны:**

1. **Ксеростомия** — наиболее распространенная неблагоприятная лекарственная реакция, поражающая полость рта. Ксеростомия также является наиболее распространенной нежелательной реакцией радиотерапии слюнных желез, химиотерапии, реакции «трансплантат против хозяина» и некоторых заболеваний, таких как синдром Шегрена, сахарный диабет и СПИД. Курение, употребление алкоголя и кофеина снижает скорость слюноотделения.

Существуют различные механизмы для лекарственной ксеростомии. Некоторые препараты, такие как цитотоксические агенты, вызывают сухость во рту путем прямого повреждения слюнных желез, диуретики — путем выведения жидкостей из организма и обезвоживания. Но эта нежелательная реакция большинства ЛС обусловлена их антихолинергическим или симпатомиметическим действием. Некоторые препараты могут уменьшать слюноотделение, вызывая вазоконстрикцию в слюнных железах. Широкий спектр препаратов может вызывать ксеростомию, но наиболее важными из них являются антихолинергические препараты, антидепрессанты, антигистаминные препараты, антигипертензивные средства, противопаркинсонические препараты, противомигренозные средства, противоопухолевые препараты, антипсихотические, противосудорожные, цитотоксические средства, диуретики, миорелаксанты, седативные и анксиолитики, средства, снижающие аппетит, НПВП, системные ретиноиды, антиретровирусные препараты и др.

Осложнения ксеростомии включают изменения вкуса, дисфагию, нарушение речи, кариес зубов, восприимчивость к инфекциям (например, кандидозу и сиалоадениту). Лекарственно-индуцированная ксеростомия является обратимым явлением, и прекращение приема лекарств может привести к нормализации функции слюнных желез. Для лечения этого осложнения используется пилокарпин, цевимелин, бетанехол и заменитель слюны.

**2. Птиализм**, или слюноотечение, — редкое состояние, которое увеличивает количество или скорость слюноотделения и может возникнуть во время менструации, в начале беременности, при прорезывании зубов, воспалении, ГЭРБ, отравлении тяжелыми металлами (такими как таллий, свинец, мышьяк, ртуть) и неврологических заболеваниях (синдром Дауна, болезнь Паркинсона, аутизм, детский церебральный паралич). Птиализм может быть результатом местного раздражения, например, плохо подогнанного зубного протеза. Наиболее важными препаратами, которые могут вызывать гиперсаливацию, являются парасимпатомиметические препараты, такие как физостигмин, неостигмин, ривастигмин, холинергические препараты (бетанехол, пилокарпин, цевимелин), литий, клозапин, алпразолам, дигоксин и галоперидол. Мефенамовая кислота, теofilлин, каптоприл, нифидипин и некоторые антибиотики, такие как гентамицин, тобрамицин, имипенем и канамицин, также могут увеличивать слюноотделение. Лечение лекарственного слюноотечения часто является симптоматическим. В некоторых случаях, назначаются антихолинергические препараты, например, бензтропин, гликопирролат и скополамин. Скополаминовые пластыри для трансдермального применения или препараты, повышающие адренергический тонус (например, пластыри с клонидином), могут быть использованы в качестве альтернативы.

**3. Увеличение слюнных желез.** Наиболее распространенными ЛС, которые могут приводить к увеличению околоушных желез, являются препа-

раты, содержащие йод (контрастные вещества), радиоактивный йод (важное терапевтическое средство, используемое для лечения рака щитовидной железы). Другие известные ЛС, вызывающие увеличение слюнных желез, включают инсулин, метилдопу, фенилбутазон, оксифенбутазон, хлорид калия, варфарин, напроксен, гуанидин, нитрофурантоин, клонидин, тербинафин, хлоргексидин и доксициклин, эналаприл. Диазепам может вызывать двустороннее увеличение слюнных желез, связанное со слюнотечением. Слюнные железы нормализуются после прекращения приема препаратов с ГК терапией или без нее.

### **Поражение мягких тканей (слизистых оболочек):**

1. **Лихеноидная реакция.** Многие системные препараты могут вызывать лихеноидные реакции, хотя патогенез до сих пор неясен. Этиология лихеноидных реакций указывает на контакт со специфическими агентами, такими как ЛС и металлические реставрационные материалы. Лекарственная лихеноидная реакция похожа на плоский лишай клинически и гистопатологически, за исключением того, что ЛР преимущественно односторонняя и имеет язвенный характер реакции. Заживление ЛР через несколько недель после прекращения приема препарата является наиболее важным средством для правильной диагностики.

Временной интервал между началом приема ЛС и началом лихеноидного поражения варьируется от недель до месяцев, в среднем от 2 до 3 мес. Лекарства, которые обычно вызывают лекарственную лихеноидную реакцию, включают НПВП, гипертензивные (особенно бета-блокаторы, иАПФ и антиретровирусные препараты). Пенициллины, тетрациклин, противодиабетические средства (толбутамид, глипизид), сульфаниламиды, ингибиторы протеазы ВИЧ, противомаларийные средства, ртуть, фенотиазин, противолептические средства (фенитоин, карбамазепин), пеницилламин, кетоконазол, циклоспорин, преднизолон, индометацин, пиридоксин, барбитураты, гиполипидемические препараты (симвастатин, клофибрат), ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб) могут вызывать эти поражения в полости рта. Биологические препараты, назначаемые в онкологии, такие как обинутузумаб (моноклональное антитело к CD20) и инфликсимаб (ингибиторы ФНО- $\alpha$ ) для лечения ревматоидного артрита, могут вызывать лекарственную лихеноидную реакцию.

2. **Многоформная эритема.** Это гиперчувствительная реакция, которая может поражать как кожу, так и слизистые оболочки. Она может проявляться в виде папулы, макулы, везикулы, эрозии или язвы. Поражения появляются на любом участке слизистой оболочки полости рта с небольшой тенденцией к деснам, но обширное поражение губ с язвой и коркой может быть преобладающим. Наиболее распространенной причиной многоформной эритемы является инфекция, особенно вирус простого герпеса, и реже — микоплазм

менная пневмония. В ряде случаев такие препараты, как НПВП и противолептические средства, вызывают эту реакцию. Сульфаниламиды, барбитураты, антибиотики (тетрацилин, пенициллин, цефалоспорин, клиндамицин и рифампицин), эстроген, прогестерон, ингибиторы протеазы и гомеопатические лекарства могут вызывать многоформную эритему, так же как инфликсимаб и адалимумаб.

3. **Пемфигус.** Пемфигус — это группа опасных для жизни аутоиммунных заболеваний, которые поражают кожу и слизистые оболочки. Чаще всего поражается полость рта (первый симптом заболевания — в виде булл, которые быстро разрушаются и оставляют неровные неглубокие язвы). Некоторые препараты могут вызывать поражения полости рта, подобные пузырчатке клинически, гистопатологически. Эти препараты вырабатывают антитела, приводящие к акантолизу, и проявляют симптомы, сходные с патогенезом пузырчатки обыкновенной. Препараты, способные вызывать пузырчатку, делятся на 2 группы: тиоловые агенты (содержащие сульфгидрильную группу: каптоприл, эналаприл) и нетиоловые агенты, которые часто имеют активные амидные группы. НПВП (диклофенак, ибупрофен и пироксикам), рифампицин, фенобарбитал, фенилбутазон, пропранолол и героин также могут вызывать поражения, подобные пузырчатке.

4. **Пемфигоид.** Лекарственный пемфигоид часто поражает слизистую оболочку полости рта и может также проявляться в виде кожных поражений. Пациенты, страдающие лекарственным пемфигоидом моложе, чем пациенты с аутоиммунным пемфигоидом. Лекарства, содержащие тиоловые и сульфонамидные компоненты чаще всего вызывают пемфигоид. Антиаритмические, гипотензивные (блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, бета-блокаторы), диуретики (фуросемид, спиронолактон), антибиотики (пенициллин, цефалексин, ципрофлоксацин), противоревматические средства (D-пеницилламин), анти-ФНО-а (адалимумаб, этанерцепт), антипсихотические средства и НПВП могут вызывать пемфигоидную реакцию.

5. **Красная волчанка.** Поражения полости рта при красной волчанке (КВ) могут быть похожи на красный плоский лишай с нерегулярными областями эритемы или язвами, ограниченными радиальными кератотическими полосами. Эти поражения обычно затрагивают небо, щеки, десны или альвеолярную слизистую оболочку. Учитывая, что поражение неба встречается редко при красном плоском лишае, необходимо дифференцировать его от лекарственной КВ. Лекарственная КВ — это вариант КВ, симптомы которой купируются в течение нескольких дней или месяцев после отмены препарата. В настоящее время известно до 70 видов препаратов, которые могут вызывать КВ. Наиболее важными препаратами, вызывающими системную красную волчанку, являются гидралазин и прокаинамид. К другим препаратам относятся все группы противолептических средств, бета-блокаторы, сульфа-

ниламидами, изониазид, хлорпромазин, метилдопа, пеницилламин, хинидин и ингибиторы ФНО.

**6. Фиксированная лекарственная сыпь.** Единственной причиной фиксированной лекарственной сыпи являются ЛС. Клинически она проявляется как неспецифическая диффузная эритема с везикулами и язвами. Симптомы варьируются от покалывания и жжения до сильной боли в слизистой оболочке полости рта. Чаще всего поражается слизистая оболочка губ. Она рецидивирует на том же месте после приема ЛС. Фиксированная лекарственная сыпь является формой замедленной гиперчувствительности, опосредованной Т-клетками CD8. Напроксен, ко-тримоксазол, барбитураты, индометацин, оксифенбутазон, салицилаты, сульфаниламиды, тетрациклин, ибупрофен, кларитромицин, габапентин могут вызывать фиксированную лекарственную сыпь.

**7. Пигментация слизистой оболочки.** Приобретенные меланоцитарные пигментации, вызванные ЛС, могут быть локализованными, диффузными или многоочаговыми на слизистой оболочке полости рта, часто видны на небе. Поражения плоские, без каких-либо отеков и узелков. В большинстве случаев изменение цвета исчезает через несколько месяцев после отмены препарата; однако пигментация, связанная с гормональными препаратами, может быть постоянной. Точный механизм неизвестен, но препараты или метаболиты могут вызывать меланогенез. Временное изменение цвета (от желтого до коричневого) обычно появляется на спинке языка и слизистой оболочке полости рта из-за употребления некоторых продуктов питания и напитков (чай, кофе) или специфических привычек (курение), некоторых лекарств (железо, висмут, хлоргексидин и антибиотики) и психотропных средств, вызывающих ксеростомию. Наиболее важными препаратами, вызывающими меланоз, являются: противомаларийные препараты (хлорохин, гидроксихлорохин и др.), оральные контрацептивы (стимулируют активность меланоцитов), хлорпромазин, цитотоксические препараты, такие как циклофосфамид и бусульфан. Препараты тяжелых металлов (серебро, ртуть, висмут и золото), могут вызывать пигментацию десен. Противомаларийные препараты приводят к серо-коричневому, черному или желтоватому изменению цвета на небе. Некоторые ЛС воздействуют на определенные участки. Например, зидовудин влияет на язык, оральные контрацептивы затрагивают верхнюю челюсть, десну нижней челюсти, а химиотерапевтические агенты (циклофосфамид, доксорубин, доцетаксел) влияют на спинку языка и слизистую оболочку щек.

**8. Увеличение десны, вызванное лекарственными средствами.** Увеличение десны представляет собой чрезмерный рост соединительной и эпителиальной тканей, который развивается между 1 и 3 мес. после лечения некоторыми специфическими лекарствами. Обычно оно поражает межзубные сосочки и может покрывать часть или весь зуб. Обычно оно генерализи-

зованное, затрагивает передние зубы, безболезненно. Наиболее распространенными препаратами, вызывающими увеличение десен, являются БКК (дилтиазем, нифедипин, амлодипин, фелодипин, нисолдипин, верапамил), противосудорожные препараты (фенитоин, вальпроат натрия, фенобарбитал, вигабатрин, примидон, этосуксимид) и иммунодепрессанты (такролимус, сиролимус, циклоспорин), оральные контрацептивы. Эти группы имеют схожий механизм действия на внутриклеточном уровне.

#### ***Поражение твердых тканей:***

1. ***Лекарственный остеонекроз челюсти.*** Остеонекроз является результатом временной или постоянной потери кровоснабжения кости. Это серьезное осложнение от приема бисфосфонатов, антирезорбтивных (деносу-маб), антиангиогенных (бевацизумаб, рамуцирумаб, акситиниб, регорафениб и др.) и иммуномодулирующих препаратов.

Бисфосфонаты — это неметаболизируемые аналоги пирофосфата, которые находятся в костях и предотвращают или уменьшают скелетные осложнения; снижают скорость обновления кости, ингибируя активность остеокластов. Они используются при остеопорозе, метастатическом заболевании костей, гиперкальциемии из-за злокачественных новообразований и поражениях костей (таких как множественная миелома, остеопения, несовершенный остеогенез и болезнь Педжета). Риск остеонекроза челюсти, вызванный приемом лекарств, выше у пациентов, имеющих онкологические заболевания при внутривенном введении бисфосфонатов. Длительный пероральный прием бисфосфонатов (более 4 лет) у пациентов с остеопорозом также предрасполагает к развитию остеонекроза челюсти.

2. ***Кариес зубов.*** Плохая гигиена полости рта, пищевые привычки и сухость во рту являются факторами риска развития кариеса зубов. Сиропы, содержащие сахарозу, которые используются для детей, снижают pH и приводят к кариесу зубов. Противогрибковые (таблетки нистатина для приема внутрь) и антибактериальные средства содержат сахарозу и увеличивают риск кариеса зубов. Кроме того, противолептические средства, психотропные вещества, такие как героин, кокаин, метамфетамин и каннабис, также могут вызывать кариес зубов.

3. ***Сухая лунка*** или альвеолярный остит — болезненное состояние, которое развивается через 1–3 дня после удаления зуба и является одним из распространенных осложнений после удаления третьих моляров. Это происходит из-за удаления сгустка в лунке. Оральные контрацептивы могут увеличивать частоту возникновения сухой лунки. Это может быть связано с фибринолитическим эффектом оральных контрацептивов, который препятствует коагуляции. Вазоконстриктор в местных анестетиках может способствовать образованию сухой лунки. Травма, курение, радиотерапия также увеличивают риск возникновения сухой лунки.

4. **Изменение цвета зубов.** Изменение цвета зубов классифицируется на внешнее и внутреннее. Внешние — это пятна на внешней поверхности зуба, которые можно удалить полировкой. Плохая гигиена полости рта, ополаскиватели для полости рта, такие как хлоргексидин, чрезмерное употребление чая, кофе, табака и курение могут вызвать внешнее изменение цвета зубов. Системные заболевания (порфирия (красный), желтуха (коричневый), эритробластоз плода (серо-коричневый) и флюороз (желто-коричневый)) могут вызывать внутреннее изменение цвета из-за их воздействия на стадии развития зуба.

Но некоторые препараты, такие как антибиотики (миноциклин, пенициллин, цiproфлоксацин, амоксициллин/клавулановая кислота, кларитромицин, метронидазол) также могут влиять на цвет зубов. Внутреннее изменение цвета из-за приема тетрациклина является заметным, когда он используется для детей младше 12 лет. Другие препараты, которые связаны с изменением цвета зубов: эналаприл, фозиноприл, периндоприл, пропачерон, квинаприл, рамиприл, тербинафин, трандолаприл, зопиклон.

#### **Неспецифические поражения:**

1. **Нарушения вкуса.** Многие ЛС могут приводить к нарушениям вкусовосприятия, которые проявляются в виде потери остроты вкуса (гипогузия), потери вкусового чувства (агузия), искажения вкуса (дисгузия) и плохого вкуса (парагузия). Иногда нарушение вкуса проявляется в виде необычного, горького или металлического привкуса во рту. Точный механизм до сих пор неизвестен, но одним из механизмов, как известно, является выведение ЛС или их метаболитов в слюну. Другой механизм связан с прямым воздействием ЛС на вкусовые рецепторы или вторичным — по отношению к гипосаливации.

Наиболее распространенными препаратами, вызывающими нарушение вкуса, являются ингибиторы АПФ, антииреоидные препараты, бета-лактамы, противодиабетические препараты (метформин), хлоргексидин, опиаты и ингибиторы протеазы, блокаторы кальциевых каналов (нифидипин, дилтиазем), противомикробные препараты (метронидазол, гризофульвин, линкомицин), аспирин, пеницилламин, рифампин, литий и имипрамин. Также некоторые препараты, такие как анти-ВИЧ, кларитромицин, лансопрозол, тербинафин и изотретиноин, могут вызывать гипогузию или дисгузию.

Наиболее эффективным способом исправления этой ситуации является устранение или полное прекращение приема ЛС. Это состояние излечивается через 4 месяца после отмены препарата.

2. **Галитоз (неприятный запах).** Плохая гигиена полости рта, кариес зубов, инфекции полости рта, заболевания пародонта, системные заболевания, такие как заболевания почек, печени, желудочно-кишечного тракта и верхних дыхательных путей, некоторые продукты питания или курение могут

привести к неприятному запаху. Галитоз может быть связан с косвенным воздействием лекарств, которые вызывают сухость во рту, но другие лекарства, такие как изосорбида динитрат, цитотоксические агенты, D-метилсульфоксид, дисульфирам, паральдегид, хлоралгидрат, являются прямой причиной галитоза. Использование некоторых витаминов, например, B6, также может вызвать галитоз. Препараты, вызывающие фантомный или реальный галитоз, — пенициллин, гризеофульвин и препараты, содержащие йод и висмут.

**3. Нейропатии.** Нейропатия является одним из неврологических осложнений химиотерапии. Часто периферическая нейропатия сопровождается приемом таксанов, соединений платины, талидомида, бортезомиба и растительных алкалоидов (винкристин, винбластин). Кроме того, нейропатии наблюдаются при приеме ацетазоламида, трициклических антидепрессантов, хлорпропамида, изониазида, налидоксовой кислоты, нитрофурантоина, полимиксина-В, стрептомицина, гидралазина, ингибиторов моноамино оксидазы (ИМАО), никотиновой кислоты, тулбутамида и местных анестетиков (таких как артикаин).

**4. Нарушение движения.** Наиболее распространенными препаратами, вызывающими расстройство движения, являются антагонисты дофаминовых рецепторов (хлорпромазин, галоперидол), прохлорперазин. Антидепрессанты, антипсихотики (фенотиазин), анксиолитики, оральные контрацептивы и метоклопрамид также могут вызывать позднюю дискинезию. Фенотиазины могут вызывать непроизвольные движения в мышцах лица через 4 дня после употребления (синдром гримасничания). Препараты выбора с целью коррекции состояния — бензодиазепины, агонисты дофамина и адренергические агонисты.

**5. Инфекция.** Некоторые ЛС, которые используются местно или системно, могут изменять нормальную флору ротовой полости и повышать восприимчивость к инфекциям. Антибиотики, особенно широкого спектра, предрасполагают ко вторичной инфекции; глюкокортикоиды и цитотоксические препараты могут повышать восприимчивость к инфекциям. Длительное использование иммунодепрессантов и противоревматических средств, таких как метотрексат, абатацепт, алефацепт, усиливает риск инфицирования вирусом герпеса, грибковыми инфекциями. Препараты, способные вызывать сухость во рту, увеличивают вероятность оральной инфекции.

## ФИТОТЕРАПИЯ В СТОМАТОЛОГИИ

Для лечения различных заболеваний полости рта применяют множество лекарственных растений и еще большее количество их комбинаций. Фитотерапия, в отличие от использования синтетических средств, безвредная, малотоксичная и редко дает аллергические реакции. Так как в состав растений

входят биологически активные вещества, такие как витамины, фитогормоны, фитонциды, алкалоиды, хлорофиллы, микроэлементы, жирные и эфирные масла, они стимулируют обменные процессы, нормализуют гомеостаз, повышают локальный иммунитет. Растительные препараты обладают обезболивающим, кератопластическим, противоотечным, противовоспалительным, антисептическим, бактерицидным, дезодорирующим действием. Все применяемые в стоматологии фитопрепараты условно можно разделить на 2 группы:

1. Отвары и настои, экстракты (водно-спиртовые и масляные), настойки, соки.

2. Фитопасты, фитопарафины, фитовзвеси, фитوماзи.

Препараты 1-й группы предназначены для полосканий, инстилляций, аппликаций в домашних условиях. К их недостаткам можно отнести небольшой срок хранения (от пары часов до нескольких суток), иногда сложность и длительность их приготовления, короткий период воздействия. Препараты 2-й группы применяют для аппликаций и смазываний.

Растительные средства для местной терапии используются при кариесе, периодонтите, пародонтите, гингивите, повреждениях и трещинах слизистой оболочки полости рта, грибковых заболеваниях полости рта, применении съемных протезов, пульпите и многих других состояниях. С учетом этиопатогенетических особенностей воспалительных заболеваний полости рта преимущественно используют лекарственные растения нескольких фармакотерапевтических групп:

1. Бактерицидные и бактериостатические (листья шалфея, эвкалипта, кора дуба, корневище лапчатки, кровохлебки).

2. Противовоспалительные (цветки ромашки, бузины, липы, трава зверобоя, чабреца, листья мяты).

3. Ранозаживляющие (цветки календулы, трава сушеницы, плоды шиповника, облепихи, трава зверобоя).

4. Кровоостанавливающие (листья крапивы, подорожника, трава тысячелистника, кора калины).

5. Противоаллергические (трава череды, фиалки, листья березы, корни солодки, цветки ромашки).

6. Общеукрепляющие: растения, содержащие витаминные комплексы (плоды шиповника, облепихи, рябины обыкновенной, калины, смородины) и растения-адаптогены (трава эхинацеи, корневища с корнями родиолы, элеутерококка, левзеи).

Наиболее часто в стоматологии растительные препараты применяют в качестве вяжущих и дубящих средств. Такими свойствами обладают настои коры ольхи, дуба, зверобоя, березовых почек, шалфея. Их использование приводит к уменьшению кровоточивости, воспаления, снижению болевой чувствительности и уменьшению количества слизи.

Некоторые растения обладают свойствами, позволяющими применять их в качестве препаратов направленного действия. Зверобой, сельдерей, грецкий орех, эвкалипт используются как фунгицидные средства. Гвоздика, имбирь, аир, ламинария — при лечении и профилактике кариеса. Алоэ, алтей, анис, девясил, эвкалипт, чистотел, фиалка, льнянка, ива, календула, крапива, лагохилус применяются при лечении пародонтита, гингивита и стоматита.

Терапевтический эффект от использования лекарственных растений в стоматологической практике определяется содержанием в них биологически активных веществ, количество которых напрямую зависит от способа их получения при создании препарата. Поэтому методы их экстракции играют здесь определяющую роль. Известно, что жидкие лекарственные формы (настои, настойки, отвары), представляющие собой водные извлечения из лекарственного растительного сырья, позволяют выделять из растений до 20 % биологически активных веществ.

Для грамотной оценки эффективности процесса экстрагирования и качества полученного водного извлечения важное значение имеют многие факторы:

- стандартность сырья (соблюдение технологий сбора и сушки);
- индивидуальные свойства растительного материала, химические и физические свойства экстрагируемых биологически активных веществ (растворимость, смачиваемость, десорбция, термостабильность);
- технологический процесс извлечения (состав экстрагента, время взаимодействия исходной смеси и селективного растворителя, температура, pH).

Лекарственные препараты растительного происхождения применяют в стоматологической практике по различным методикам, таким как полоскание полости рта, ротовые ванночки, орошение полости рта и пародонтальных карманов (с возможным использованием специализированных распылителей), аппликация, инстилляція, десневая повязка (путем нанесения на очаг воспаления мази, пасты на тампоне или салфетке).

Адаптогены, биостимуляторы, иммунокорректоры повышают функциональное состояние органов и систем, улучшают неспецифическую резистентность организма, нормализуют обменные процессы, нервный статус, повышают физическую и умственную работоспособность. По показаниям и с учетом противопоказаний могут быть рекомендованы женьшень, элеутерококк, китайский лимонник, радиола розовая, левзея, сапарал, алоэ и др.

### **АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**

Антисептики — лекарственные вещества, подавляющие микроорганизмы в ране, патологическом очаге или организме пациента. Механизм действия разных антисептиков неодинаков и может быть связан с денатурацией структурных и ферментативных белков, нарушением проницаемости плазм

матической мембраны, торможением важных для жизнедеятельности микроорганизмов ферментов. В настоящее время выделяют 17 групп химических антисептиков:

1. Галоиды — препараты хлора и йода: хлорамин, спиртовая настойка йода, йодонат, йодопирон, йодиол, повидон-йодин, йодоформ, раствор Люголя, хлорамин Б.

2. Соли тяжелых металлов: алюминия (каталюгом — алкилдиметилбензиламмоний, алюминия хлорид), висмута, меди (медь металлическая), ртути (ртуть металлическая, сулема, оксицианид ртути), серебра (нитрат серебра, протаргол — серебра протеинат — содержит частично окисленные частицы серебра (7,8–8,3 %), стабилизированные гидролизатами желатина, колларгол содержит 70 % коллоидных частиц металлического серебра, стабилизированных гидролизатами казеина), цинка (оксид цинка).

3. Спирты: этиловый, пропиловый, трихлоризобутиловый.

4. Альдегиды: формалин — водный раствор формальдегида, стабилизированный метанолом; лизол А — смесь равных частей крезола и жидкого хозяйственного (натриевого) мыла; лизол Б (нафтализол) — смесь крезола и мылонафта — асиделанатриевых солей нафтенных кислот — содержание фенолов 30–34 % (токсические препараты второго класса опасности); уротропин, механизм действия которого основан на высвобождении свободного формальдегида.

5. Фенолы: карболовая кислота, тройной раствор (содержит формалин 4,0, фенол 0,6, натрия карбонат 3,0), фенол, ферезол, поликрезулен, трикрезол, резорцин.

6. Красители: бриллиантовый зеленый, метиленовый синий, этакридин.

7. Кислоты: борная, салициловая, фосфорная, бензойная, серная, трихлоруксусная.

8. Щелочи: аммиак, натрия тетраборат — бура, окись кальция, кальция гидроксид, натрия гидрокарбонат.

9. Окислители: перекись водорода, гидроперит, перманганат калия, мочевины.

10. Детергенты: могут быть ионогенными и неионогенными. К неионогенным детергентам относятся твины и спаны, которые в медицине используются в качестве растворителей. Ионогенные делятся на катионные, анионные (мыло зеленое, спирт мыльный) и амфотерные детергенты (амфолан, йодофоры). В качестве антисептических средств используются катионные детергенты: гуанидины (хлоргексидин, полигексаметиленгуанидин), бисфенолы (триклозан — хлорсодержащее производное фенола), анилиды (триклокарбан), четвертичные аммониевые соединения: церигель, цеталкония хлорид диметилбензиламмоний хлорид, диметилэтилбензиламмоний хлорид, дегмин, бензалкония хлорид.

11. Производные нитрофурана: фурацилин, лифузол, фурадонин, фурагин, фуразолидон.

12. Производные 8-оксихинолина: нитроксолин, энтеросептол, интестопан, хинозол, хинофон.

13. Производные хиноксалина: диоксидин, хиноксидин.

14. Производные нитроимидазола: метронидазол.

15. Дегти, смолы: деготь березовый, ихтинол, нафталин, мазь Вишневского (3 части дегтя, 3 части ксероформа, 94 части касторового масла).

16. Антисептики растительного происхождения: эвкалипт, календула, перечная мята, чайное дерево, гвоздика, ромашка, тимьян, сангвинария, зверобой.

17. Сульфаниламиды (стрептоцид, норсульфазол, сульфадиметоксин, бисептол, этазол), пиримидины (гексэтидин).

Бактерицидное действие **галоидов** основано на выделении атомов хлора или йода, которые при контакте с органическими субстратами окисляют аминокислоты, прерывают синтез протеина, ингибируют поглощение кислорода клетками и разрушают клеточную стенку микроорганизмов, оказывают дезодорирующее воздействие. Спектр действия включает грамположительные и отрицательные бактерии (а также *Clostridia* spp. и *Bacillus* spp.), вирусы и грибы. Проявляют невысокую активность против спорообразующих бактерий и бактериофагов (табл. 16).

Таблица 16

Антимикробная активность различных классов дезинфицирующих средств / антисептиков

Группа	Грамположительные	Грамотрицательные	Споры	M. tuberculosis	Вирусы		Грибы
					ВГВ	ВИЧ	
Галоиды	+	+	±	±	+	+	+
Соли тяжелых металлов	+	±	–	–	±		+
Спирты	+	+	–	+	±	+	±
Альдегиды	+	+	+	+	+	+	+
Фенолы	+	+	–	+	–	+	+
Окислители	+	+	+	+	+	+	+
Детергенты:							
Анионные	+	–	–	–	–		–
Катионные	+	±	–	–	–		+
Хлоргексидин	+	+	–	–	–	+	±

*Примечание.* «+++» — высокая активность, «++» — промежуточная активность, «+» — достаточная активность, «±» — активность переменна — от достаточной до отсутствия, «–» — отсутствие активности

Хлорсодержащие соединения в концентрации 50 ppm обладают слабой активностью в отношении *Listeria monocytogenes*, в концентрации выше 50 ppm хлорсодержащие соединения эффективны в отношении этого патогенного микроорганизма. В целом эффективность хлорсодержащих соединений возрастает с увеличением концентрации и температуры раствора и снижением рН.

**Достоинства хлорсодержащих соединений:**

- эффективность в отношении различных бактерий, грибов и вирусов;
- при использовании хлорсодержащих соединений не происходит образования токсичных побочных продуктов.

**Недостатки хлорсодержащих соединений:**

- нестабильность и потеря активности при взаимодействии с органическими веществами;
- снижение биологической активности с увеличением рН среды;
- потеря активности при хранении на свету.

*Нежелательные реакции:* раздражение слизистых с развитием ринита, трахеобронхита, пневмонита, отека легких и бронхиолита.

*Противопоказания:* гиперчувствительность, дерматиты, склонность к аллергическим реакциям.

Активность **йодсодержащих ЛС** по своему действию на микроорганизмы сравнима с хлорсодержащими антисептиками, однако они более устойчивы к воздействию органических веществ. Йодсодержащие соединения проявляют максимальную активность при рН 2,5–3,5.

ЛС на органическом носителе — йодофоры (например, повидон-йод — комплексное соединение йода с поливинилпирролидоном, концентрация активного йода в комплексе составляет 0,1–1 %) в меньшей степени вызывают раздражение и аллергическую реакцию при повторном применении по сравнению с ЛС на основе неорганического йода. Йодофоры более активны против *M. tuberculosis* и вирусов, чем остальные антисептики. К недостаткам агентов на основе соединений йода следует отнести невысокую активность против спорообразующих бактерий и бактериофагов, а также инактивацию в присутствии органических веществ.

*Показания к применению:* обработка микротравм, плохо проходимых корневых каналов при пульпите и периодонтите, лечение гнойно-воспалительных процессов слизистой оболочки полости рта и десен.

*Нежелательные реакции:* раздражение, чувство жжения, гиперемия и шелушение кожи на месте применения, аллергические реакции. При повышенной чувствительности и длительном применении препаратов йода возможно развитие йодизма (отечность тканей, насморк, слюно- и слезотечение, гайморит, фронтит, отек Квинке и др.).

*Противопоказания:* гиперчувствительность, дерматиты, склонность к аллергическим реакциям, гипертиреоз, аденома щитовидной железы, герпетический дерматит Дюринга, почечная недостаточность, беременность, кормление грудью, грудной возраст.

*Лекарственные взаимодействия.* Препараты йода не рекомендуют сочетать с ЛС, содержащими ртуть, ферменты, окислители и щелочи. Йод фармацевтически несовместим с эфирными маслами и растворами аммиака.

**Соли тяжелых металлов** денатурируют белки клеток и тканей, образуя альбуминаты. Степень денатурации белков зависит от концентрации ЛС и степени диссоциации соли: малая концентрация ЛС вызывает гелификацию (уплотнение) белков на поверхности клетки, оказывая вяжущее действие, большая концентрация приводит к раздражающему и глубокому прижигающему эффекту. Плотность альбуминатов при применении различных тяжелых металлов убывает в следующей последовательности: свинец, алюминий, висмут, железо, цинк, медь, серебро, ртуть. Поэтому препараты солей металлов — алюминия ацетат, свинца ацетат, висмута нитрат основной — оказывают преимущественно вяжущее и слабое противомикробное действие, тогда как серебра нитрат, ртути дихлорид — прижигающее и выраженное антисептическое.

*Показания к применению.* Оксид цинка используют в виде мазей и паст как вяжущее, противовоспалительное и дезинфицирующее средство. Протаргол и колларгол применяют для лечения гнойных ран и стоматитов. Нитрат серебра используют для лечения гиперчувствительности твердых тканей зуба, дезинфекции труднопроходимых каналов, импрегнации твердых тканей при лечении кариеса временных зубов, прижигания афт.

*Противопоказания:* гиперчувствительность.

*Лекарственные взаимодействия.* Серебра нитрат несовместим с органическими веществами, хлоридами, бромидами, йодидами, алкалоидами, этиловым спиртом.

**Спирты** обезвоживают ткани и необратимо коагулируют микробные белки, проявляют бактерицидные свойства в отношении вегетативных форм как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий (включая мультирезистентные патогены, *M. tuberculosis*) и грибов, обладают активностью в отношении вирусов гепатита В и С. Спорообразующие микроорганизмы в достаточной степени устойчивы к действию спиртов, однако обработка спиртосодержащими растворами при концентрации спирта 70 % и 65 °С инактивирует споры, например, споры *Bacillus subtilis*. Этиловый спирт проявляет бактерицидные свойства при концентрации от 40 до 70 % и дубильные свойства при концентрации выше 70 %. При попадании на слизистые оболочки вызывает химические ожоги.

**Альдегиды**, отнимая воду из поверхностных слоев клетки и коагулируя белки, оказывают бактерицидное и дубящее действие. Действие альдегидов основано на их взаимодействии с внешними слоями клетки, в результате чего происходит ингибирование активности микроорганизмов. Щелочная среда наиболее благоприятна для взаимодействия альдегидов с внешними слоями клетки. Альдегиды активны в отношении бактерий, вирусов, плесневых грибов и спор. Однако этот класс соединений очень быстро инактивируется органическими веществами.

*Нежелательные реакции:* раздражающее действие на дыхательную систему.

**Фенолы** вызывают глубокую денатурацию белка цитоплазмы микробной клетки. Действуют в основном на вегетативные формы бактерий, грибов и мало — на споры. При взаимодействии с белками не образуют прочной связи и могут прореагировать с несколькими молекулами белка, то есть присутствие белков не снижает антисептическую активность фенола. ЛС этой группы всасываются в местах нанесения, токсичны, обладают выраженным раздражающим, местноанестезирующим действием. Фенол в концентрации 2 % и выше оказывает прижигающее действие. В стоматологии его используют при обработке корневых каналов и для некротизации пульпы. Поликрезулен является трихомонацидом. Резорцин слабее фенола как антисептик, при малых дозах действует как кератопластик, а при больших — кератолитик.

**Красители** влияют преимущественно на грамположительные бактерии, а также отличаются низкой токсичностью для человека. В белковой среде (гной, кровь) противомикробное действие красителей значительно снижается.

Бриллиантовый зеленый является наиболее активным антисептиком из числа красителей. Водные и спиртовые растворы этого антисептика используются для обработки царапин, ссадин, при лечении пиодермии и блефаритов.

Метиленовый синий обладает окислительно-восстановительными свойствами и может играть роль акцептора и донатора ионов водорода в организме. На этом основано его применение в качестве антидота при отравлениях цианидами, окисью углерода, сероводородом. При терапии отравлений указанными ядами растворы метиленового синего вводят внутривенно.

Этакридина лактат (риванол) оказывает противомикробное действие, главным образом, при инфекциях, вызванных стрептококками.

*Показания к применению:* обработка ран и лечение гнойных инфекций кожи и слизистых оболочек.

*Противопоказания:* гиперчувствительность.

*Нежелательные реакции:* раздражение тканей, аллергические реакции.

*Лекарственные взаимодействия.* Бриллиантовый зеленый несовместим с дезинфицирующими средствами, содержащими активный хлор, йод, раствором аммиака. Этакридин со щелочнореагирующими веществами, сульфатами, хлоридами, салицилатами, бензоатами образует нерастворимые соединения.

**Кислоты** денатурируют белки протоплазмы бактериальной клетки, нарушают проницаемость клеточной стенки, обладают слабым антисептическим действием. Антимикробная активность зависит от степени диссоциации и липофильности кислот. В малых концентрациях они оказывают вяжущее, противовоспалительное действие, в более высоких — прижигающее. У слабых кислот выражен вяжущий эффект, у сильных — прижигающий.

В стоматологии используют борную кислоту, которая слабо диссоциирует, липофильна, проникает в микробную клетку, вызывает денатурацию белка, обладает антибактериальным, противогрибковым и противовоспалительным действием. Борная кислота хорошо проникает через кожу и слизистые оболочки; медленно выводится и может накапливаться в органах и тканях. Оказывает кардио-, нефро- и гепатотоксическое действие при попадании внутрь. Выводится почками 50 % (в течение 12 ч), остальное количество — в течение 5–7 дней.

**Щелочи** денатурируют белки. Кроме того, слабые щелочи (натрия гидрокарбонат, натрия тетраборат) оказывают раздражающее действие на ткани, улучшают их трофику, ускоряют разрешение воспалительного процесса, размягчают эпидермис, растворяют слизь, воспалительный экссудат, муцин, способствуют удалению мицелия гриба, снижают степень местного ацидоза, уменьшают отек. Сильные щелочи (кальция гидроксид) вызывают колликвационный некроз тканей, глубоко проникают в ткани, обладают выраженным антисептическим действием, тормозят развитие воспалительного процесса в пульпе, активируют процессы регенерации и минерализации тканей зуба. Используются для обработки кожи и дезинфекции поверхностей, оказывают антибактериальное и противогрибковое действие.

*Показания к применению* (кислоты и щелочи): бактериальные и грибковые гингивиты и стоматиты, гиперестезия твердых тканей зуба (натрия гидрокарбонат).

*Противопоказания* (кислоты и щелочи): гиперчувствительность. С осторожностью применяют при беременности, в раннем детском возрасте (у новорожденных), при лактации, почечной недостаточности. Борную кислоту не применяют у новорожденных.

*Нежелательные реакции.* При применении кислот и щелочей наблюдается местнораздражающее действие и шелушение кожи. При всасывании препаратов кислот возможно появление симптомов интоксикации (тошнота, рвота, диарея, головная боль, спутанность сознания, артериальная гипотен-

зия, почечная недостаточность, судороги). При длительном применении щелочных солей могут быть тошнота, рвота, боли в животе, судороги (у детей).

*Лекарственные взаимодействия.* Кислоты нейтрализуют щелочи. Борная кислота несовместима с метенамином (гексаметилентетрамином). Натрия гидрокарбонат снижает всасывание из ЖКТ и биодоступность тетрациклинов, нарушает фармакокинетику препаратов лития, метотрексата, эфедрина, снижает эффект гипотензивных ЛС.

**Окислители.** При контакте с тканями окислители высвобождают активные формы кислорода и окисляют органические соединения в протоплазме микроорганизма, создавая условия, неблагоприятные для развития гнилостных и анаэробных микроорганизмов. Производят дезодорацию. Перекись водорода механически очищает раны и способствует остановке кровотечения. Недостатком 3%-ного раствора перекиси водорода является отсутствие способности растворять некротизированные ткани и органические остатки, поэтому рекомендовано поочередное применение растворов перекиси водорода и гипохлорита натрия, что усиливает очищающие и бактерицидные свойства данных веществ.

Калия перманганат оказывает антисептическое и дезодорирующее действие, в малых (0,05–0,1 %) концентрациях — вяжущее, противовоспалительное, а в высоких (2–5 %) — прижигающее действие. По антисептическому эффекту калия перманганат превосходит пероксид водорода.

*Показания к применению:* антисептическая обработка слизистой оболочки полости рта, десен, пародонтальных карманов, кариозных полостей и корневых каналов. Остановка капиллярных кровотечений: луночковых, из культи пульпы зуба, поверхностных ран. Отбеливание твердых тканей зуба после травмы, при флюорозе, дисколоритах депульпированных зубов (пероксид водорода).

*Противопоказания:* гиперчувствительность.

*Нежелательные реакции:* аллергические реакции, ожоги слизистой оболочки, поражение голосовых связок и нижних дыхательных путей.

*Лекарственные взаимодействия.* Водорода пероксид несовместим со щелочами, солями тяжелых металлов, некоторыми оксидантами. Калия перманганат несовместим с алкалоидами, хинином, активированным углем, сахаром, танином, легкоокисляющимися средствами; при взаимодействии с серой, натрия тиосульфатом, железом восстановленным образуются взрывоопасные смеси; при взаимодействии с бромидами, йодидами, хлоридами происходит выделение свободных галогенов.

**Детергенты.** Противомикробное действие присуще тем детергентам, которые способны диссоциировать в растворах. Механизм этого действия связан с их способностью понижать поверхностное натяжение на границе двух фаз. В результате этого нарушается структура и проницаемость оболоч-

ки микроорганизмов, а также осмотическое равновесие, азотный и фосфорный обмен, происходит блокада окислительных и активация протеолитических ферментов, в результате лизис и гибель бактериальной клетки.

Катионные детергенты как антисептики имеют широкий спектр противомикробного действия: грамположительные и грамотрицательные бактерии, дрожжевые и мицелиальные грибы. Активность их повышается с увеличением рН среды. Анионные и катионные детергенты при одновременном применении действуют антагонистически. Наличие белка снижает противомикробную активность детергентов.

**Четвертичные аммониевые соединения** — химические соединения, в состав которых входят углеводородные радикалы, молекулы 5-валентного азота, а также анионы — хлор или бромид ион. В водных растворах способны образовывать положительные ионы. Агенты на основе четвертичных аммониевых соединений образуют бактериостатическую пленку на поверхности. Обладают противомикробной активностью в отношении грамположительных и слабой активностью в отношении грамотрицательных бактерий за исключением *Salmonella* и *E.coli*. Эффективны в отношении некоторых вирусов. Они не убивают спорообразующие бактерии, однако ингибируют их рост. Четвертичные аммониевые соединения уступают производным фенола и хлоросодержащим веществам по широте антибактериального спектра, однако обладают высокой активностью против *L. monocytogenes* и плесневых грибов. Оказывают как бактериостатическое, так и фунгистатическое действие. Активность в отношении Грамотрицательных бактерий усиливают, комбинируя четвертичные аммониевые соли с другими агентами.

Средства на основе **гуанидинов** действуют бактерицидно, разрушая клеточную стенку путем ингибирования активности клеточных дегидрогеназ. Активны в отношении грибов, грамотрицательных и грамположительных бактерий, спороцидное действие не заявлено, обладают длительным действием, сохраняя бактерицидный эффект от 3 дней до 8 мес. Преимущества антисептиков на основе гуанидина: широкий спектр действия, образование пленки, способствующей пролонгированному действию, низкая токсичность (2 класс опасности). Недостатки гуанидинов: эффективность снижается при высокой микробной нагрузке (в присутствии крови, гноя), могут вызывать помутнение объектов обработки, нарушение проходимости каналов, могут фиксировать биологические загрязнения.

Хлоргексидин вызывает сухость и зуд кожи, дерматиты, липкость рук в течение 3–5 мин, окрашивание зубов, зубных протезов, нарушение вкуса (при лечении гингивитов), аллергические реакции, фотосенсибилизацию кожи, увеличение слюнных желез, развитие бронхиальной астмы.

*Противопоказания:* гиперчувствительность, дерматиты, склонность к аллергическим реакциям.

*Лекарственные взаимодействия.* Не рекомендуют применять хлоргексидин с препаратами йода; фармацевтически несовместим с мылами, щелочами и другими анионными детергентами. Хлоргексидин повышает чувствительность микроорганизмов к цефалоспорином, хлорамфениколу, аминогликозидам. Хлоргексидин совместим с препаратами, содержащими катионную группу (бензалконий хлорид).

**Анилиды** (триклокарбан) преимущественно активны в отношении грамположительных бактерий. Механизм антибактериальной активности триклокарбана заключается в нарушении стабильности стенок бактериальных клеток.

**Бисфенолы** (триклозан — хлорсодержащее производное фенола) активны в отношении грамположительных и большинства грамотрицательных бактерий; активность в отношении *Pseudomonas* spp. переменна. Оказывают противогрибковое действие.

**Нитрофураны** (0,5 % раствор фурацилина, 0,1–0,15 % раствор фурадонина, фурагин, фуразолидон) разрушают ДНК микроорганизмов, блокируют процесс клеточного дыхания. Действуют бактерицидно на грамположительную и грамотрицательную флору, а также фунгицидно — на различные виды грибов, стимулируют фагоцитоз и оказывают антиэкссудативное действие. Применяются для промывания и лечения инфицированных ран и внутренних органов.

*Противопоказания:* гиперчувствительность, хронические аллергические дерматозы, беременность, лактация.

*Нежелательные реакции:* аллергические реакции, дерматит.

**Производные хиноксалина, 8-оксихинолина, нитромидазола, сульфаниламиды** применяются наружно и внутривенно.

**Средства растительного происхождения** действуют преимущественно на грамположительные бактерии, обладают противовоспалительным эффектом.

Сангвиритрин активен в отношении грамположительных, грамотрицательных микроорганизмов, грибов и патогенных простейших.

Лизоцим — естественный фактор антибактериальной защиты. Действует бактерицидно преимущественно на грамположительные бактерии, оказывает противовирусное, противовоспалительное и муколитическое действие, стимулирует иммунитет, ускоряет процессы регенерации.

Препараты растительного и животного происхождения используют при острых и хронических гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области.

*Нежелательные реакции:* жжение в области аппликации, аллергические реакции.

**Противопоказания:** гиперчувствительность, грибковые поражения с экзематизацией, эпилепсия, гиперкинезы, бронхиальная астма, стенокардия, болезни печени и почек (сангвиритрин).

**Дегти и смолы.** Их эффективность обусловлена действием биоактивных компонентов; оказывают антибактериальное действие, стимулируют процессы регенерации, ускоряют разрешение воспалительного процесса. Применяются для лечения гнойных ран.

### **Препараты, применяемые для антисептической обработки полости рта.**

Данные ЛС являются основой лечения стоматита. Они выпускаются в виде таблеток для рассасывания в полости рта, в виде спреев для орошения слизистой, мазей, гелей. Применяются:

1. Четвертичные аммониевые основания:

– хлоргексидин (Chlorhexidine) — для обработки слизистой полости рта и полосканий используют 0,02–0,06%-ный раствор не дольше 6–7 дней, так как длительное его применение может вызвать дисбактериоз полости рта и обратимое окрашивание поверхности языка, зубов, пломбирочных материалов, а также изменение вкусовой чувствительности. Хлоргексидин эффективен в отношении зубной биопленки и профилактики заболеваний пародонта и периимплантатов, а также осложнений после хирургического вмешательства в полости рта;

– цетилпиридиний хлорид также используется для контроля биопленки зубов и профилактики заболеваний пародонта. Его микробный спектр действия уже, чем у хлоргексидина, но его можно использовать в течение длительных периодов времени;

– триклозан;

– холисал содержит цеталкония хлорид и холина салицилат, выпускается в форме геля. Оказывает противовоспалительный и антибактериальный эффект.

2. Гексэтидин (гексорал) проявляет активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов и грибов.

3. 1,5%-ная перекись водорода.

4. Фурацилин (Furacilinum) применяют в виде полосканий и орошений полости рта (0,02%-ный раствор при лечении пародонтитов, гингивитов, в том числе в стадии абсцедирования).

5. Растительные антисептики, содержащие эфирные масла перечной мяты, чайного дерева, гвоздики, ромашки, эвкалипта:

– камистад: в составе есть ромашка, которая обеспечивает снятие воспаления и успокаивающее действие, лидокаин оказывает обезболивающее действие на пораженную слизистую оболочку;

– каметон: содержит камфору, хлоробутанол, масло листьев Эвкалипта прутовидного, левоментол, оказывает противомикробный и местноанестезирующий эффект, доступен в форме аэрозоля или спрея;

– ингалипт содержит норсульфазол натрия и стрептоцид растворимый по 0,75 г, тимол, эвкалиптовое масло и масло мяты перечной по 0,015 г, спирт этиловый 1,8 г, оказывает противовоспалительное, антисептическое и освежающее действие;

– хлорофиллипт (водные и спиртовые извлечения из листьев эвкалипта) проявляет бактерицидный, противовирусный, фунгицидный, противопротозойный и противовоспалительный эффекты. Степень их выраженности зависит от содержания эфирного масла (0,3–4,5 %).

6. Отбеливающие косметические лаки содержат пленкообразователь, гидроксипапатит и окрашивающий компонент. Помимо окрашивания, лаки оказывают реминерализующий эффект, а также обладают антисептическими и бактерицидными свойствами, во время присутствия на зубах защищают их от пришеечного кариеса. Они не эффективны при средней и тяжелой формах флюороза, гипоплазии эмали, сильных сколах. Белое пленочное покрытие после высыхания состава на зубах легко снимается зубной щеткой и удаляется вместе с твердыми продуктами питания и напитками. Эффект от отбеливающего лака-краски не затрагивает собственную эмаль, поэтому чувствительность зубов сохраняется;

7. Фторлаки содержат фторид натрия, хлороформ, шеллак, этиловый спирт, пихтовую живицу или серебра компоненты. Антисептическое действие подобно отбеливающим косметическим лакам.

**Лекарственные средства для обработки кариозных полостей и корневых каналов** включают:

1. Галогеносодержащие соединения (1%-ный водный раствор йодиола, 2–4%-ный раствор хлорамина В, 1–5%-ный раствор гипохлорита натрия, 2%-ный водный раствор хлорамина Т) помимо бактерицидного и фунгицидного действия ускоряют регенерацию и фагоцитоз, обладают пролонгированным эффектом и также являются индикатором чистоты корневого канала (при контакте с некротизированными тканями происходит обесцвечивание ЛС).

2. Окислители (гидроперит, перекись водорода, перманганат калия, препараты на основе мочевины (Gly-oxide)) обладают антисептическим действием, лизируют некротизированные ткани, а также потенцируют действие антибиотиков, не токсичны.

3. Детергенты:

– 0,05–0,06%-ный раствор хлоргексидина;

– четвертичные аммониевые соединения (1%-ный раствор декамина, 0,1%-ный водный раствор декаметоксина) обладают бактерицидным, бактериостатическим и фунгицидным действием, активны в присутствии орга-

нических веществ, обладают анестезирующим действием и усиливают действие других антисептиков.

4. Препараты нитрофуранового ряда: 0,5%-ный раствор фурацилина, 0,1–0,15%-ный раствор фурадонина, фурагин, фуразолидон.

**Дезинфекция** — это процесс, направленный на уничтожение патогенных микроорганизмов с поверхностей медицинских изделий, техники, мебели, помещений.

Низкоуровневая дезинфекция уничтожает большинство бактерий (за исключением микобактерий и спор), некоторые грибы и оболочечные вирусы.

Высокоуровневая дезинфекция уничтожает бактерии (за исключением спор некоторых спорообразующих бактерий), оболочечные и безоболочечные вирусы, грибы и микобактерии.

Выбор средств и режима дезинфекции осуществляется с учетом:

– особенностей объектов, подвергаемых дезинфекции (материал, форма, размер, органические и неорганические загрязнения);

– биологических особенностей микроорганизмов, подлежащих уничтожению путем дезинфекции (устойчивость к физическим факторам и химическим агентам, выживаемость в различных условиях окружающей среды, например, на металлической поверхности);

– свойств дезинфицирующих средств (спектр действия, концентрация, растворимость, способ применения, воздействие на обрабатываемую поверхность).

*Методы дезинфекции могут быть:*

а) механическими: снижение численности бактерий путем встряхивания, влажной уборки, проветривания, мойки, чистки;

б) физическими: УФ-обеззараживание, горячий сухой воздух, влажное тепло, кипячение;

в) химическими: с помощью дезинфицирующих средств, которые должны обладать бактерицидным, вирулицидным, фунгицидным и спорицидным действием.

Существует 3 типа дезинфицирующих средств в зависимости от способа действия: дезинфицирующие средства высокого уровня (убивают все микроорганизмы, за исключением большого количества бактериальных спор), дезинфицирующие средства среднего уровня (убивают вегетативные бактерии, большинство вирусов и большинство грибков, но не обязательно убивают бактериальные споры) и дезинфицирующие средства низкого уровня (убивают большинство вегетативных бактерий, некоторые грибки и некоторые вирусы).

**Дезинфицирующие средства**, рекомендуемые для использования в стоматологии, — это многокомпонентные средства на основе альдегидов, спиртов, катионных поверхностно-активных веществ, содержащих помимо дей-

ствующих веществ также анионные и неионогенные поверхностно-активные вещества (ПАВ), ингибиторы коррозии и другие компоненты. Дезинфекцию с использованием растворов химических средств проводят путем орошения, протирания или погружения в раствор дезинфицирующего средства в концентрациях, временных интервалах и кратности согласно рекомендациям производителя. Дезинфекция всех изделий медицинского назначения должна проводиться по режиму обеззараживания при вирусных инфекциях (в том числе возбудителях парентеральных вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции). Режим также эффективен для бактерий и грибов рода *Candida*. При оказании помощи пациентам, больным туберкулезом, — по туберкулоцидному режиму.

За счет комбинации активных компонентов спектр воздействия на микроорганизмы значительно шире, чем у ранее выпускаемых средств. Добавление же специальных составляющих позволяет совмещать дезинфекцию с мытьем. За счет включения в состав ингибиторов коррозии, стабилизаторов не повреждаются поверхности инструментов. Обязательной дезинфекции подлежат все предметы, контактирующие с кровью и соприкасающиеся с раневой поверхностью.

**Дезинфекция рук.** По данным ВОЗ, значительная часть инфекционных агентов передаются через руки. Мытье и гигиеническая антисептика кожи рук являются обязательными перед каждой медицинской манипуляцией и после нее. Для уничтожения патогенной и условно-патогенной микрофлоры используются кожные антисептики: бактерицидные гелевые средства, жидкое мыло антисептик с антибактериальным эффектом, спиртовые антисептики, бесспиртовые антисептики (табл. 17).

Таблица 17

**Спектр антимикробного действия и характеристика антисептических средств для гигиены рук**

Группа	Грамположительные бактерии	Грамотрицательные бактерии	<i>M. tuberculosis</i>	Грибы	ВГВ	ВИЧ	Скорость действия
Йодофор	+++	+++	++	++	++	++	Промежуточно
Этиловый спирт, 60–70 %	+++	+++	+++	+++	+++	++	Быстро
Хлоргексидин (0,5–4%-ный водный раствор)	+++	++	+	+	++	+	Промежуточно

Группа	Грам-положительные бактерии	Грамотрицательные бактерии	M. tuberculosis	Грибы	ВГВ	ВИЧ	Скорость действия
Триклозан	+++	++	±	±	?	?	Промежуточно
Бензалкония хлорид	++	+	±	±	+	?	Медленно
Фенола производные	+++	+	+	+	+	±	Медленно

*Примечание:* «+++» — высокая активность, «++» — промежуточная активность, «+» — достаточная активность, «±» — активность переменна — от достаточной до отсутствия.

Повидон-йод 5–10 % классифицирован FDA как средство категории I (безопасное и эффективное средство для использования в качестве антисептического средства) для мытья рук в медицинских учреждениях.

В 2006 г. Всемирная Организация Здравоохранения объявила средства на основе этилового спирта золотым стандартом для обработки кожи рук.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Актуальность* применения нестероидных противовоспалительных препаратов в пародонтологии / Л. Ю. Орехова, Е. С. Лобода, В. Г. Атрушкевич [и др.] // Пародонтология. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 211–222.
2. *Алгоритм* выбора нестероидных противовоспалительных средств для профилактики и лечения болевого синдрома в амбулаторной стоматологии / С. А. Рабинович, Е. В. Зорян, С. Т. Сохов, Н. А. Антонова // Российская стоматология. – 2011. – Т. 4, № 2. – С. 60–64.
3. *Антибактериальные* препараты в клинической практике / И. В. Андреева, Ю. А. Белькова, А. В. Веселов [и др.]; под ред. С. Н. Козлова, Р. С. Козлова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 227 с.
4. *Арбух, Д. М.* Опиоидные анальгетики в терапии болевых синдромов (часть 1) / Д. М. Арбух, Г. Р. Абузарова, Г. С. Алексеева // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 3 – С. 58–67.
5. *Арбух, Д. М.* Опиоидные анальгетики в терапии болевых синдромов (часть 2) / Д. М. Арбух, Г. Р. Абузарова, Г. С. Алексеева // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 4 – С. 61–71.
6. *Белоусов, Ю. Б.* Введение в клиническую фармакологию / Ю. Б. Белоусов, М. В. Леонова. – М. : МИА, 2002. – 126 с.
7. *Гринхальх, Т.* Основы доказательной медицины / Т. Гринхальх. – 5-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 324 с.
8. *Гуревич, К. Г.* Побочное действие лекарственных средств на поджелудочную железу / К. Г. Гуревич, Ю. Б. Белоусов // Доказательная гастроэнтерология. – 2014. – № 3. – С. 30–38.
9. *Дмитриева, Л. А.* Терапевтическая стоматология: нац. рук. / под ред. Л. А. Дмитриевой, Ю. М. Максимовского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 888 с.
10. *Интенсивная* терапия критических для жизни состояний (взрослое население): клин. протокол: утв. постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 13 июня 2023 № 100 // iLex: информ. правовая система (дата обращения: 03.09.2024).
11. *Инфекционные* болезни. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 848 с.
12. *Казаков, А. С.* Осложнения фармакотерапии, связанные с взаимодействием лекарственных средств / А. С. Казаков, В. К. Лепяхин, А. В. Астахова // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2013. – № 3. – С. 70–76.
13. *Клиническая* фармакология: учеб. пособие / М. К. Кевра, А. В. Хапалюк, Л. Н. Гавриленко [и др.]; под ред. М. К. Кевра. – Минск: Высшая школа, 2015. – 574 с.
14. *Клиническая* фармакология в стоматологии: пособие / М. Р. Конорев, О. П. Дорожкина, Т. М. Соболенко [и др.]; под ред. М. Р. Конорева. – Витебск : ВГМУ, 2018. – 195 с.

15. *Клиническая фармакология антитромботических средств. Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием антитромботических препаратов* / С. В. Поветкин, О. В. Левашова, Ю. В. Лунева и [др.] ; Курс. гос. мед. ун-т М-ва здравоохранения Рос. Федерации. – Курск : КГМУ, 2019. – 192 с.

16. *Клиническая фармакология и фармакотерапия: учеб.* / под ред. В. Г. Кукеса, А. К. Стародубцева, Е. В. Ших. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 877 с.

17. *Кожанова, И. Н. Оценка медицинских технологий. Терминология* / И. Н. Кожанова // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2021. – № 2. – С. 12–26.

18. *Кропачева, Е. С. Практические аспекты терапии варфарином* / Е. С. Кропачева, Е. П. Панченко // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 19. – С. 1246–1249.

19. *Лекарственные средства в детской стоматологии: учеб. пособие* / Т. Н. Терехова [и др.]. – Минск: Вышэйшая школа, 2017. – 318 с.

20. *Ломакина, М. В. Влияние терапии антикоагулянтами на течение стоматологических заболеваний и оказание стоматологической помощи пациентам. Обзор литературы* / М. В. Ломакина // Российская стоматология. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 21–25.

21. *Морозов, Ю. А. Пероральные антикоагулянты и хроническая болезнь почек (обзор литературы)* / Ю. А. Морозов, М. А. Чарная, А. М. Исаева // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 7, № 6. – С. 92–95.

22. *Оказание экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам детского возраста: клин. протокол: утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 17 авг. 2023 г. № 118* // iLex: информ. правовая система (дата обращения: 03.09.2024).

23. *Особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов при лечении осложнения кариеса у пациентов с сопутствующей соматической патологией* / Л. Ю. Орехова, Л. П. Шайда, В. Ю. Вашнева [и др.] // Эндодонтия today. – 2021. – Т. 19, № 1. – С. 45–52.

24. *Особенности клинической фармакологии детского возраста* / Е. Ю. Лозинский, Е. В. Елисеева, И. И. Шмыкова, Ю. Д. Галанова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2005. – № 3. – С. 14–18.

25. *Особенности фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста* / А. В. Сафроненко, Е. В. Ганцгорн, В. А. Сафроненко [и др.] // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2021. – Т. 2, № 4. – С. 6–15.

26. *Островская, А. В. Особенности фармакокинетики лекарственных препаратов при беременности* / А. В. Островская, С. А. Шер // Педиатрическая фармакология. – 2010. – Т. 7, № 5. – С. 44–47.

27. *Побічні ефекти сучасних хімічних дезінфектантів та антисептиків. Частина 2. Неалергічна та алергічна дія внаслідок їх інгаляційного проникнення в організм* / В. М. Брицун, И. В. Попова, С. О. Ковальова [и др.] // Астма та алергія. – 2024. – Т. 3. – С. 62–70.

28. *Преимущества* клопидогрела в клинической практике: современные данные / А. И. Кочетков, О. Д. Остроумова, А. А. Кириченко, Е. В. Алешкович // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 13, № 4. – С. 322–332.

29. *Применение* местных глюкокортикостероидов в лечении дерматитов у детей / Ю. Г. Левина, Л. С. Намазова-Баранова, К. Е. Эфендиева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2019. – Т. 18, № 5. – С. 380–385.

30. *Принципы* применения глюкокортикоидов в лечении ревматических болезней с учетом их эффективности и безопасности / В. Н. Коваленко, О. Б. Яременко, Н. М. Шуба [и др.] // Здоров'я України. Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія. – 2018. – № 1. – С. 24–26. – URL: <https://health-ua.com/article/35767-printcipu-primeneniya-glyukokortikoidov--v-lechenii-revmaticheskikh-boleznej> (дата обращения: 03.09.2024).

31. *Путеводитель* читателя медицинской литературы. Принципы клинической практики, основанной на доказанном. Рабочая группа по доказательной медицине / под ред. О. Н. Анкудинова, О. Л. Лобачев, М. Н. Соловова. – М. : Медиа Сфера, 2003. – 382 с.

32. *Рациональная* фармакотерапия ревматических заболеваний: рук. / В. А. Насонова, Е. Л. Насонов, Р. Т. Алекперов [и др.] ; под ред. В. А. Насонова, Е. Л. Насонов. – М. : Литтерра, 2003. – 506 с.

33. *Рациональная* антибиотикотерапия в практике врача-стоматолога: учеб. пособие / А. А. Матчин, О. Б. Кузьмин, А. Н. Саньков, Н. В. Бучнева ; Оренбург. гос. мед. ун-т Минздрава РФ. – Оренбург : [б. и.], 2018. – 86 с.

34. *Рациональная* антимикробная фармакотерапия / И. А. Александрова, О. Р. Асцатурова, В. Б. Белобородов, Б. С. Белов ; под ред. С. В. Яковлева. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : Литтерра, 2023. – 891 с.

35. *Сильные* опиоидные анальгетики в терапии хронического болевого синдрома. Какой препарат предпочесть? / Г. Р. Абузарова, Р. Р. Сарманаева, С. Е. Лапина, С. В. Кузнецов // Онкология. Журнал имени П. А. Герцена. – 2017. – Т. 6, № 6. – С. 62–71.

36. *Современные* аспекты тромболитической терапии тромбоэмболии легочных артерий / Ю. В. Овчинников, М. В. Зеленов, В. С. Половинка, Е. В. Крюков // Клиническая медицина. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 6–14.

37. *Справочник* врача-стоматолога по лекарственным препаратам / В. Н. Трезубов, В. Р. Вебер, Н. О. Селизарова, С. В. Оковитый ; под ред. С. В. Оковитого. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 271 с.

38. *Терапевтическая* стоматология: нац. рук. / под ред. Л. А. Дмитриевой, Ю. М. Максимовского ; Стоматол. ассоц. Москвы. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 888 с.

39. *Флетчер, Р.* Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер ; под ред. С. Е. Башинского, С. Ю. Варшавского. – М. : Медиа Сфера, 1998. – 352 с.

40. *Экстренная* терапия кровотечений у пациентов, принимающих варфарин / Н. В. Прасолов, Е. М. Шулуток, А. Ю. Буланов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т. 60, № 2. – С. 72–76.

41. *A comprehensive review of topical hemostatic agents: efficacy and recommendations for use* / H. E. Achneck, B. Sileshi, R. M. Jamiolkowski [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2010. – Vol. 251, № 2. – P. 217–228.

42. *Ahdout, J. Erythema multiforme during anti-tumor necrosis factor treatment for plaque psoriasis* / J. Ahdout, J. C. Haley, M. W. Chiu // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2010. – Vol. 62. – P. 874–879.

43. *Antisepsis, Disinfection Sterilization — Methods Used in Dentistry* / G. Balan, C. Grigore, C. Budacu [et al.] // *Revista de Chimie*. – 2017. – Vol. 68. – P. 186–191.

44. *Casati, A. Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: are they clinically different?* / A. Casati, M. Putzu // *Best Practice & Research. Clinical Anaesthesiology*. – 2005. – Vol. 19, № 2. – P. 247–268.

45. *Cata, J. P. Pharmacology of opioids* / J. P. Cata, S. P. Bhavsar // *Basic Sciences in Anesthesia* / ed. E. Farag [et al.]. – 1st ed. – [S. l.], 2018. – Ch. 7. – P. 123–127.

46. *Chong, W. S. Update on opioid pharmacology* / W. S. Chong, D. S. Johnson // *Update in Anaesthesia*. – 2017. – Vol. 32. – P. 28–32.

47. *Concomitant use of antiplatelet therapy with abigatran or warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial* / A. L. Dans, S. J. Connolly, L. Wallentin [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127, № 5. – P. 634–640.

48. *Decloux, D. Local anaesthesia in dentistry: a review* / D. Decloux, A. Ouanounou // *International Dental Journal*. – 2020. – Vol. 71, № 2. – P. 87–95.

49. *Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial* / J. A. Williams-Johnson, A. H. McDonald, G. G. Strachan, E. W. Williams // *The West Indian Medical Journal*. – 2010. – Vol. 59, № 6. – P. 612–624.

50. *Efficacy/safety of the use of glucocorticoids in oral and maxillofacial surgery* / H. J. Nils, C. Arce Recatala, A. Castano [et al.] // *Dentistry Journal*. – 2023. – Vol. 11, № 10. – DOI: 10.3390/dj11100239.

51. *Friedman, A. Opioids: pharmacology, physiology, and clinical implications in pain medicine* / A. Friedman, L. Nabong // *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. – 2020. – Vol. 31, № 2. – P. 289–303.

52. *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations* / G. H. Guyatt [et al.] // *BMJ*. – 2008. – Vol. 336, iss. 7650. – P. 924–926.

53. *Han, Y. Pathobiology of cancer chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN)* / Y. Han, M. T. Smith // *Frontiers in Pharmacology*. – 2013. – Vol. 4. – P. 156. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2013.00156/full> (date of access: 03.09.2024).

54. *Kamath, V. V. Oral lichenoid lesions – a review and update* / V. V. Kamath, K. Setlur, K. Yerlagudda // *Indian Journal of Dermatology*. – 2015. – Vol. 60, iss. 1. – #102. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25657414/> (date of access: 03.09.2024).

55. *Lambert, D. G. Opioids and opioid receptors; understanding pharmacological mechanisms as a key to therapeutic advances and mitigation of the misuse crisis* / D. G. Lambert // *BJA Open*. – 2023. – Vol. 6. – DOI: 10.1016/j.bjao.2023.100141.

56. Li, T. C. Clinical implications of antiviral resistance in influenza / T. C. Li, M. C. Chan, N. Lee // *Viruses*. – 2015. – Vol. 7, № 9. – P. 4929–4944.
57. Malamed, S. F. Handbook of local anesthesia / S. F. Malamed. – 7th ed. – [S. l.] : Mosby, 2019. – 464 p.
58. *Opioid pharmacology* / A. M. Trescot, S. Datta, M. Lee, H. Hansen // *Pain Physician*. – 2008. – Vol. 11, suppl. 2: Opioid Special Issue. – P. S133–S153.
59. *Orofacial manifestations of adverse drug reactions: a review study* / S. Bakhtiari, M. Sehatpour, H. Mortazavi [et al.] // *Clujul Medical* – 2018. – Vol. 91, No. 1. – P. 27–36.
60. *Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: not just a sporadic coincidence — a multi-centre study* / S. Otto, M. H. Abu-Id, S. Fedele [et al.] // *Journal of Craniofacial Surgery* – 2011. – Vol. 39. – P. 272–277.
61. *Pittet, D. The World Health Organization Guidelines on Hand Hygiene in Health Care and Their Consensus Recommendations* / D. Pittet, B. Allegranzi, J. Boyce // *Infection Control & Hospital Epidemiology*. – 2009. – Vol. 30, № 7. – P. 611–622.
62. *Preprocedural mouthwashes for infection control in dentistry-an update* / J. Weber, E. L. Bonn, D. L. Auer [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2023. – Suppl 1. – P. 33–44.
63. *Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI* / C. M. Gibson, R. Mehran, C. Bode [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 375, № 25. – P. 2423–2434.
64. *Safety and efficacy of prothrombin complex concentrates for the treatment of coagulopathy after cardiac surgery* / H. K. Song, F. A. Tibayan, E. A. Kahl [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2014. – Vol. 147, № 3. – P. 1036–1040.
65. *Stavropoulos, P. G. Drug-induced pemphigoid: a review of the literature* / P. G. Stavropoulos, E. Soura, C. Antoniou // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*. – 2014. – Vol. 28. – P. 1133–1140.
66. *Sultana, N. Xerostomia an overview* / N. Sultana, E. M. Sham // *International Journal Clinical Dentistry*. – 2011. – Vol. 3. – P. 58–61.
67. *Taylor, A. Basic pharmacology of local anaesthetics* / A. Taylor, G. McLeod // *BJA Education*. – 2020. – Vol. 20, № 2. – P. 34–41.
68. *Tomita, H. Drug related taste disturbances.* / H. Tomita, T. Yoshikawa // *Acta Otolaryngol Suppl*. – 2002. – Vol. 546. – P. 116–121.
69. *Topics in local anesthetics* / ed. by M. Whizar-Lugo, E. Hernández-Cortez. – [London] : IntechOpen, 2020. – 192 p. – URL: <https://www.intechopen.com/books/8720> (date of access: 03.09.2024).
70. *Yapp, K. E. Articaine: a review of the literature* / K. E. Yapp, M. S. Hopcraft, P. Parashos // *British Dental Journal*. – 2011. – Vol. 210, № 7. – P. 323–329.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	3
Предисловие .....	4
Общие вопросы клинической фармакологии .....	5
Цель и задачи учебной дисциплины «Клиническая фармакология». Этапы развития. Взаимосвязь с другими учебными дисциплинами. Основы доказательной медицины .....	5
Клинические исследования лекарственных средств. Оригинальные, воспроизведенные (генерические) и гибридные лекарственные средства. Исследования биоэквивалентности генетических лекарственных средств. Государственная регистрация лекарственных средств .....	11
Клиническая фармакокинетика лекарственных средств .....	20
Клиническая фармакодинамика лекарственных средств .....	31
Особенности фармакокинетики лекарственных средств у особых групп пациентов .....	39
Лекарственное взаимодействие .....	42
Основные принципы рациональной фармакотерапии .....	51
Нежелательные (побочные) реакции на лекарственные средства .....	52
Частная клиническая фармакология .....	59
Клинико-фармакологическая характеристика нестероидных противовоспалительных препаратов .....	59
Клинико-фармакологическая характеристика глюкокортикоидов .....	64
Противоаллергические лекарственные средства. Лекарственный анафилактический шок .....	69
Антибактериальные лекарственные средства .....	83
Классификация антибактериальных препаратов .....	84
Частные вопросы применения антибактериальных препаратов в стоматологии. Антибиотикопрофилактика в хирургии при вмешательствах на голове и шее .....	126

Клиническая фармакология противовирусных лекарственных средств .....	127
Противогрибковые лекарственные средства .....	139
Клиническая фармакология опиоидных анальгетиков .....	147
Местноанестезирующие средства .....	163
Лекарственные средства, применяемые для коррекции нарушений гемостаза .....	177
Гемостатические средства .....	192
Лекарственные поражения полости рта .....	195
Фитотерапия в стоматологии .....	203
Антисептические средства .....	205
Список использованной литературы .....	219

Учебное издание

**Романова** Ирина Сергеевна  
**Мацкевич** Светлана Александровна  
**Кожанова** Ирина Николаевна и др.

# **КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ**

Учебное пособие

Ответственная за выпуск И. С. Романова  
Редактор О. П. Головницкая  
Компьютерная верстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 27.11.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 13,14. Уч.-изд. л. 13,1. Тираж 91 экз. Заказ 5.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.