
Формуляр лекарственных средств в акушерстве и гинекологии



Под редакцией
проф. В.Е. Радзинского



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Особенности «Формуляра лекарственных средств в акушерстве и гинекологии»

ПРИВЕДЕННЫ
МЕЖДУНАРОДНЫЕ
ПЕПАТЕНТОВАННЫЕ,
АТИНСКИЕ
ТОРГОВЫЕ
АИМЕНОВАНИЯ
ЕКАРСТВЕННЫХ
РЕДСТВ

Гексопреналин (*Hexoprenaline*)

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Гинипрал, таблетки 0,5 мг № 5; 0,5 мг № 10; 0,5 мг № 20; 5 мкг/мл — 2 мл № 5; Никомед — Австрия.

Для парентерального введения

- Гинипрал, концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения [с объемной активностью на дату изготовления] 5 мкг/мл — 2 мл № 25; 5 мкг/мл — 2 мл № 561; 25 мкг — 5 мл № 5; Никомед — Австрия;

РЕДСТАВЛЕННЫ
ОКАЗАНИЯ
ПРИМЕНЕНИЮ
РЕПАРАТОВ,
РИВЕДЕННЫ
ОДРОБНЫЕ
ХЕМЫ ТЕРАПИИ

Показания к применению

- Средство для токолиза;
- обезболивающее и противовоспалительное средство;
- альгодисменорея;
- воспалительные заболевания органов малого таза, в том числе хронический эндометрит, сальпингоофорит;
- болевой синдром.

Дозирование и пути введения

В акушерской и гинекологической практике преимущественно используют ректальное введение препарата.

- Ректальные суппозитории вводят по 50 мг 1–3 раза. Профилактически не назначают. Срок острого токолиза 2–3 дня. Также с токолитической целью может быть использована следующая схема: 100 мг — первое введение, последующие — по 50 мг с интервалом 8 ч. В гинекологической практике для лечения острых воспалительных заболеваний или после обострения хронического процесса, а также после завершения иммуноактивного лечения (продигиозан, тоновакцина) назначают по 50–100 мг однократно на ночь. Максимальная суточная доза составляет 200 мг. Курс — 5–6 дней.

КЛЮЧЕНЫ
ВЕДЕНИЯ
ПРИМЕНЕНИИ
ЕКАРСТВЕННЫХ
РЕДСТВ В ПЕРИОД
БЕРЕМЕННОСТИ
ЛАКТАЦИИ

Беременность

Рекомендации FDA категории С. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Применяют, если польза превышает риск развития побочных эффектов.

КЛЮЧЕНЫ
О БЕЗОПАСНОСТИ
РИМЕНЕНИЯ
ЕКАРСТВЕННЫХ
РЕДСТВ (FDA)

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
Антиаритмики I класса					
Хинидин	1	Нет	Нет	С	С
Прокаинамид	2	Нет	Нет	С	С
Диэопирамид*	3	Нет	Нет	С	С

Формуляр лекарственных средств в акушерстве и гинекологии



Под редакцией
проф. В.Е. Радзинского



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2011

УДК 615:618
ББК 52.81+57.1
Ф79

Ф79 **Формуляр лекарственных средств в акушерстве и гинекологии** / под ред. В. Е. Радзинского. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 800 с.

ISBN 978-5-9704-1874-1

Формуляр лекарственных средств, используемых в акушерско-гинекологической практике российскими врачами, создан по материалам основного документа страны, регламентирующего все фармакотерапевтические мероприятия, — Государственного реестра лекарственных средств РФ.

Цель издания — обеспечить безопасность использования лекарств для пациентов и врачей, предотвратить наиболее распространенные ошибки в фармакотерапии, в первую очередь при беременности.

Представлены сведения о доказательной базе применения лекарственных средств (при ее наличии), рекомендациях Всемирной организации здравоохранения, Британского королевского общества акушеров-гинекологов.

Дополнительные материалы, расширяющие представления об особенностях лекарственных средств, представлены на диске.

Предназначен акушерам-гинекологам, аспирантам, ординаторам и интернам, курсантам факультетов повышения квалификации по специальности «Акушерство и гинекология», а также студентам старших курсов медицинских вузов.

УДК 615:618
ББК 52.81+57.1

ОГЛАВЛЕНИЕ

От авторов	6
Участники издания	10
Как пользоваться книгой	12
Методология создания и программа обеспечения качества	14
Список сокращений и условных обозначений	19
ГЛАВА 1. Лекарственные средства, влияющие на тонус миометрия	21
1.1. Лекарственные средства, блокирующие сократительную активность миометрия	21
1.2. Лекарственные средства, повышающие тонус и сократительную активность миометрия	33
ГЛАВА 2. Лекарственные средства для инфузионного лечения критических состояний в акушерстве и гинекологии	56
ГЛАВА 3. Лекарственные средства для обезболивания родов и кесарева сечения	71
3.1. Миорелаксанты	72
3.2. Анестетики.....	81
3.3. Спазмолитики. Лекарственные средства, оказывающие антихолинергическое действие	100
ГЛАВА 4. Противомикробные лекарственные средства	110
4.1. Антибактериальные средства	112
4.2. Противовирусные препараты, в том числе для профилактики и лечения ВИЧ-инфекции.....	183
4.3. Противопаразитарные лекарственные средства	200
4.4. Комбинированные противомикробные лекарственные средства	207
ГЛАВА 5. Иммунотропные лекарственные средства. Лекарственные средства для профилактики реус-конфликта	212
ГЛАВА 6. Лекарственные средства, используемые для лечения экстрагенитальных заболеваний при беременности	246
6.1. Лекарственные средства, используемые для профилактики и лечения железодефицитной анемии.....	247
6.2. Лекарственные средства, используемые для лечения заболеваний почек и мочевыводящих путей	255
6.3. Лекарственные средства, используемые для лечения артериальной гипертензии	262
6.4. Антиаритмические лекарственные средства.....	290
6.5. Сахарный диабет и беременность.....	305
6.6. Заболевания печени и органов желудочно-кишечного тракта ...	317

6.7. Болезни органов дыхания	351
6.8. Средства для лечения тромбофилий	388
6.10. Болезни суставов и скелетных мышц, в том числе симфизиопатии.....	426
6.11. Болезни нервной системы. Эпилепсия	439
6.12. Средства для лечения болезней кожи	471
ГЛАВА 7. Гормональные средства, применяемые в акушерстве и гинекологии	487
7.1. Эстрогены, гестагены, глюкокортикоиды.....	489
7.2. Гонадотропины и антигонадотропины	517
7.3. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов.....	548
7.4. Агонисты дофаминовых рецепторов	556
7.5. Гормональные контрацептивы.....	562
7.6. Средства заместительной гормональной терапии.....	585
7.7. Лекарственные растения, обладающие фитэстрогенным эффектом.....	598
7.8. Лекарственные средства для профилактики и лечения остеопороза	601
7.9. Антигестагены	611
ГЛАВА 8. Лекарственные средства для лечения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза	612
8.1. Иммунокорригирующие лекарственные средства.....	612
8.2. Нестероидные противовоспалительные средства.....	616
8.3. Средства, улучшающие кровоток в малом тазу. Антикоагулянты, дезагреганты.....	617
8.4. Средства, улучшающие трофику тканей.....	618
8.6. Средства для фонофореза.....	628
ГЛАВА 9. Средства адьювантной терапии гинекологических заболеваний.....	632
9.1. Миома матки	633
9.2. Эндометриоз	633
9.3. Синдром поликистозных яичников	633
ГЛАВА 10. Обеззараживающие и нормализующие биоценоз влагалища лекарственные средства.....	637
10.1. Обеззараживающие лекарственные средства.....	637
10.2. Средства, нормализующие биоценоз влагалища.....	642
10.3. Дезинфектанты для обработки помещений и средств ухода в акушерстве и гинекологии	647

ГЛАВА 11. Вакцины против инфекций	675
11.1. Вакцины против вируса папилломы человека	675
11.2. Вакцина для профилактики краснухи.....	680
11.3. Вакцина против герпетической инфекции	683
ГЛАВА 12. Лекарственные средства для медикаментозного прерывания беременности и предохранения от нежелаемого ее наступления	686
12.1. Средства для медикаментозного прерывания беременности....	686
12.2. Негормональные контрацептивы.....	690
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Лекарственные средства при различных состояниях и синдромах в акушерстве и гинекологии	697
ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Лекарственные средства и беременность	711
ПРИЛОЖЕНИЕ 3. Лекарственные средства и кормление грудью	732
ПРИЛОЖЕНИЕ 4. Влияние лекарственных препаратов на плод	750
Предметный указатель	777
Алфавитный указатель препаратов	781

ОТ АВТОРОВ

Совет Министров здравоохранения Евросоюза в последние дни 2009 года отметил ряд негативных тенденций в лекарственном обеспечении жителей Европы, основной из которых названа «лекарственная распушенность» врачей различных специальностей. Вместо провозглашенно-го ВОЗ в конце XX века постулата «демедикизация лечебного процесса в XXI веке» первое его десятилетие характеризуется широким использованием лекарственных средств, эффективность которых не доказана.

Именно это обстоятельство лежит в основе «акушерской агрессии» как фактора, снижающего результативность медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам.

Участившиеся в последнее время неблагоприятные исходы судебных процессов в отношении врачей, назначивших неверное лечение, требуют еще раз акцентировать внимание на ошибках фармакотерапии, честно определенных в прекрасном труде И.В. Тимофеева¹.

Цитируя нашего современника В.Ф. Чавнецова, позволим вспомнить о наиболее типичных причинах неправомерных действий врачей, назначающих ЛС:

- не назначаются лекарственные препараты, которые показаны;
- показанные лекарственные средства применяются неверно;
- назначаются противопоказанные лекарственные препараты;
- назначаются непоказанные лекарственные препараты;
- используются нерациональные сочетания лекарственных препаратов.

Разумеется, врач должен лечить, в том числе и фармацевтическими средствами. Но фармакотерапия никогда не была и, вероятно, не будет единственным методом лечения. «Нож, трава и слово» не потеряли значения и в XXI веке. Более того, на последнем Конгрессе FIGO вообще не обсуждались вопросы гормонотерапии миомы и эндометриоза; причина известна: современная медицина не располагает доказательной базой для назначения лекарственных средств с целью излечения указанных болезней — радикально только хирургическое вмешательство. Значит ли это, что их не нужно лечить вообще? Отнюдь нет. До тех пор, пока нет императивных показаний к хирургическому компоненту, пациентки с миомой и эндометриозом могут либо не лечиться вообще, если симптомов нет, либо получить лечение того сопутствующего болезненного состояния, синдрома (нарушения менструального цикла, воспалительный процесс), который беспокоит пациентку при отсутствии показаний к оперативному лечению. Еще в большей степени это относится к акушерству. Лечение беременных, а особенно «плодов как пациентов» — мировая научно-клиническая

¹ Тимофеев И.В. Патология лечения: Рук-во для врачей. — Спб.: Северо-запад, 1999.

проблема. Увы, в мире нет средств, «сохраняющих» беременность, «улучшающих маточно-плодный кровоток» и ликвидирующих гипоксию плода. И это вовсе не значит, что к этому не следует стремиться. Но средства должны быть либо доказанными, либо, как минимум, безвредными, ибо «поп посеге» было, есть и вечно будет основой врачебной этики и профессионализма. Разумеется, только стандартизованная, пусть и по самым лучшим мировым достижениям, лечебная база — тоже тормоз на пути прогресса. Врач имеет право на свою оценку предлагаемых медикаментов, он должен накапливать опыт работы с ними, но всё при том же условии — безвредности. Определение безвредности не так просто, как могло бы быть: в мире известно многое, если не почти всё, о вредном влиянии целых фармацевтических групп и их представителей на эмбриофетальную систему; в то же время *безвредность*, не доказанная во время доклинических и постклинических испытаний, является основанием для производителей, составителей справочников и формуляров указывать: «Не рекомендован при беременности» или причиной аналогичных запретов и полузапретов. Именно поэтому в настоящем издании мы преследовали три цели: 1) сообщить врачу, что ему диктует основной документ страны, а именно Реестр лекарственных средств РФ — в каждой рубрике указано: разрешен, не разрешен, нет сведений; 2) сравнить эту информацию с данными FDA; 3) при отсутствии сведений обращаться к Кокрейновским протоколам, вырабатывать собственную позицию и быть не пассивным участником фармакотерапии, а ее активистом. Без этого невозможно быть грамотным врачом, зато есть риск остаться эскулапом с навязанными извне знаниями, в том числе дистрибьюторами различных компаний с целью продвижения препаратов.

Прогресс в познании причин и патологических механизмов, лежащих в основе заболеваний, способствовал созданию противодействующих им лекарственных средств. Однако наряду с положительным благотворным их влиянием мы зачастую забываем об ограничениях в их применении. Отсутствие защитных механизмов у бластоцисты, зародыша и эмбриона, а кроме того, и достаточных знаний, касающихся влияния того или иного лекарственного препарата на плод, требует назначать их исходя из интересов не только матери, но и плода. И в этом аспекте основным правилом, которым руководствуется врач, должен быть всё тот же принцип «Не навреди!».

Авторский коллектив надеется, что настоящее пособие станет очередным шагом на пути к цивилизованной медицине в нашей стране, в частности в репродуктологии.

УЧАСТНИКИ ИЗДАНИЯ

Главный редактор

Радзинский Виктор Евсеевич — заслуженный деятель науки РФ, главный внештатный специалист-эксперт по акушерству и гинекологии Росздравнадзора, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов

Ответственный редактор

Тотчиев Георгий Феликсович — д-р мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов

Авторский коллектив

Адамян Лейла Владимировна — главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Минздравсоцразвития РФ, д-р мед. наук, проф., академик РАН, зав. кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ

Артымук Наталья Владимировна — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2 Кемеровской государственной медицинской академии

Ермакова Олеся Анатольевна — сотрудник кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов

Радзинский Виктор Евсеевич — заслуженный деятель науки РФ, главный внештатный специалист-эксперт по акушерству и гинекологии Росздравнадзора, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов

Савельева Ирина Сергеевна — д-р мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов

Токтар Лилия Равильевна — ассистент кафедры Российского университета дружбы народов

Тотчиев Георгий Феликсович — д-р мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов

Хамошина Марина Борисовна — д-р мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов

При подготовке формуляра использовались материалы Национального руководства по акушерству, 2-е изд., под ред. акад. РАМН Э.К. Айламазяна, проф. В.Е. Радзинского, акад. РАМН Г.М. Савельевой (авторский коллектив: С.В. Апресян, И.Н. Костин, М.Б. Хамошина, Е.Е. Григорьева, И.С. Савельева, А.И. Ковалёв, Ч.Г. Гагаев, А.В. Карпушина, Л.А. Ашрафян, Л.Р. Токтар, Н.В. Артымук, Н.И. Захарова).

Материалы подготовлены на основании и с учетом «Большого справочника лекарственных средств» под ред. проф. Л.Е. Зиганшиной, чл.-кор. РАМН В.К. Лепихина, акад. РАМН В.И. Петрова, чл.-кор. РАМН Р.У. Хабриева (авторский коллектив: Т.Р. Абакумова, Э.Г. Александрова, И.С. Бурашникова, Р.Г. Гамирова, С.В. Голубцова, А.У. Зиганшин, Б.А. Зиганшин, А.П. Зиганшина, Л.Е. Зиганшина, Р.Ю. Ильина, Р.Р. Камалиев, А.А. Кораблева, А.В. Кучаева, Д.Р. Магсумова, Р.Р. Ниязов, Д.В. Пасынков, О.О. Пасынкова, И.В. Прохорова, С.В. Рыбакова, А.Ф. Титаренко, В.Н. Хазиахметова, Е.А. Чуенкова, Ф.Г. Шигабутдинова, Е.В. Юдина).

КАК ПОЛЬЗОВАТЬСЯ КНИГОЙ

Все главы формуляра построены по единому принципу. В начале главы дана сводная таблица с перечнем препаратов, упоминаемых в главе, и решением их к использованию при беременности и лактации по данным РЛС и FDA.

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
β₂-Адреномиметики					
Гексопреналин	1	Во II, III trimestрах	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Сальбутамол	2	Нет	Нет	С	Нет данных
Фенотерол	3	Да	Нет	В	Нет данных

Курсивом даны рекомендации Британского общества акушеров-гинекологов и сведения доказательной медицины.

Согласно данным центрального Международного регистра клинических испытаний («Кокрейновское сотрудничество»), достоверных различий в эффективности токолитиков разных классов нет.

Для каждого препарата, описываемого в главе, приведены следующие сведения:

- фармакологический/химический класс;
- терапевтический класс АТХ;
- механизм действия;
- фармакологические эффекты;
- показания к применению;
- дозирование;
- противопоказания;
- побочные эффекты;
- передозировка;
- клинически значимые взаимодействия;
- беременность;
- кормление грудью;
- торговые наименования, формы выпуска и производители.

Для препаратов, имеющих несколько различных показаний к применению, показания, используемые в акушерстве и гинекологии, даны на серой плашке.

Фармакологические эффекты

- **Токолитический;**
- бронходилатирующий.

В конце книги приведены два предметных указателя. Предметный указатель включает заболевания и состояния, встречающиеся в акушерстве и гинекологии и подлежащие фармакотерапии.

Указатель лекарственных средств включает лекарственные средства по международным непатентованным и по торговым наименованиям. Торговые наименования даны курсивом.

Экслютон 585

Эргокальциферол 604, 607

Эскапел 506

Маркировка лекарственных средств

Одним из шагов при организации безопасного лечения во время беременности стало обязательное введение специальной маркировки лекарственных средств. Маркировки содержат информацию о степени риска применения препарата во время беременности и уровне исследований, доказывающих его безопасность.

По действию на плод лекарственные препараты подразделяются на три основные группы:

- не проникающие через плаценту и, следовательно, не оказывающие прямого влияния на плод;
- осуществляющие трансплацентарный переход и влияющие на плод;
- проходящие через плаценту и накапливающиеся в организме плода. Специфическое токсическое действие препаратов может носить характер эмбриотоксического, фетотоксического и тератогенного эффекта.
- **Эмбриотоксическое** действие особенно проявляется в первые 3 нед беременности за счет влияния препарата на зиготу и бластоцисту. Подобным действием обладают некоторые антибиотики, а также цитостатики, барбитураты, сульфаниламидные препараты.
- **Фетотоксическое** действие фармакологических препаратов проявляется в общем сильном токсическом влиянии на плод или в возникновении того или иного специфического побочного эффекта. Фетотоксическое действие препаратов может выражаться в виде структурных либо функциональных отклонений. Так, например, индометацин, как и большинство НПВС, получаемых беременными в I триместре, является причиной гипотрофии плода.
- **Тератогенное** действие — свойство физического, химического или биологического фактора, в частности лекарственного средства, вызывать нарушения процессов эмбриогенеза, приводящие к аномалиям развития.

Выделяют пять основных категорий риска применения ЛС при беременности (классификация FDA).

- **Категория А** — препарат, который использовали многие беременные (в том числе при исследованиях под контролем) и женщины детородного возраста, при этом не существует обоснованных данных о том, что после его использования участились пороки развития плода, не выявлено прямого или непрямого побочного воздействия на плод (пример — фолиевая кислота, левотироксин).
- **Категория В** — исследование на животных доказало безопасность препарата, но не имеется данных клинических испытаний либо при исследовании на животных выявлены побочные эффекты, которые не подтверждены проведенными клиническими испытаниями (пример — амоксициллин).
- **Категория С** — препарат, который вследствие фармакологического эффекта вызывает (или может вызвать) неблагоприятные побочные эффекты, но не вызывает пороков развития. Побочные эффекты могут быть обратимыми, либо исследования на животных доказали опасность препарата, но клинические испытания не проводились. Лекарственное средство данной категории следует назначать только в том случае, если польза от его применения превосходит потенциальный риск для плода (пример — нифедипин, омепразол).
- **Категория D** — препарат, который вследствие фармакологического эффекта вызывает (или может вызвать) необратимые неблагоприятные побочные эффекты, пороки развития. Либо исследования доказали опасность препарата для людей, но, несмотря на это, возможно применение препарата по жизненным показаниям, когда более безопасные препараты неэффективны (пример — дифенин, пропилтиоурацил).
- **Категория X** — исследования на животных или опыт применения у людей указывает на большую опасность препарата, которая более значима, чем любая возможная польза от его применения во время беременности. Препарат противопоказан беременным и женщинам, у которых беременность может наступить (пример — варфарин, талидомид).

Дополнительную информацию можно получить в Кокрейновских протоколах: www.cochrane.org.

К формуляру имеется приложение на компакт-диске, включающее дополнительные сведения, не вошедшие в книгу.

МЕТОДОЛОГИЯ СОЗДАНИЯ И ПРОГРАММА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА

Формуляр медикаментов, используемых в акушерско-гинекологической практике, — первое издание в России, подготовленное высококвалифицированным авторским коллективом на основании отечественной и международной информации о позитивных и негативных влияниях лекарственных средств на специфические функции женского организма в различные периоды жизни, на организм беременной женщины и плод, а также о возможности фармакотерапии в период лактации.

Почему необходимо подобное издание? На сегодняшний день возникла необходимость создать такой источник информации, где будет представлена точная, современная и непредвзятая информация о медикаментах, которая позволит нейтрализовать агрессивное коммерческое продвижение и рекламу лекарственных средств. Формуляр лекарственных средств в акушерстве и гинекологии, — первый шаг на пути создания национального стандарта, помогающего рационально использовать лекарства в акушерско-гинекологической практике.

Ниже перечислены требования и мероприятия, которыми руководствовались и которые проводились при подготовке формуляра лекарственных средств в акушерстве и гинекологии.

Концепция и управление проектом

Для работы над проектом была создана группа управления в составе руководителя и менеджеров проекта.

Для разработки концепции и системы управления проектом его руководители провели множество консультаций с отечественными специалистами: врачами акушерами-гинекологами и клиническими фармакологами.

В результате разработана концепция проекта, определены этапы, их последовательность и сроки исполнения, сформулированы требования к этапам и исполнителям; утверждены инструкции и выбраны методы контроля.

Цель

Обеспечить врачей акушеров-гинекологов всей современной информацией в области клинической фармакологии, необходимой для практического использования и отбора лекарственных средств, что позволит существенно повысить качество специализированной медицинской помощи в Российской Федерации.

Задачи

Проанализировать все современные источники достоверной высококачественной информации.

На основе полученных данных составить обобщающие материалы с учетом особенностей отечественного здравоохранения по следующим направлениям:

- способствовать надлежащему использованию наиболее безопасных, эффективных и высококачественных ЛС;
- способствовать отказу от вредных, неэффективных и низкокачественных ЛС;
- способствовать эффективному расходованию средств на ЛС и облегчить доступ пациентов к жизненно важным ЛС;
- формуляр должен быть доступен в момент оказания медицинской помощи.

Аудитория

Российский формуляр лекарственных средств в акушерстве и гинекологии, предназначен для врачей акушеров-гинекологов, аспирантов, ординаторов и интернов, слушателей факультетов повышения квалификации по специальности «Акушерство и гинекология». Может быть использован акушерками, работающими самостоятельно в сельской местности, а также студентами старших курсов медицинских вузов.

Этапы разработки

Создание команды управления, команды разработчиков и выработка концепции, выбор тем, поиск литературы, подготовка авторских материалов, экспертиза, редактирование, независимое научное редактирование с получением обратной связи от научных редакторов (специалисты — клинические фармакологи), публикация, внедрение, получение обратной связи и дальнейшее улучшение.

Разработчики

Авторы-составители (члены Акушерско-гинекологического формулярного комитета) — практикующие врачи, сотрудники научно-исследовательских учреждений России, руководители кафедр.

Председатель Акушерско-гинекологического формулярного комитета — проф. В.Е. Радзинский.

Научные редакторы — ведущие специалисты — клинические фармакологи.

Редакторы издательства — практикующие врачи с опытом работы в издательстве не менее 5 лет.

Руководители проекта — специалисты, имеющие опыт руководства проектами с большим числом участников при ограниченных сроках создания, владеющие методологией подготовки специализированных медицинских руководств.

Всем специалистам были предоставлены описание проекта, формат статьи, инструкция по составлению каждого элемента содержания, источники информации и инструкции по их использованию, пример каждого элемента содержания. В инструкциях для составителей указывалась необходимость подтверждать эффективность (польза/вред) вмешательств в независимых источниках информации, недопустимость упоминания каких-либо коммерческих наименований. Приведены международные (некоммерческие) названия лекарственных средств, которые проверялись редакторами издательства по Государственному реестру зарегистрированных лекарственных средств (по состоянию на 01 июля 2010 г.). В требованиях к авторам-составителям подчеркивалось, что материалы должны кратко и конкретно отвечать на клинические вопросы. После редактирования текст согласовывался с авторами.

Со всеми разработчиками руководитель проекта и ответственные редакторы поддерживали непрерывную связь по телефону и электронной почте с целью решения оперативных вопросов.

Источники информации

Отбор и поиск источников информации о лекарственных средствах является центральным звеном в методологии разработки формуляра.

В настоящее время в мире имеется множество источников информации о ЛС: журналы, книги, компакт-диски, интернет-сайты. В имеющемся многообразии источников информации часто довольно сложно найти наиболее достоверные. Разработчики формуляра предприняли максимум усилий, чтобы найти наиболее высококачественные доказательства.

Все источники информации о лекарственных средствах, которые использовались при составлении формуляра, можно разделить на основные и дополнительные (см. табл.).

Таблица. Источники информации при разработке формуляра лекарственных средств

Источник информации	Краткое описание	Адрес в Интернете	Доступ
ОСНОВНЫЕ			
Формуляры лекарственных средств			
Модельный формуляр лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (WHO Model Formulary)	Адаптированная к России версия модельного формуляра ВОЗ издана на русском языке в виде «Руководства по рациональному использованию лекарственных средств» (М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006)	http://mednet3.who.int/EMLib/ (оригинальная версия) http://www.formular.ru — адаптированная версия	Свободный В свободном доступе — только примеры глав

Продолжение табл.

Источник информации	Краткое описание	Адрес в Интернете	Доступ
Справочники лекарственных средств			
Справочник «Лекарственные средства» под ред. Р.У. Хабриева, А.Г. Чучалина, Л.Е. Зиганшиной	Независимая и критически оцениваемая информация об эффектах лекарственных средств	www.klinrek.ru	www.klinrek.ru — демонстрационная версия, распространяется в виде печатного издания
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ			
Первичные			
<i>Публикации в медицинских журналах</i>			
BMJ JAMA The Lancet The New England Journal of Medicine	Основные профессиональные медицинские журналы с наибольшим индексом цитируемости	www.bmj.com http://jama.ama-assn.org www.thelancet.com www.nejm.org	По подписке По подписке По подписке Свободный
<i>Библиографические базы данных</i>			
Medline	Крупнейшая реферативная база медико-биологических публикаций	www.pubmed.gov	По подписке
EMBASE	База содержит сведения медико-биологического и фармацевтического профиля, но в отличие от MEDLINE состоит из источников, две трети объема которых составляют работы, выполненные не в англоязычных странах	http://www.embase.com/search	По подписке

Окончание табл.

Источник информации	Краткое описание	Адрес в Интернете	Доступ
Вторичные			
Clinical Evidence	Регулярно обновляемое издание, в котором применительно к самым распространенным заболеваниям рассмотрены основные лечебные и профилактические вмешательства, приведены сведения об их эффективности	www.clinicalevidence.com	По подписке
The Cochrane Database of Systematic Reviews	База данных метаанализов и систематических обзоров	www.cochrane.org	По подписке
Database of Abstracts of Reviews of Effects	База данных рефератов, анализирующих систематические обзоры эффективности вмешательств	www.cochrane.org	По подписке
Третичные			
Справочники ЛС (Lexi-Comp и др.)	Авторитетный источник постоянно обновляемой информации о лекарственных средствах	www.lexi.com	По подписке
Британская фармакопея (Martindale: the complete drug reference)	Полное руководство по применению лекарственных препаратов в Великобритании	http://www.micromedex.com/products/martindale/	По подписке
Американская фармакопея, том 1 (USP DI, Vol. 1)	Основной источник фармакологической информации для американских фармацевтов и врачей	www.micromedex.com/products/uspdi/	По подписке

ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ

Замечания и пожелания по подготовке книги «Формуляр лекарственных средств, применяемых в акушерстве и гинекологии» можно направлять по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, 4; электронный адрес: info@geotar.ru.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- * — обозначение торгового наименования лекарственного средства
 - ® — обозначение не зарегистрированного в России лекарственного средства
 - ® — обозначение препаратов, аннулированных из Государственного реестра ЛС
 - ⊕ — обозначение материалов, представленных в приложении на компакт-диске
- АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада
АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АСТ — аспартатаминотрансфераза
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
БЦЖ — бацилла Кальметта–Герена
ВЗОМТ — воспалительные заболевания органов малого таза
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВПЧ — вирус папилломы человека
ВЧД — внутричерепное давление
ГК — глюкокортикоиды
ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия
ГОКМП — гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
ДИ — доверительный интервал
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕД — единица действия
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗАО — закрытое акционерное общество
ЗГТ — заместительная гормональная терапия
ЗУГ — закрытоугольная глаукома
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИГСС — идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз
ИМ — инфаркт миокарда
КЕД — кошачья единица действия
КК — клиренс креатинина
КОС — кислотно-основное состояние
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПНП — липопротеины низкой плотности

- ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности
ЛС — лекарственные средства
МАО — моноаминоксидаза
МЕ — международная единица
МНО — международное нормализованное отношение
МПД — минимальная пирогенная доза
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
ОИМ — острый инфаркт миокарда
ООО — открытое акционерное общество
ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление
ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 с
ОЦК — объем циркулирующей крови
ПВ — протромбиновое время
ПГ — простагландины
РЛС — Регистр лекарственных средств
РМЖ — рак молочной железы
РНК — рибонуклеиновая кислота
СГСЯ — синдром гиперстимуляции яичников
СКВ — системная красная волчанка
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
СССУ — синдром слабости синусового узла
ТТС — трансдермальная терапевтическая система
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФВД — функция внешнего дыхания
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ — хорионический гонадотропин человека
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН — хроническая почечная недостаточность
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
ЦМВ — цитомегаловирус
ЦНС — центральная нервная система
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ЭКГ — электрокардиография
ЭхоКГ — эхокардиография
FDA — Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (*Food and Drug Administration*)
NYHA — New York Heart Association
WPW — синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта

Глава 1

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТОНУС МИОМЕТРИЯ

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА КОНТРАКТИЛЬНОСТЬ МИОМЕТРИЯ

Причинами изменений сократительной активности матки могут быть нарушения различных звеньев механизма ее регуляции. Родовая деятельность, начало которой генетически детерминировано, имеет ряд особенностей, обусловленных сокращением гладкомышечной клетки, функционированием ее кальциевого канала. При нарушении каких-либо звеньев механизма регуляции сократительная активность матки изменяется разнонаправленно — в сторону как гипо-, так и гиперактивности. Нерешенные проблемы контрактильности не позволяют преодолеть обусловленные ее аномалиями поздние выкидыши, преждевременные роды, слабость и чрезмерно бурную родовую деятельность, гипотонические кровотечения.

1.1. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МИОМЕТРИЯ

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
β₂-адреномиметики					
Гексопреналин	1	Во II, III триместрах	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Сальбутамол	2	Нет	Нет	C	Нет данных
Фенотерол	3	Да	Нет	B	Нет данных
НПВС					
Индометацин	4	Да	Нет данных	B	C

Окончание табл.

Препараты магния					
Магния сульфат	5	Да	Да	А	В
Блокаторы кальциевых каналов					
Нифедипин	6	Во II, III три-местрах	Нет	С	С

К препаратам, подавляющим сократительную активность матки, относятся токолитики.

Среди них выделяют следующие основные группы:

- β_2 -адреномиметики;
- ингибиторы биосинтеза простагландинов;
- магния сульфат;
- блокаторы кальциевых каналов;
- антагонисты и блокаторы рецепторов окситоцина.

Токолитики

Лицензированные	Нелицензированные
β_2 -Адреномиметики	НПВС
Атосибан [®]	Блокаторы кальциевых каналов
	Препараты магния

Широкое распространение и успешное использование во всем мире β_2 -адреномиметиков свидетельствует об их ведущей роли в профилактике и лечении угрозы недонашивания плода. Согласно современным представлениям, механизм утерорелаксирующего действия β_2 -адреномиметиков заключается в вызываемой ими активации фермента клеточной мембраны аденилатциклазы, что ведет к снижению концентрации свободно циркулирующих ионов кальция в цитозоле, сопровождаясь расслаблением мышечной клетки и в целом миометрия. Действие на сердечно-сосудистую систему проявляется возрастанием частоты сердечных сокращений, уменьшением систолического и диастолического давления. Такой кардиотропный эффект необходимо учитывать при лечении этими препаратами, особенно при их взаимодействии с другими лекарственными средствами. Для снижения побочных сердечно-сосудистых действий обязательно назначают блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, финоптин, изопртин, верапамил).

В последние годы в России самым распространенным и часто используемым препаратом из группы β_2 -адреномиметиков выступает гексопреналин (гинипрал[®]), селективный β_2 -симпатомиметик, расслабляющий мускулатуру матки. Вследствие своей селективности гексопреналин оказывает незначительное действие на сердечную деятельность и кровоток беременной и плода.

Определяющая роль в регуляции сократительной функции матки в процессе родов отводится простагландинам (особенно ПГФ₂ α). Токолитическое действие ингибиторов синтеза простагландинов доказано экспе-

риментально и в результате клинических наблюдений. Через 2–3 ч после введения индометацина снижается тонус матки, уменьшается продолжительность схваток, в результате чего полная нормализация сократительной активности наступает через 3–4 дня от начала лечения.

Использование магния сульфата основано на конкурентном механизме действия ионов Mg^{2+} , замедляющих освобождение Ca^{2+} из внутриклеточного депо, снижая тем самым тонус и сократительную активность миометрия. Важным аспектом использования магния сульфата в акушерской практике следует считать противосудорожное действие препарата, что позволяет применять его для лечения преэклампсии и эклампсии.

Одним из перспективных препаратов для лечения преждевременных родов выступает атосибан[®] — антагонист окситоциновых рецепторов. Известно, что плотность окситоциновых рецепторов на мембране гладкомышечных клеток миометрия резко увеличивается накануне родов, вызывая повышение чувствительности миометрия к физиологическим концентрациям окситоцина. Аналогичное увеличение плотности рецепторов отмечается и при преждевременных родах, что указывает на роль окситоцина в развитии этой патологии. Очевидно, блокирование рецепторов окситоцина конкурентным антагонистом окситоцина и вазопрессина атосибаном[®], обладающим токолитическими свойствами, может быть терапевтической альтернативой при лечении преждевременных родов.

Согласно данным центрального Международного регистра клинических испытаний («Кокрейновское сотрудничество»), достоверных различий в эффективности токолитиков разных классов нет. Ни одно из проведенных рандомизированных клинических исследований не выявило улучшения перинатальных исходов при применении токолитической терапии (уровень доказательности А). Британское королевское общество акушеров-гинекологов рекомендует считать целесообразным назначение токолитиков при угрозе преждевременных родов исключительно для обеспечения транспортировки плода in utero в учреждение соответствующего уровня и профилактики РДС плода (уровень доказательности А). В связи с отсутствием доказательств эффективности «профилактические» курсы токолитиков (после эпизода угрожающих преждевременных родов) нецелесообразны (уровень доказательности А). Препаратами выбора для токолиза в мире в настоящее время признаны нифедипин (блокатор кальциевых каналов) и атосибан[®] (антагонист окситоциновых рецепторов), что обусловлено меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с другими токолитическими средствами (уровень доказательности А).

Гексопреналин (Hexoprenaline)

Фармакологический/химический класс

Селективные агонисты β_2 -адренорецепторов.

Терапевтический класс АТХ

Средства для снижения тонуса и сократительной активности миометрия.

Механизм действия

Селективный β_2 -адреностимулятор. Активирует аденилатциклазу и увеличивает уровень цАМФ, снижая тем самым концентрацию внутриклеточного Ca^{2+} . Стимулирует гликогенолиз.

Фармакологические эффекты

• **Токолитический;**

- бронходилатирующий.

Показания к применению

• **Токолиз;**

- бронхиальная астма (лечение и профилактика).

Дозирование

Токолиз

- Для острого токолиза внутривенно медленно 10 мкг (растворив в 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы) в течение 5–10 мин. При необходимости можно продолжить внутривенное капельное введение в дозе 0,3 мкг/мин.
- При массивном токолизе внутривенное капельное введение 0,3 мкг/мин. При необходимости можно начать лечение с медленного внутривенного струйного введения 10 мкг. Суточная доза — до 430 мкг (превышение возможно только в исключительных случаях). Для внутривенного капельного введения концентрат для инфузий разводят в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы.
- При длительном токолизе внутривенно капельное введение со скоростью 0,075 мкг/мин. Капельное введение желательно осуществлять при помощи автоматического инфузионного насоса, поскольку объем вводимой жидкости не должен превышать 1,5 л/сут. Если сокращения матки отсутствуют в течение 48 ч, можно назначить внутрь в виде таблеток. Дозу подбирают индивидуально. Вначале назначают по 500 мкг каждые 3 ч, затем каждые 4–6 ч. *Курс лечения гексопреналином не должен превышать 3 сут в связи с развивающейся нечувствительностью рецепторного аппарата и отсутствием доказательной базы (профилактические курсы токолитиков неэффективны — уровень доказательности А).*
- Далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, тиреотоксикоз, фибрилляция и трепетание предсердий, миокардит, кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, печеночная и/или почечная недостаточность.
- Преждевременная отслойка плаценты, инфекционные поражения эндометрия, беременность (I триместр).

Побочные эффекты

- Со стороны сердечно-сосудистой системы:
– тахикардия;

- снижение АД (преимущественно диастолического);
- желудочковая экстрасистолия, кардиалгия.
- Со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ):
 - тошнота;
 - рвота;
 - атония кишечника.
- Со стороны дыхательной системы:
 - бронхоспазм (у новорожденных);
 - диспноэ;
 - отек легких.
- Со стороны нервной системы:
 - головная боль;
 - тревожность;
 - мышечный тремор;
 - головокружение.

Передозировка — см. Приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. **Применение в I триместре противопоказано.**

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Гинипрал, таблетки 0,5 мг № 5; 0,5 мг № 10; 0,5 мг № 20; 5 мкг/мл — 2 мл № 5; Никомед — Австрия.

Для парентерального введения

- Гинипрал, концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения [с объемной активностью на дату изготовления] 5 мкг/мл — 2 мл № 25; 5 мкг/мл — 2 мл № 561; 25 мкг — 5 мл № 5; Никомед — Австрия;
- гинипрал, концентрат для приготовления раствора для инфузий 25 мкг — 5 мл № 25; 25 мкг — 5 мл № 301; 5 мкг/мл — 2 мл № 5; Никомед — Австрия;
- гинипрал, раствор для внутривенного введения 5 мкг/мл — 2 мл № 10; 5 мкг/мл — 2 мл № 25; Никомед — Австрия.

Индометацин (*Indomethacin*)

Фармакологический/химический класс

Ингибиторы синтеза простагландинов.

Терапевтический класс

Нестероидные противовоспалительные средства.

Механизм действия

Неизбирательно ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что приводит к снижению скорости синтеза простагландинов и тромбксана.

Фармакологические эффекты

- **Токолитик** (рекомендован с 16-й по 32-ю нед беременности);
- **подавление синтеза простагландинов;**
- **противовоспалительный;**
- **аналгезирующий;**
- **жаропонижающий;**
- **антиагрегантный:** обратимо ингибирует агрегацию тромбоцитов. Функции тромбоцитов восстанавливаются через 1 день после прекращения приема индометацина.

Фармакокинетика

Абсорбция полная, быстрая (снижается при приеме с пищей). Связь с белками плазмы — 99%. Биотрансформация происходит в печени. $T_{1/2}$ — 4,5 ч (2,6–11,2 ч). Элиминация почками — 60% (10–20% в неизменном виде), с фекалиями — 33% (кишечно-печеночная циркуляция). Не удаляется при гемодиализе.

Показания к применению

- **Средство для токолиза;**
- **обезболивающее и противовоспалительное средство;**
- **альгодисменорея;**
- **воспалительные заболевания органов малого таза, в том числе хронический эндометрит, сальпингоофорит;**
- **болевого синдром.**

Дозирование и пути введения

В акушерской и гинекологической практике преимущественно используют ректальное введение препарата.

- **Ректальные суппозитории** вводят по 50 мг 1–3 раза. Профилактически не назначают. Срок острого токолиза 2–3 дня. Также с токолитической целью может быть использована следующая схема: 100 мг — первое введение, последующие — по 50 мг с интервалом 8 ч. В гинекологической практике для лечения острых воспалительных заболеваний или после обострения хронического процесса, а также после завершения иммуноактивного лечения (продигиозан, гоновакцина) назначают по 50–100 мг однократно на ночь. Максимальная суточная доза составляет 200 мг. Курс — 5–6 дней.
- **Внутрь таблетки** принимают во время или после еды. Начальная доза составляет 25 мг 2–3 раза в сутки; при необходимости дозу увеличивают до 50 мг 3 раза в сутки. Таблетки ретард (75 мг) принимают 1–2 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 75–200 мг.

Безопасным считается применение с 16 по 32 нед беременности.

Противопоказания

- Бронхиальная астма;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенный колит;
- кровотечение (внутричерепное, желудочно-кишечное);
- врожденные пороки сердца (тяжелая коарктация аорты, атрезия легочной артерии, тяжелые формы тетрады Фалло);
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН), артериальная гипертензия;
- цирроз печени с портальной гипертензией, печеночная недостаточность;
- хроническая почечная недостаточность (ХПН), отеки,
- гемофилия, гипокоагуляция, заболевания крови;
- нарушение цветового зрения, заболевания зрительного нерва;
- патология вестибулярного аппарата, снижение слуха;
- проктит, геморрой (для ректального применения).

Побочные эффекты

- Колит, энтероколит, желудочно-кишечное кровотечение, панкреатит;
- обильные менструации;
- гематурия, цистит, протеинурия, гиперкалиемия, интерстициальный нефрит, нефротический синдром;
- сердечные аритмии, отек легких, повышение АД;
- сильная головная боль, забывчивость, депрессия, спутанность сознания, дизартрия, периферическая нейропатия;
- крапивница, зуд, кожные высыпания;
- агранулоцитоз (гранулоцитопения), анемия, апластическая анемия (панцитопения), тромбоцитопения, ДВС-синдром, тромбоцитопения;
- токсический гепатит или желтуха;
- реакции гиперчувствительности (анафилактическая или анафилактикоидная реакция).

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуски и производители

Для приема внутрь

- Индометацин, таблетки 25 мг № 20; 25 мг № 30; Оболенское фармацевтическое предприятие ЗАО — РФ, далее — см. Приложение ☉.

King J., Flenady V., Cole S., Thornton S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour // The Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2005. — N 2. — Art. No.: CD001992.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD001992.pub2.

Магния сульфат (*Magnesium sulfate*)

Фармакологические эффекты

- Противосудорожный;
- токолитический;
- гипотензивный;
- желчегонный;
- слабительный;
- антиаритмический;
- спазмолитический.

Фармакокинетика

При любом пути введения проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер. Связь с внутриклеточными белками и макроэргическими фосфатами — 30%. $T_{C_{max}}$ — 4 ч. Mg^{2+} депонируется в костях, скелетной мускулатуре, почках, печени и миокарде, в небольших количествах — в тканевой жидкости и эритроцитах. Концентрация в материнском молоке в 2 раза превышает таковую в плазме. Элиминация почками и с фекалиями (при приеме внутрь).

Показания

- Профилактика и лечение судорожного синдрома при гестозе, преэклампсии и эклампсии (*препарат выбора для профилактики эклампсии и лечения судорожного синдрома при эклампсии — уровень доказательности А*);
- угроза преждевременных родов (*однако, использование препарата не ассоциировано с пролонгацией беременности — уровень доказательности А*);
- артериальная гипертензия;
- профилактика и лечение гипомагниемии;
- дискинезия желчевыводящих путей по гипотензивному типу.

Дозирование и пути введения

При преэклампсии и эклампсии внутривенно капельно проводят инфузию со скоростью 1 г/ч в дозе до 12, 18, 25 г сухого вещества в зависимости от степени тяжести гестоза, до 50 г сухого вещества (из них 2–4 г в течение первых 30 мин, остальные — в течение суток)

4 г в течение 5–10 мин — нагрузочная доза, поддерживающая доза 1 г/ч в течение 24 ч (*рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности А*). Рецидивирующие приступы следует лечить либо болюсным введением 2 г сульфата магния, либо путем увеличения темпа вливания до 1,5 или 2,0 г/ч (*рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности А*).

Если женщине назначен сульфат магния, следует продолжать его введение в течение 24 ч после родов или в течение 24 ч после последнего приступа (*рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности IA*).

Для лечения угрожающих преждевременных родов используют 25% раствор сернокислого магния от 10 до 20 г сухого вещества. Введение раствора осуществляют с помощью инфузомата, скорость введения определяется безопасной дозой препарата: 1–2 г сухого вещества в час (4–8 мл 25% раствора). Возможно также введение сернокислого магния с 5% раствором глюкозы 250 мл внутривенно капельно, скорость введения 1–2 г сухого вещества в час. При начавшихся преждевременных родах в первый час вводят от 4 до 6 г сухого вещества, затем 1–2 г в час.

Противопоказания

- Атриовентрикулярная блокада, артериальная гипотензия, выраженная брадикардия;
- почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 20 мл/мин; риск токсичности);
- гиперчувствительность;
- угнетение дыхательного центра;
- ректальное кровотечение (в том числе предполагаемое), кишечная непроходимость, аппендицит;
- дегидратация, гипермагниемия.

Побочные эффекты

- Гипермагниемия, брадикардия, диплопия, внезапные приливы к коже лица, головная боль, гипотензия, тошнота, затруднение дыхания, невнятная речь, рвота, слабость, гипергидроз, тревожность, глубокая седация, полиурия, атония матки.
- При приеме внутрь — тошнота, рвота, диарея, обострение воспалительных заболеваний ЖКТ, нарушение электролитного баланса, метеоризм, спастические боли в животе, жажда, признаки гипермагниемии на фоне почечной недостаточности.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- магния сульфат, порошок для приготовления раствора для приема внутрь 25 г № 1; 10 г № 1; Ленмедснаб-Доктор W ЗАО — РФ, далее — см. Приложение ☉.

Атосибан[®] (Atociban[®])

Фармакологический класс

Миорелаксанты, антагонисты окситоцина.

Механизм действия

Атосибан[®] — это синтетический пептид, выступающий антагонистом окситоцина на уровне рецепторов, в том числе в децидуальной ткани и плодовых оболочках. Окситоцин повышает контрактильную способность матки за счет накопления ионов Ca^{+} в интрацеллюлярном матриксе миоцитов. Эффект реализуется через мембранные рецепторы окситоцина.

Таким образом, окситоцин стимулирует маточные сокращения, способствует процессу открытия шейки матки за счет выброса простагландинов децидуальной тканью и плодовыми мембранами. Атосибан[®] подавляет сократительную активность матки (эффект дозозависимый). Исследования указывают на уменьшение окситоцином индуцированного выброса простагландинов. Эффект развивается достаточно быстро, в течение 10 мин от момента начала введения препарата, наблюдается также существенное уменьшение силы и частоты схваток.

Фармакокинетика

У здоровых небеременных, получающих атосибан[®] в виде инфузии (от 10 до 300 мкг/мин в течение 12 ч), стойкая концентрация в плазме крови увеличивается пропорционально дозе. Клиренс препарата, объем распределения и период полувыведения не зависят от дозы, далее — см. Приложение 6.

Показания к применению

Препарат выбора для токолитической терапии (уровень доказательности А):

- регулярные маточные сокращения продолжительностью 30 с и более, частотой 4 в течение 30 мин и более, при расширении шейки матки от 1 до 3 см (0–3 см для первородящих);
- срок беременности от 24 до 33 полных недель;
- нормальные показатели сердечного ритма плода.

Дозирование

- **Начальная доза препарата 6,75 мг, вводимая внутривенно болюсно за 1 мин, затем переходят на поддерживающее введение препарата 300 мкг в минуту в течение 3 ч, затем вводят препарат со скоростью 100 мкг в минуту в течение еще 45 мин.**
- **Максимальная доза 330 мг, длительность токолиза 48 ч максимум.**

Повторное применение

Если возникает потребность в повторном применении атосибана[®], также следует начинать с болюсного введения раствора для инъекций, за которым будет следовать введение концентрата для приготовления инфузионных растворов.

Повторное применение можно начинать в любое время после первого применения препарата, повторять его можно до 3 раз.

Противопоказания

- Срок беременности меньше 24 или больше 33 полных недель;
- преждевременный разрыв оболочек при беременности сроком более 30 нед;
- задержка роста плода и нарушения сердечного ритма плода;
- эклампсия и тяжелая преэклампсия, которая требует немедленных родов;
- антенатальная гибель плода;
- подозрение на внутриматочную инфекцию;
- предлежание плаценты;

- отслойка плаценты;
- любые другие состояния, касающиеся как матери, так и плода, при которых сохранение беременности представляет опасность;
- гиперчувствительность к действующему веществу препарата или вспомогательным веществам в анамнезе.

Побочные эффекты

- Со стороны ЖКТ — тошнота, рвота;
- со стороны обмена веществ — гиперкалиемия;
- со стороны центральной нервной системы (ЦНС) — головная боль, головокружение;
- со стороны сердечно-сосудистой системы — тахикардия, гипотензия, приливы крови;
- со стороны психики — бессонница;
- со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки — зуд, кожная сыпь;
- со стороны женских половых органов — маточные кровотечения, атония матки.

По данным клинических исследований отмечена значительно лучшая переносимость атосибана[®] по сравнению с селективными β_2 -агонистами, особенно со стороны сердечнососудистой системы.

Торговое название

- Трактоцил.

Состав и форма выпуска

- Концентрат для подкожной инфузии раствора 7,5 мг/мл флакон 5 мл, № 1;
- раствор для инфузий 7,5 мг/мл флакон 0,9 мл, № 1.

Нифедипин (*Nifedipine*)

Фармакологический/химический класс

Селективные блокаторы медленных кальциевых каналов с преимущественно сосудистыми эффектами/производные дигидропиридина.

Терапевтический класс

Блокаторы медленных кальциевых каналов.

Механизм действия

Блокирует кальциевые каналы L-типа (связывается с S_6 сегментом III и IV доменов α_1 -субъединицы канала) гладких мышц.

Фармакологические эффекты

- Токолитический;
- расширение периферических артерий и артериол, коронарных артерий;
- снижение артериального давления;
- антиангинальное действие;
- снижение постнагрузки, расширение коронарных артерий;
- рефлекторное увеличение частоты сердечных сокращений.

Фармакокинетика

Абсорбция высокая. F — 45–70% (увеличивается при циррозе печени, у пожилых пациентов). Связь с белками плазмы — 92–98%. V_D — 0,78x0,22 л/кг (снижается при циррозе печени, у пожилых пациентов). Биотрансформация в печени. Характерен выраженный эффект первого прохождения через печень (СУРЗА3/4, ЗА5–7). $T_{1/2}$ — 2 ч. Cl — 8,57 мл/мин. Элиминация почками (80% в виде неактивных метаболитов) и с фекалиями (20% в виде неактивных метаболитов). Не удаляется при гемодиализе.

Показания к применению и дозирование

- Преждевременные неосложненные роды (22–33-я нед беременности) в качестве токолитического средства (*препарат выбора для токолитической терапии — уровень доказательности А*): в дозе 10 мг под язык, повторяя каждые 20 мин, до максимальной дозы 40 мг в течение первого часа. После прекращения сокращений — по 20 мг каждые 4 ч в течение 48 ч, затем — поддерживающее лечение в дозе 10 мг каждые 8 ч до 34-й нед беременности.
- Тяжелая артериальная гипертензия во время беременности. Нифедипин следует принимать внутрь, а не класть под язык (*рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности А*).
- Артериальная гипертензия (в том числе вазоренальная) по 10–20 мг 3 раза в сутки. Гипертонический криз — сублингвально по 10 мг через каждые 30 мин (суммарная доза — до 100 мг) под тщательным контролем артериального давления.
- Стенокардия (напряжения, стабильная) по 10 мг 3 раза в сутки, постепенно увеличивая дозу на 10 мг через 4–5 дней (средняя доза — 41 мг/сут). Вазоспастическая стенокардия — в дозе не более 80 мг/сут (профилактика — по 10 мг/сут).

Противопоказания

- Беременность (I триместр);
- кормление грудью;
- гиперчувствительность;
- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт.ст.).

Побочные эффекты — см. Приложение ☉

Передозировка

- Головная боль;
- гиперемия кожи лица;
- длительное выраженное снижение артериального давления;
- подавление функции синусового узла;
- брадикардия;
- брадиаритмия.

Лечение при отравлении — см. Приложение ☉.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA категории С. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Применяют, если польза превышает риск развития побочных эффектов.

Отличительные характеристики — см. Приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Нифедипин, таблетки 10 мг № 20; 10 мг № 50; 20 мг № 20; Отечественные лекарства ОАО — РФ, далее — см. Приложение ☉.

1.2. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ ТОНУС И СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МИОМЕТРИЯ

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
Алкалоиды спорыньи					
Метилэргометрин	1	Нет	Да	Нет данных	С
Эргометрин	2	Нет	Да	Нет данных	С
ЛС группы окситоцина					
Окситоцин	3	Да	Да	Х	Нет данных
Простагландины					
Диноппрост	4	Да	Да	Нет данных	Нет данных
Диноппростон	5	Да	Да	С	Нет данных
Мизопростол	6	Нет	Нет	Х	Нет данных
Антипрогестагены					
Мифепристон	7	Да	Нет	Нет данных	Нет данных

Гипоактивность матки — слабость родовой деятельности — проявляется слабыми, короткими, редкими схватками и/или неэффективными потугами. Эти изменения приводят к удлинению родового акта, к задержке продвижения предлежащей части плода по родовому каналу, нарушению маточно-плацентарного кровообращения, гипоксии плода, родовым травмам плода и мягких тканей матери, кровотечениям в послеродовом и раннем послеродовом периодах.

В настоящее время в качестве лекарственных средств (ЛС), повышающих тонус и сократительную способность миометрия, применяют 3 группы препаратов:

- алкалоиды спорыньи;
- простагландины (ПГ);
- окситоцин.

Показанием к применению препарата той или иной группы служит конкретная клиническая ситуация:

- маточное кровотечение после родов или аборта;
- прерывание беременности в I или II триместрах;
- первичная и/или вторичная слабость родовой деятельности и т.д.

Алкалоиды спорыньи и их производные нашли широкое применение в разных областях медицины. Одним из основных направлений применения выступают связанные с атонией маточные кровотечения.

Простагландины служат гидроксигированными метаболитами полиненасыщенных жирных кислот (арахидоновая кислота) с различным количеством двойных связей в молекуле. *S. Bergstrom et al.*, впервые синтезировавшие простагландины (1964), были удостоены Нобелевской премии. Различают 4 серии натуральных простагландинов (E, F, A и B). Особый интерес в репродуктивной физиологии представляют соединения серий E и F.

Синтез ПГ осуществляется посредством простагландин-синтетазы на мембранах гладкомышечных клеток матки, легочной ткани, сердечной мышцы, сосудистой стенки, плаценты и т.д. ПГ влияют на сократительную активность гладкой мускулатуры всех органов, но в большей степени матки, желудка, кишечника, бронхов, сосудов.

Синтетические простагландины действуют аналогично природным, но в меньших дозах и с меньшим спектром побочных эффектов. Это дало возможность с 1970-х годов широко и с большой эффективностью использовать препараты ПГЕ и ПГФ в практическом акушерстве.

Совместное действие ПГЕ и ПГФ способствует контракции во время схватки продольных мышечных волокон миометрия, вызывает активное расслабление и distraction циркулярных пучков мышечных волокон шейки матки, вызывая раскрытие маточного зева.

Окситоцин, продуцирующийся в задней доле гипофиза матери и плода, обладает сильным утеротоническим влиянием на клетки миометрия, повышает тонус матки, синхронизирует действие отдельных мышечных пучков путем стимуляции синтеза ПГФ 2α , особенно к концу родового акта. Окситоцин вместе с ПГФ 2α обеспечивает рождение плода, отделение плаценты и выделение последа, сокращение матки в послеродовом периоде.

Динопростон (*Dinoprostone*)

Фармакологический класс

Гормоны мочевыделительной и половой системы.

Механизм действия

Динопростон (простагландин E₂) стимулирует сокращения миометрия, вызывает размягчение шейки матки, ее сглаживание и дилатацию маточного зева (за счет стимуляции секреции коллагеназы, разрушения коллагеновых волокон в шейке).

Фармакологические эффекты

- Утеротонический;
- стимуляция гладкой мускулатуры ЖКТ;
- бронходилатация или бронхоконстрикция, вазодилатация;
- повышение температуры тела (путем воздействия на центр терморегуляции гипоталамуса).

Фармакокинетика

При применении в виде вагинальной системы скорость абсорбции — 0,3 мг/ч в течение более 12 ч. Связь с белками плазмы — 73% (с альбумином). Биотрансформация: в тканях, легких матери, печени, почках. T_{1/2} < 5 мин; при внутривенном введении менее 1 мин для каждого из первичных метаболитов — 8 мин. TС_{max} после интравагинального введения 0,5 мг препарата — 30–45 мин с последующим быстрым возвращением к исходному уровню. Длительность действия при стимуляции матки — 2–6 ч после введения вагинального суппозитория 20 мг, при подготовке шейки матки к родам — 12 ч (после удаления вагинальной системы — 2–13 мин). Элиминация почками в виде метаболитов, с фекалиями (в небольшом количестве).

Показания

- Индукция прерывания беременности в сроках до 28 нед;
- кровотечение после родов или аборта (при отсутствии ответа на введение окситоцина, эргометрина или метилэргометрина);
- при индукции срочных родов;
- доброкачественный пузырный занос;
- для стимуляции родовой деятельности при доношенной беременности (ПГЕ₂ не нарушает уровень эндорфинов у матери и плода, сохраняет антистрессовую устойчивость, поэтому возможно использование для стимуляции при хронической плацентарной недостаточности, гипоксии плода);
- подготовка шейки матки для индукции преждевременных и срочных родов.

Дозирование и пути введения

- При искусственном прерывании беременности в I триместре (как правило, после приема антигестагенов, например мифепристона) интравагинально (в виде вагинальных суппозиториях) 600–800 мг.

В течение 10 мин после введения пациентка должна сохранять положение лежа на спине. Максимальная кумулятивная доза — 240 мг. Внутривенно капельно (в виде раствора с концентрацией 5 мкг/мл): рекомендуемая начальная скорость введения для первых 30 мин — 2,5 мкг/мин; если нужного эффекта достичь не удастся, темп введения повышают до 5 мкг/мин. Если после 4 ч такой инфузии необходимого увеличения сократимости матки не достигают, скорость введения повышают до 10 мкг/мин. При возникновении побочных эффектов введение прекращают.

- При прерывании беременности до 28 нед и внутриутробной гибели плода интравагинальные суппозитории с динопростоном 20 мг, повторять введение каждые 3–5 ч; суммарная доза — 240 мг. Внутривенно капельно назначают динопростон в концентрации 5 мкг/мл (5 мг динопростона в 1000 мл физиологического раствора или 5% глюкозе). В течение первых 30 мин вводят 10 капель раствора в минуту, затем каждые 15 мин скорость увеличивают на 8 капель под контролем ответа матки на препарат. При использовании линеоматов первые 30 мин вводят препарат в количестве 2,5 мкг/мл, затем 5 мкг/мл.
- При отсутствии эффекта в течение 4 ч возможно увеличить скорость до 10 мкг/мин. При возникновении побочных эффектов скорость уменьшают вдвое или прекращают введение препарата.
- Для подготовки шейки матки к родам гель вводят интрацервикально с помощью шприца и катетера в дозе 0,5 мг. Введение геля возможно повторять через 3 ч до достижения эффекта и «созревания» шейки матки. Суммарная доза — 1,5 мг (7,5 мл). Возможно интравагинальное введение динопростона (2 мг).
- Для индукции срочных родов вводят (в виде вагинального геля) в задний свод влагалища 1 мг. Пациентка лежит на спине в течение 15–30 мин. Повторное введение геля возможно через 6 ч в дозе 1–2 мг. При выборе внутривенного введения используют раствор динопростона в физиологическом растворе, 5% растворе глюкозы с концентрацией 1,5 мкг/мл. За первые 30 мин раствор вводят со скоростью 0,25 мкг/мин, в последующем скорость введения постепенно увеличивают до 0,5 мкг/мин, при отсутствии эффекта — до 1–2 мкг/мин при обязательном контроле сократительной активности матки, сердцебиения плода, возможных побочных эффектов.
- Для стимуляции родовой деятельности при доношенной беременности применяют внутривенное введение раствора динопростона в концентрации 1,5 мкг/мл. Для приготовления раствора 0,75 мл (0,75 мг) динопростона растворяют в 500 мл физиологического раствора или 5% раствора глюкозы. За первые 30 мин скорость ве-

дения составляет 10 капель в минуту, затем скорость повышают на 8 капель каждые 15 мин. Максимальная скорость составляет 40 капель в минуту.

- Доброкачественный пузырный занос: внутривенно капельно (в виде раствора концентрацией 5 мкг/мл); рекомендуемая начальная скорость введения для первых 30 мин — 2,5 мкг/мин; если нужного эффекта достичь не удастся, темп введения повышают до 5 мкг/мин. Если после 4 ч такой инфузии необходимого увеличения сократимости матки не достигают, скорость введения повышают до 10 мкг/мин. При возникновении побочных эффектов скорость инфузии уменьшают на 50% или прекращают введение.

Противопоказания

- Гипертонус матки;
- несоответствие размеров плода и таза;
- гипоксия плода при отсутствии возможности быстрого родоразрешения через естественные родовые пути;
- рубец на матке после кесарева сечения или гинекологических операций;
- маточное или вагинальное кровотечение неустановленного генеза;
- острые воспалительные заболевания органов малого таза;
- отсутствие плодного пузыря;
- аллергическая реакция на динопростон или его аналоги.

Применение с осторожностью

- У беременных с лекарственной аллергией;
- у беременных с заболеваниями нервной и сердечно-сосудистой системы;
- у беременных с хроническими заболеваниями печени и почек.

Клинически значимые взаимодействия

Динопростон увеличивает чувствительность матки к окситоцину, что может способствовать гиперстимуляции матки. Окситоцин рекомендуют вводить внутривенно не ранее, чем через 8–12 и 12–24 ч после удаления цервикального и вагинального геля соответственно.

Побочные эффекты

- Со стороны нервной системы наблюдают парестезии, чувство онемения в нижних конечностях или других областях тела, головокружение, потерю сознания, эйфорию;
- со стороны дыхательной системы — признаки бронхоспазма;
- со стороны ЖКТ — диарею, тошноту, рвоту, боли и спазмы в животе;
- со стороны сердечно-сосудистой системы — брадикардию, тахикардию, боли за грудиной, изменение АД;
- со стороны репродуктивной системы — выраженный болевой синдром, гипертонус и тетанию матки, отек вульвы;

- со стороны мочевыделительной системы — дизурию (затруднение или болезненность при мочеиспускании), гематурию (примесь крови в моче), задержку мочи (снижение частоты мочеиспускания), недержание мочи;
- со стороны плода — тахикардию, аритмию.

Торговые наименования и формы выпуска

- Препидил, гель интрацервикальный 0,5 мг; Пфайзер МФГ — Бельгия Н.В.);
- простин E₂, гель вагинальный 1 мг, 2 мг; Пфайзер МФГ — Бельгия Н.В., далее — см. Приложение ☉.

Динопрост (*Dinoprost*)

Фармакологический класс

Гормоны мочевыделительной и половой системы.

Механизм действия

Динопрост является простагландином F_{2α}, вызывает сокращение миометрия, дилатацию и размягчение шейки матки. Стимулирующее влияние на миометрий сказывается на любых сроках беременности и при любой степени раскрытия маточного зева. Одновременно вызывает сокращение гладкой мускулатуры ЖКТ, повышает тонус мышц бронхов.

Фармакологические эффекты

- Утеротонический;
- стимуляция гладкой мускулатуры ЖКТ, артериол, бронхов.

Фармакокинетика

Медленно абсорбируется из амниотической жидкости в системный кровоток, легко проникает через плаценту. Биотрансформация происходит в эндотелии сосудов легких и печени матери. T_{1/2} в амниотической жидкости — 3–6 ч. T_{1/2} в плазме после внутривенного введения <1 мин. TC_{max} после однократного интраамниального введения 40 мг — 6–10 ч (C_{max} — 3–7 нг простагландина F_{2α}/мл, затем в течение 24 ч концентрация снижается <1 нг/мл). Элиминация преимущественно почками — 90% в виде метаболитов в течение 5 ч, а также с фекалиями.

Показания к применению

- Искусственное прерывание беременности на сроке гестации 12–18 нед;
- неполный аборт;
- для стимуляции родовой деятельности;
- индукция срочных родов;
- профилактика послеродовых кровотечений;
- при задержке выделения последа в III периоде родов;
- ангиография (в качестве вазодилататора во время исследования).

Дозировка и пути введения

Для прерывания беременности в сроках от 12 до 18 нед

- Динопрост вводят интраамниально в дозе 40 мг в 8 мл 0,9% хлорида натрия. Первые 5 мг в 1 мл раствора вводят медленно со скоростью 1 мг/мин, остальные 35 мг после пробного введения вводят медленно в течение 5 мин. При незавершившемся аборте через 24 ч возможно повторное введение от 10 до 40 мг динопроста интраамниально. При недостаточном количестве околоплодных вод в сроках от 12 до 15 нед беременности допустимо экстраамниальное введение динопроста.

Для индукции родов в III триместре, стимуляции родовой деятельности при вторичной слабости родовой деятельности или слабости потуг

Для лечения послеродовых кровотечений

- ПГФ2 являются препаратами третьей линии в лечении послеродовых кровотечений. Динопрост вводится в дозе 0,5–1,0 мг в мышцу матки или 20 мг в 500 мл физиологического раствора через катетер Фоллея в полость матки или внутримышечно 0,25 мг. Поддерживающая доза: 0,25 мг каждые 15 мин. Максимальная доза — 2 мг (8 доз).
- Простагландины F2a не должны вводиться внутривенно, так как это может привести к летальному исходу (*WHO guidelines for the management of postpartum hemorrhage and retained placenta. World Health Organization, 2009. — P. 6*).

Противопоказания

- Рубец на матке после кесарева сечения или гинекологических операций;
- артериальная гипертензия, не поддающаяся лечению;
- несоответствие размеров плода и таза;
- многорожавшие женщины при индукции срочных родов;
- кровянистые выделения из половых путей во II и III триместрах беременности невыясненной этиологии;
- признаки начавшейся гипоксии плода при индукции срочных родов;
- заболевания легких в активной фазе, хроническая обструктивная болезнь легких;
- бронхиальная астма;
- болезнь Крона;
- тиреотоксикоз;
- гемолитическая анемия у матери;
- декомпенсированные заболевания сердца, почек, печени;
- язвенный колит.

Применение с осторожностью

Следует помнить, что динопрост применяют только для прерывания беременности и усиления сократительной активности матки в родах и послеродовом периоде.

Не показано длительное использование ПГФ2 α при беременности, учитывая возможность развития пролиферации костной ткани плода, отмеченную при проведении экспериментальной апробации ПГЕ и ПГФ.

Для уменьшения опасности осложнений необходимо строго соблюдать технику интраамниального и внутривенного введения диноприоста, учитывать противопоказания к использованию препарата со стороны внутренних органов.

Клинически значимые лекарственные взаимодействия

- Окситоцин, метилэргометрин, эргометрин, а также сочетание диноприоста с другими формами простагландинов усиливают утеротоническое действие диноприоста и могут вызвать гипертонус матки, разрыв тела и шейки матки. Следует проводить тщательный мониторинг родовой деятельности, сердцебиения плода, общего состояния беременной.
- Прогестерон уменьшает острую токсичность диноприоста при передозировке препарата.
- Фуросемид тормозит метаболизм диноприоста и выведение его метаболитов почками.

Побочные эффекты

- Гипертонус матки;
- со стороны дыхательной системы наблюдают бронхоспазм, длительный кашель, диспноэ, одышку;
- со стороны сердечно-сосудистой системы — брадикардию, боли в грудной клетке, гипертензию или гипотензию, желудочковую аритмию, тромбоэмболию легочной артерии, тромбофлебит тазовых вен;
- со стороны ЖКТ — боли в животе, запор, диарею, тошноту, рвоту;
- со стороны мочевыделительной системы — дизурические расстройства, гематурию, задержку или недержание мочи;
- со стороны нервной системы — парестезию, головокружение, тревожность, головную боль, потерю сознания;
- со стороны органов зрения — двоение в глазах;
- дерматологические реакции характеризуются воспалением и болями в месте инъекций, покраснением и зудом кожи, высыпаниями, отеком лица;

Торговые наименования и формы выпуска

- простин F2 α , раствор для инфузий и интраамниотического введения 5 мг/мл; Пфайзер МФГ — Бельгия Н.В.;
- энзапрост-Ф, раствор для инъекций 5 мг/мл; Хиноин — Венгрия.

Мизопростол (*Misoprostol*)

Фармакологический класс

Простагландины.

Механизм действия

Мизопростол — синтетическое производное простагландина E₁, индуцирует сокращение миометрия, дилатацию и размягчение шейки матки. Препарат оказывает слабое стимулирующее действие на гладкую мускулатуру ЖКТ. Большие дозы мизопростола ингибируют секрецию желудочного сока.

Фармакологические эффекты

- Утеротонический;
- стимуляция гладкой мускулатуры ЖКТ.

Фармакокинетика

Препарат быстро абсорбируется при пероральном приеме. Максимальная концентрация активного метаболита (мизопростоловой кислоты) в плазме крови достигается через 15 мин. При дозировке 200 мкг его средняя величина составляет 0,309 мкг/л. Активный метаболит выводится из организма преимущественно с мочой, период полувыведения составляет 30–40 мин.

Показания к применению

Прерывание беременности ранних сроков (до 42 дней аменореи) в сочетании с мифепристоном.

- *Соответственно рекомендациям Британского королевского общества акушеров-гинекологов медикаментозный аборт с применением мифепристона и мизопростола является эффективным и безопасным в сроке до 49 дней гестации (уровень доказательности B), в сроке 49–63 дня гестации (уровень доказательности A), в сроке 9–12 нед (уровень доказательности A) и во II триместре (13–24 нед беременности; уровень доказательности A).*

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- сердечно-сосудистые заболевания;
- заболевания печени и почек;
- заболевания, связанные с простагландиновой зависимостью, или противопоказания к применению простагландинов (глаукома, бронхиальная астма, артериальная гипертензия);
- Эндокринопатии и заболевания эндокринной системы, в том числе сахарный диабет, дисфункция надпочечников;
- гормонально-зависимые опухоли;
- период лактации;
- подозрение на внематочную беременность.

Применение в период беременности и кормления грудью

Препарат применяют только для прерывания беременности, в противном случае при беременности он категорически противопоказан. Терапия язвенной болезни мизопростолом во время беременности строго противопоказана. Перед назначением мизопростола с целью терапии ЯБ все женщины должны пройти тест на беременность. Необходимо проинформировать пациенток о потенциальной опасности мизопростола (тератогенный эффект не доказан).

«Грудное вскармливание следует прекратить на 7 дней от начала приема мифепристона в методе медикаментозного аборта и на 5 дней от начала приема мизопростола» — технология медикаментозного аборта (МЗСР, 2009).

Дозировка и пути введения

Для прерывания беременности применяют совместно с мифепристоном.

Внутрь, через 36–48 ч после приема мифепристона назначают 400 мкг (2 таблетки) мизопростола, или 800 мкг (4 таблетки) вагинально.

Если аборт не произошел через 4 ч после введения мизопростола, вторая доза 400 мкг может быть введена орально или вагинально в зависимости от предпочтений и наличия кровотечения. *(Рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности В).*

Для женщин со сроком беременности 9–13 нед следующий режим является эффективным, безопасным и приемлемым альтернативным методом прерывания беременности: 200 мкг мифепристона с последующим вагинальным введением мизопростола в дозе 800 мкг. Максимальная дозировка: 4 последующих введения через 3-часовой интервал по 400 мкг вагинально или орально (в зависимости от наличия кровотечения) (рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности А).

Побочные эффекты

При применении на ранних сроках беременности возможны тошнота, рвота, головокружение, вялость, боли в нижней части живота. Отмечены крайне редкие случаи прилива крови к лицу, повышения температуры тела, зуда, аллергических реакций.

Особые указания

Для прерывания беременности на ранних сроках мизопростол применяют только в сочетании с мифепристоном исключительно по назначению и под наблюдением врача и только в специализированных лечебных учреждениях, располагающих возможностями для оказания экстренной хирургической гинекологической и гемотрансфузионной помощи или

имеющих возможность направить в квалифицированные лечебные учреждения.

Перед назначением мизопростола пациентку подробно информируют о действии и возможных побочных эффектах препарата. Пациентка должна наблюдаться в условиях лечебного учреждения в течение 1–2 ч после приема препарата. Во время и после приема препарата пациентке оказывают своевременную медицинскую помощь в случае массивного кровотечения или развития других осложнений.

После приема препарата у пациенток, как правило, возникает небольшое вагинальное кровотечение, у части женщин весьма продолжительное. При очень раннем сроке беременности возможен выкидыш уже после приема мифепристона, однако в этом случае также необходим прием таблеток мизопростола для оптимизации результатов медикаментозного воздействия. После приема мизопростола примерно у 80% женщин выкидыш происходит в течение 6 ч и примерно у 10% женщин — в течение 1 нед.

Пациенткам необходимо пройти повторное обследование в том же лечебном учреждении через 10–14 дней после приема препарата. В случае необходимости должно быть проведено УЗИ или определение уровня хорионического гонадотропина в сыворотке крови. При подозрении на неполный аборт или сохранение беременности необходимо своевременно провести комплексное медицинское обследование. При неполном аборте или продолжающейся беременности, оцененной на 10–14 день от приема мифепристона, обязательно проводят вакуум-аспирацию содержимого матки.

Клинически значимые лекарственные взаимодействия

Прием на протяжении длительного времени рифампицина, изониазида, противосудорожных препаратов, антидепрессантов, циметидина и барбитуратов стимулирует метаболизм мизопростола, снижая его уровень в сыворотке крови.

- Нестероидные противовоспалительные препараты, такие как ибупрофен, индометацин и др., не взаимодействуют с мизопростолом. Они ингибируют простагландин-синтазу, но не блокируют эффект экзогенного аналога простагландинов.

Особые указания — см. Приложение ☉

Торговые наименования и формы выпуска

- Миролют, таблетки 0,2 мг; ЗАО «ОХФК» — Россия, дистрибьюция ООО «Штада Маркетинг»;
- мизопростол, таблетки 0,2 мг; Бейджинг Зижу Фармасьютикал Ко, Лтд — Китай.

Окситоцин (*Oxytocin*)

Гормон задней доли гипофиза.

Механизм действия

Стимуляция окситоциновых рецепторов миометрия, повышение концентрации внутриклеточного кальция, повышение амплитуды и продолжительности сокращений матки, расширение и сглаживание шейки матки, стимуляция сокращений миоэпителия протоков молочных желез.

Фармакологическое действие окситоцина используют в акушерской практике во время беременности, особенно в конце беременности, в родах и послеродовом периоде.

Фармакологические эффекты

- Усиление сократительной активности миометрия (начало действия: при интраназальном введении — в течение нескольких минут, при внутримышечном введении — 3–5 мин, при внутривенном — немедленно; длительность действия: при интраназальном введении — 20 мин, при внутримышечном введении — 2–3 ч, при внутривенном — сократительная активность матки обычно снижается в течение 1 ч);
- остановка кровотечения за счет повышения контрактильной способности матки (после родов и аборт);
- стимуляция лактации;

Фармакокинетика

Связь с белками плазмы — 30%. Биотрансформация протекает через гидролиз тканевой окситоциназой. $T_{1/2}$ — 1–6 мин (снижается на поздних сроках беременности и при лактации). Элиминация: почками (в очень небольших количествах, в неизменном виде).

Показания к применению

- Возбуждение и стимуляция родовой деятельности (первичная и вторичная слабость родовой деятельности);
- необходимость досрочного родоразрешения;
- профилактика и лечение гипотонических маточных кровотечений после аборта, в раннем послеродовом периоде и для ускорения послеродовой инволюции матки (*препарат выбора для профилактики гипотонического кровотечения в III и раннем послеродовом периодах — уровень доказательности A*);
- для усиления сократительной способности матки при кесаревом сечении (после удаления последа);
- стимуляция лактации в послеродовом периоде (внутримышечно 0,5 МЕ за 5 мин до кормления);
- болезненный предменструальный синдром, сопровождающийся отеками, увеличением массы тела.

Дозирование и пути введения

Для стимуляции родовой деятельности

- Окситоцин вводят в дозе 5 МЕ (1 мл) на 50 мл физиологического раствора внутривенно с помощью перфузора. Инфузию начинают с 3,8 мл/ч. Максимальная скорость введения — 15,2 мл/ч. Лечение слабости родовой деятельности проводят под контролем врача, оценивают в динамике активность родовой деятельности, состояние плода. При недостаточной готовности шейки матки к родам возможна комбинация окситоцина и простагландина F_{2α} (динопрост). Действие этих препаратов потенцируется, поэтому доза окситоцина составляет 2,5 МЕ и простагландина — 2,5 мг в 500 мл физиологического раствора.

Для родовозбуждения

- Окситоцин используют в тех же дозах, что и при стимуляции родовой деятельности, после предварительной оценки состояния шейки матки и ее подготовки.

Для профилактики послеродовых кровотечений

- 5 МЕ окситоцина внутримышечно 2–3 раза в сутки в течение 2–3 сут, или 5–10 МЕ внутримышечно сразу после отделения плаценты, или 5–10 МЕ внутривенно в III периоде родов.
- 10 МЕ окситоцина внутримышечно после рождения переднего плечика является предпочтительным методом для рутинной профилактики послеродовых кровотечений у женщин с низким риском кровотечения при вагинальных родах (уровень доказательности — IA).
- Болюсное введение 5–10 МЕ окситоцина внутривенно в течение 1–2 минут возможно для профилактики кровотечения при вагинальных родах, но не рекомендуется при операции кесарева сечения (уровень доказательности — IIB).
- 20–40 МЕ окситоцина в 1 л физиологического раствора внутривенно со скоростью 60 капель в минуту или 150 мл/ч (*WHO guidelines for the management of postpartum hemorrhage and retained placenta. World Health Organization 2009. — P. 56, уровень доказательности — IB*).

При лечении послеродового кровотечения

- 5–10 МЕ окситоцина в 500 мл физиологического раствора (при кровотечениях инфузия 5% раствора глюкозы противопоказана), со скоростью, позволяющей повысить тонус послеродовой матки и ликвидировать атонию матки. Препарат можно вводить совместно с 0,5 мг эргометрина, который усиливает эффект окситоцина.
- Начальная доза окситоцина составляет 20 МЕ в 1 л физиологического раствора со скоростью 60 капель в минуту.
- Поддерживающая доза окситоцина составляет 20 МЕ в 1 л физиологического раствора со скоростью 40 капель в минуту.

- Максимальная доза окситоцина составляет не более 60 МЕ (3 л раствора) согласно *WHO guidelines for the management of postpartum hemorrhage and retained placenta (World Health Organization 2009. — P. 6)*.

Для стимуляции лактации в послеродовом периоде

- Используют 0,5 МЕ окситоцина за 5 мин до кормления внутримышечно.

Для предотвращения мастита

- Вводят 2 МЕ окситоцина внутримышечно.

Противопоказания

- Клинически и анатомический узкий таз;
- поперечное и косое положение плода;
- преждевременные роды;
- угрожающий разрыв матки;
- рубец на матке (после перенесенного ранее кесарева сечения, операций на матке);
- многорожавшие женщины;
- полное или неполное предлежание плаценты;
- септические заболевания при беременности и в родах;
- гипертонус матки в родах;
- дискоординация родовой деятельности;
- артериальная гипертензия;
- фетоплацентарная недостаточность;
- гиперчувствительность к окситоцину.

Клинически значимые лекарственные взаимодействия

При одновременном введении простагландинов и эргометрина утеротонический эффект окситоцина значительно усиливается.

Описаны случаи водной интоксикации при введении окситоцина после интраамниального введения гипертонического раствора натрия хлорида с целью стимуляции аборта.

Эпидуральная анестезия с применением вазоконстрикторов или вазопрессоров — потенцирование прессорного эффекта симпатомиметических прессорных аминов при комбинировании с окситоцином с возможностью тяжелой гипертензии и разрыва внутричерепных сосудов. Описаны случаи тяжелой гипертензии при введении окситоцина после эпидуральной анестезии с применением вазоконстрикторов.

Побочные эффекты

Со стороны органов репродуктивной системы: гиперстимуляция и гипертонус матки; разрыв матки, далее — см. Приложение ☉.

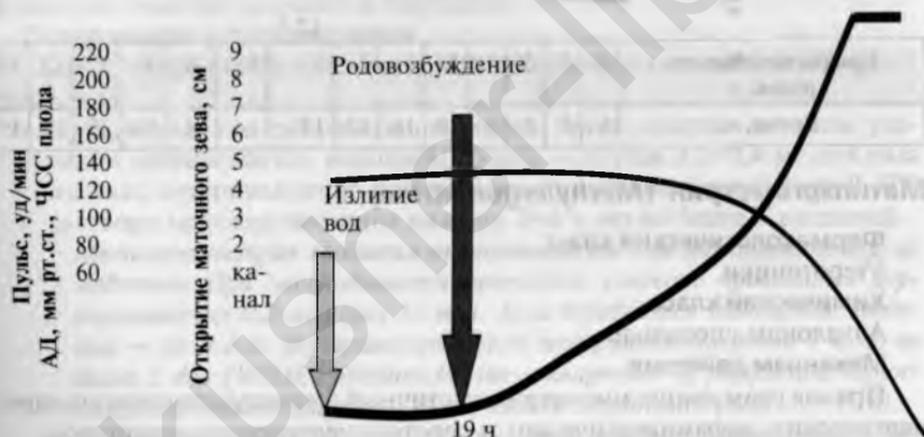
Торговые наименования и формы выпуска

- Окситоцин — раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 5 МЕ/мл;
- окситоцин (Гедеон Рихтер) — раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 5 МЕ/мл.

Клинический пример 1. Пациентка Н. поступила в роддом в 18 ч 40 мин с жалобами на излитие околоплодных вод в 13 ч 12 сентября 2009 г. Дата последней менструации — 8 декабря 2008 г. Родовой деятельности не отмечает. Матка слегка возбуждена при пальпации. Положение плода продольное, головка плода слегка прижата ко входу в малый таз. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, до 140 ударов в мин. Данные влагалищного исследования: шейка матки мягкая, длиной 1,0 см, цервикальный канал пропускает 1 поперечный палец. Диагноз: беременность 39 нед. Головное предлежание. Преждевременное излитие околоплодных вод.

С 19 ч начато родовозбуждение смесью окситоцина 2,5 МЕ и энзапроста 2,5 мг со скоростью 3,8 мл/ч (19 МЕ/ч). Через полчаса развилась регулярная родовая деятельность. Роды завершились через естественные родовые пути спустя 9 ч.

Таблица 1-1. Партограмма первородящей

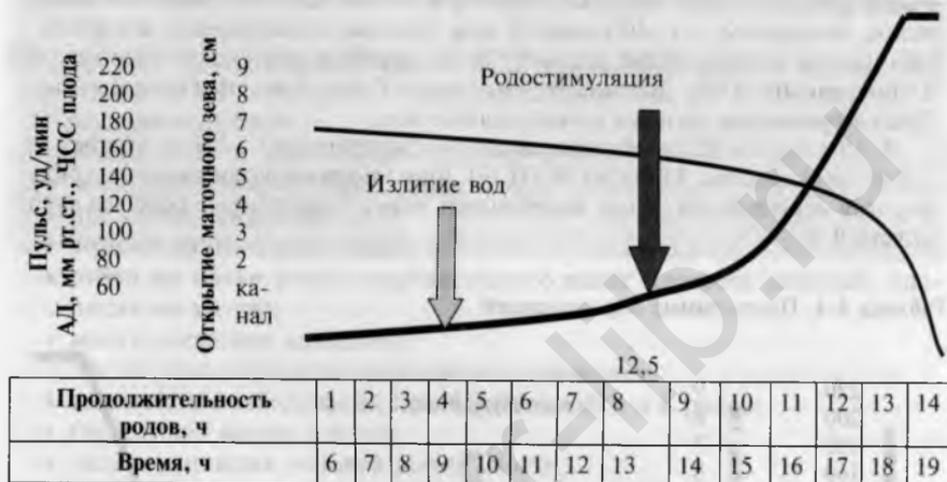


Продолжительность родов, ч				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Время, ч	13	15	17	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5

Клинический пример 2. Пациентка С. поступила в роддом 3 апреля 2009 г. в 12 ч 10 мин с жалобами на регулярные слабые схватки с 6 ч утра по 25–30 с через 5–6 мин. Излитие околоплодных вод в 8 ч утра. Дата последней менструации — 8 июля 2008 г. Роды предстоят вторые. Положение плода продольное, головка плода прижата ко входу в малый таз. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, до 140 ударов в мин. Данные влагалищного исследования: шейка матки сглажена, раскрытие акушерского зева 2 см, плодный пузырь отсутствует. Диагноз: I период своевременных родов в головном предлежании. Раннее излитие околоплодных вод. Первичная слабость родовой деятельности.

С 12 ч 30 мин начата родостимуляция окситоцином 5 МЕ со скоростью 3,8 мл/ч с постепенным увеличением скорости до 15,2 мл/ч. Роды завершились через естественные родовые пути спустя 6 ч.

Таблица 1-2. Партограмма повторнородящей



Метилэргометрин (*Methylergometrine*)

Фармакологический класс

Утеротоники.

Химический класс

Алкалоиды спорыньи.

Механизм действия

Прямая стимуляция миометрия, частичный агонист/антагонист α -адренергических, дофаминергических и серотонинергических рецепторов.

Фармакологические эффекты

- Утеротонический (начало сокращения матки: при приеме внутрь через 5–10 мин, при внутримышечном введении через 2–5 мин, при внутривенном введении немедленно; продолжительность действия около 3 ч после приема внутрь, 45 мин после внутривенного введения).
- Сосудосуживающий (слабый эффект путем стимуляции α -адренергических и серотониновых рецепторов, подавления выброса эндотелиального релаксирующего фактора).
- Влияние на ЦНС (седативный, угнетение сосудодвигательного центра, стимуляция центров блуждающего нерва, торможение продукции пролактина и секреции молока, агонист/антагонист серотониновых и дофаминовых рецепторов).

Фармакокинетика

Абсорбция после приема внутрь (60%) и внутримышечного введения (78%). Биотрансформация протекает в печени (выраженный эффект первого прохождения). $T_{1/2}$ после внутривенного введения — 2–3 мин (α -фаза), ≥ 20 –30 мин (β -фаза). Элиминация осуществляется почками, а также с фекалиями. Не кумулирует при многократном введении.

Показания к применению

- Кровотечение после родов, аборт; для профилактики и лечения атонии матки;
- лохиометра после родов и абортов.

Метилэргометрин применяют только в условиях стационара при строгом врачебном наблюдении, мониторинге АД, центрального венозного давления, ЧСС. Внутривенное введение препарата используют только при маточном кровотечении. При отсутствии утеротонического эффекта возможно осторожное внутривенное введение глюконата кальция, восстанавливающего чувствительность к препарату.

Дозирование и пути введения

Для профилактики и лечения послеродовых и послеабортных кровотечений

- При атонии или субинволюции матки, после кесарева сечения, удаления миомы матки, неполном аборте — внутрь 0,2–0,4 мг 2–4 раза в сутки; внутримышечно или внутривенно вводят 1 мл (0,2 мг) 0,02% раствора метилэргометрина каждые 2–4 ч, но не более 5 введений.
 - Метилэргометрин вводится внутримышечно или внутривенно 0,2 мг медленно. При необходимости повторное введение проводится внутримышечно 0,2 мг через 15 мин. Если требуются повторные введения — по 0,2 мг внутримышечно или внутривенно каждые 4 ч, но не более 5 доз (WHO guidelines for the management of postpartum hemorrhage and retained placenta. World Health Organization 2009. — P. 6).
 - Метилэргометрин является препаратом второго выбора (после окситоцина) для профилактики акушерских кровотечений, так как обладает серьезными побочными эффектами (уровень доказательности IA).
- Метилэргометрин снижает риск «малых» (500–1000 мл) послеродовых кровотечений (уровень доказательности C).
- При лохиометре внутрь, внутримышечно или внутривенно 0,1–0,2 мг (0,02% — 0,5–1,0 мл) до 3 раз в сутки.

Противопоказания

- Беременность, 1-й и 2-й периоды родов до прорезывания головки плода;
- гестозы, преэклампсия, эклампсия в связи с возможностью увеличения гипертензии, появления головной боли, судорожных припадков, мозговых инсультов;

- лактация;
- сердечно-сосудистые заболевания, в том числе нестабильная стенокардия, острый и подострый инфаркт миокарда, мозговой инсульт в анамнезе, гипертензия в анамнезе;
- облитерирующие заболевания сосудов, синдром Рейно;
- гиперчувствительность к метилэргометрину.

Применение с осторожностью

При кормлении грудью, сепсисе.

Возможно развитие острой стенокардии, брадикардии, слабого наполнения пульса, заторможенности, спутанности сознания, судорог, тетании матки, тошноты, рвоты, диареи и т.д. При длительном применении возможен эрготизм — «ползание мурашек» по телу, признаки гангрены стоп, верхних и нижних конечностей, гемиплегия, тромбофлебит.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉

Побочные эффекты — см. Приложение ☉

Торговые наименования и формы выпуска

- Метилэргометрин, таблетки по 0,125 мг;
- метилэргометрин, раствор для инъекций 0,01% и 0,025%, в ампулах по 1,0 мл;
- метилэргобревин (метилэргометрина малеат), раствор для внутримышечного и внутривенного введения 0,2 мг в 1 мл (0,02%), Хемофарм А.Д. — Сербия.

Эргометрин (*Ergometrine*)

Фармакологический класс

Утеротоники/алкалоиды спорыньи.

Механизм действия

Прямая стимуляция миометрия, агонист/антагонист α -адренергических, дофаминергических и серотонинергических рецепторов.

Фармакологические эффекты

- **Утеротонический** (начало сокращения матки: при приеме внутрь через 6–15 мин, при внутримышечном введении через 2–3 мин, при внутривенном введении ≤ 1 мин. Продолжительность действия: после приема внутрь и внутримышечного введения около 3 ч, после внутривенного введения 45 мин. Ритмические сокращения матки могут продолжаться до 3 ч).
- Сосудосуживающий — за счет стимуляции α -адренергических и серотониновых рецепторов и подавления выработки эндотелиального фактора релаксации.
- Эргометрин оказывает слабое влияние на ЦНС в качестве агониста/антагониста серотониновых и допаминовых рецепторов, подавляет продукцию пролактина и секрецию грудного молока.

Фармакокинетика

Абсорбция после приема внутрь и внутримышечного введения — быстрая и полная. Биотрансформация происходит в печени. TC_{max} после приема внутрь — 60–90 мин. Элиминация почками (в виде метаболитов).

Показания к применению

- Профилактика и лечение послеродовых и послеабортных кровотечений;
- неполный аборт.

Дозирование и пути введения

При кровотечении после родов (аборта) — внутрь, 200–400 мкг (0,2–0,4 мг) 2–4 раза в сутки (каждые 6–12 ч) до устранения опасности атонии и кровотечения. Внутримышечно или внутривенно (в течение ≥ 1 мин) 200 мкг (0,2 мг) каждые 2–4 ч (при необходимости — до 5 введений). Непосредственно в стенку тела матки (после кесарева сечения) или в шейку матки (после прерывания беременности) 200–500 мкг.

После кесарева сечения — введение в мышцу матки, после аборта — в шейку матки 0,2–0,4 мг. Возможно сочетанное введение 0,2–0,4 мг эргометрина и 5–10 ЕД окситоцина внутримышечно или внутривенно. Максимальная однократная доза — 1 мг внутрь, парентерально — 0,5 мг. Максимальная суточная доза — 2 мг внутрь, 1 мг — парентерально.

Противопоказания

- Беременность, 1-й и 2-й периоды родов;
- сердечно-сосудистые заболевания, в том числе нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, мозговой инсульт в анамнезе, тяжелая гипертензия;
- преэклампсия и эклампсия;
- облитерирующие заболевания сосудов, синдром Рейно;
- гиперчувствительность к эргометрину.

Применение с осторожностью

Эргометрин следует применять осторожно при нарушении функции печени и почек, сепсисе, гипокальциемии, митральном стенозе, положительном результате теста на эргометрин в анамнезе или изменениях на ЭКГ в виде сегмента *ST* при нагрузке или болях в грудной клетке, удлинении интервала *Q-T* (атриовентрикулярная блокада), при болях в грудной клетке.

Специфического антидота не существует, необходима немедленная отмена эргометрина.

Клинически значимые взаимодействия

- Вазоконстрикторы, в том числе присутствующие в местных анестетиках, — усиление вазоконстрикции; вазопрессоры — усиление прессорного эффекта симпатомиметиков с развитием потенциально тяжелой гипертензии, головной боли, разрыва сосудов головного мозга. Описан случай развития гангрены при комбинировании допамина и эргометрина.

- Анестетики, особенно галотан, усиливают периферическую вазоконстрикцию, могут снизить утеротонический эффект эргометрина и усилить маточное кровотечение.

Побочные эффекты

- Со стороны нервной системы наблюдают головокружение, головную боль;
- со стороны дыхательной системы — диспноэ;
- со стороны сердечно-сосудистой системы — брадикардия, коронар-спазм, остановка сердца, желудочковые аритмии, включая фибрилляцию и тахикардию, тяжелая внезапная гипертензия, инфаркт миокарда, периферический вазоспазм;
- со стороны ЖКТ — тошнота и рвота, боли в животе, диарея;
- со стороны репродуктивной системы — схваткообразные сокращения матки, гипертонус матки;
- гиперчувствительность, аллергические реакции, в том числе анафилактический шок;
- потливость, сужение сосудов и нарушение питания тканей, особенно конечностей; психические расстройства.

Торговые наименования и формы выпуска

- Эргометрин, таблетки по 0,2 мг;
- эргометрина малеат, раствор 0,02% в ампулах по 1 мл (0,2 мг/мл).

Мифепристон (*Mifepriston*)

Фармакологический класс

Антипрогестаген.

Механизм действия

Полностью ингибирует эффекты прогестерона на этапе связывания с рецепторами.

Фармакологические эффекты

- Abortогенный;
- способствует биологическому созреванию шейки матки;
- полностью ингибирует эффекты прогестерона на этапе связывания с рецепторами.

Фармакокинетика

Связь с белками плазмы — 98%. Биотрансформация в печени. $T_{1/2}$ — 18 ч, начинается медленно, со временем ускоряется. TC_{max} после однократного приема 600 мг — 90 мин. Элиминация после однократного приема 600 мг: с фекалиями, почками.

Показания к применению

- Медикаментозное прерывание маточной беременности на сроке ≤ 42 дней задержки менструации. Сочетание мифепристона с мизопростолом является наиболее эффективным при прерывании бере-

менности в I триместре. Аборт проводят в амбулаторных условиях с возможностью оказания экстренной помощи.

- *Соответственно рекомендациям Британского королевского общества акушеров-гинекологов медикаментозный аборт с применением мифепристона и мизопростола является эффективным и безопасным в сроке до 49 дней гестации (уровень доказательности B), в сроке 49–63 дня гестации (уровень доказательности A), в сроке 9–12 нед (уровень доказательности A) и во II триместре (13–24 нед беременности) — уровень доказательности A.*
- Подготовка и индукция родов при доношенной беременности.
- Лечение миомы матки малых размеров (до 12 нед беременности).
- Экстренная (посткоитальная) контрацепция — в течение 72 ч после незащищенного полового акта. В РФ разрешено медикаментозное прерывание беременности в течение 42 дней задержки менструации (2009 г.).

Дозирование и пути введения

Для прерывания беременности раннего срока

- Назначают внутрь 600 мг (3 таблетки по 200 мг) однократно в 1 день, через 36–48 ч 800 мкг (4 таблетки по 200 мкг) мизопростола однократно интравагинально. Прием мифепристона осуществляют в присутствии врача. Через 10–14 дней проводят УЗИ-контроль для подтверждения произошедшего аборта.
- *Для прерывания беременности в ранние сроки за рубежом используют применение 200 мкг мифепристона в сочетании с мизопростолом (рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности A).*
- *Для женщин со сроком беременности до 9 нед (63 дня задержки) рекомендован следующий режим приема: 200 мкг мифепристона орально; через 1–3 дня введение мизопростола 800 мкг вагинально. Для пациенток со сроком 49–63 дня гестации, если аборт не произошел через 4 ч после введения мизопростола, вторая доза 400 мкг может быть введена орально или вагинально в зависимости от предпочтений и наличия кровотечения (рекомендации Британского Королевского Общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности B).*
- *Для женщин со сроком беременности 9–13 нед следующий режим является эффективным, безопасным и приемлемым альтернативным методом прерывания беременности: 200 мкг мифепристона с последующим вагинальным введением мизопростола в дозе 800 мкг. Максимальная дозировка: 4 последующих введения через 3-часовой интервал по 400 мкг вагинально или орально (в зависимости от наличия кровотечения; рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности A).*

- Для прерывания беременности во II триместре (13–24 нед) медикаментозный аборт с применением мифепристона и последующим введением мизопростола является подходящим методом, показавшим свою эффективность и безопасность (рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности В).
- Для II триместра беременности доза мифепристона 200 мкг является адекватной (рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности А).

Для индукции родов и подготовки шейки матки

- Назначают внутрь в присутствии врача 200 мг мифепристона, через 24 ч — повторный прием 200 мг. Оценку эффективности проводят через 48–72 ч.

Для лечения миомы матки

- Внутрь 50 мг мифепристона 1 раз в день в течение 3 мес.

Для экстренной посткоитальной контрацепции

- Внутрь 10 мг мифепристона за 2 ч до или 2 ч после приема пищи.

Противопоказания

- Эктопическая беременность;
- использование внутриматочного контрацептива (необходимо предварительно удалить ВМК);
- гиперчувствительность к мифепристону и мизопростолу;
- тяжелая экстрагенитальная патология;
- острая, хроническая почечная и печеночная недостаточность;
- воспалительные заболевания половых органов;
- курящие женщины старше 35 лет (необходима консультация терапевта);
- гестоз тяжелой формы, преэклампсия, эклампсия;
- опухоли яичников, гиперплазия эндометрия.

Применение с осторожностью

При хронических обструктивных заболеваниях легких, бронхиальной астме, артериальной гипертензии, нарушениях ритма сердца, сердечной недостаточности.

Клинически значимые лекарственные взаимодействия

- Антикоагулянты — возможна значительная кровопотеря;
- ингибиторы цитохрома P450 (эритромицин, итраконазол, кетоконазол, грейпфрутовый сок) могут угнетать метаболизм мифепристона и повышать его уровень в плазме крови.

Побочные эффекты

- *Связанные с приемом мифепристона:* чувство дискомфорта внизу живота, общая слабость, головная боль, тошнота и рвота, головокружение, гипертермия, крапивница;

- *связанные с процедурой фармаборта*: кровянистые выделения из половых путей, боли внизу живота, обострение воспалительных процессов матки и придатков.

Беременность

- Разрешен к применению при беременности по показанию «подготовка и индукция родов»;
- для прерывания беременности в I триместре совместно с мизопростомом;
- нет доказанных данных о тератогенном эффекте мифепристона.

Кормление грудью

- Использование мифепристона для подготовки шейки матки к родам не влияет на последующую лактацию. Грудное вскармливание следует прекратить на 3 дня после приема мифепристона в случае медикаментозного аборта.
- Эффект мифепристона на новорожденного неизвестен. Необходимо отменить кормление на несколько дней в случае назначения мифепристона — FDA.

Торговые наименования и формы выпуска

- Мифепристон, таблетки 200 мг; ЗАО «ОХФК» — Россия, дистрибуция ООО «Штада Маркетинг»;
- гинестрил, таблетки 50 мг; ЗАО «ОХФК» — Россия, дистрибуция ООО «Штада Маркетинг»;
- гинепристон, таблетки 10 мг; ЗАО «ОХФК» — Россия, дистрибуция ООО «Штада Маркетинг»;
- мифегин, таблетки 200 мг, Макор Лаборатуа;
- мифепристон-72, таблетки по 10 мг, Шанхай Хуа Лиан Фармасьютикал Ко. ЛТД;
- пенкрофтон, таблетки 200 мг, Биохимик ОАО.

Клинический пример 3. Пациентка Т. поступила в роддом с диагнозом беременность 40 нед. Головное предлежание. Высокая степень перинатального риска (25 баллов). При осмотре отмечено отсутствие биологической зрелости шейки матки (по *Bishop*). Назначен мифепристон внутрь по 200 мг (1 таблетка) дважды через 24 ч. После двукратного приема шейка стала размягченной, располагалась в центре малого таза, длиной 1,5 см, края мягкие, податливые, цервикальный канал проходим для 1 пальца. Была проведена амниотомия. Без применения других методов родовозбуждения развилась спонтанная родовая деятельность. Роды завершились естественным путем в течение 9 ч.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ИНФУЗИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
ЛС для инфузионного лечения критических состояний					
Натрия хлорид	1	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Декстроза	2	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Гидроксиэтил-крахмал	3	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Декстран	4	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Альбумин человека	5	Нет данных	Нет данных	С	Нет данных
Свежезамороженная плазма	6	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Эритроцитарная масса	7	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Эптакол альфа (НовоСэвен*)	8	Нет данных	Нет	С	Нет данных
Транексамовая кислота	9	Да	Да	В	Нет данных

Натрия хлорид (*Sodium chloride*)

Механизм действия

Поддержание трансмембранного градиента натрия необходимо для проведения нервных импульсов в таких органах, как сердце, мозг, мышцы. Поддержание нормальной функции почек и кислотно-основного состояния. Участвует во многих метаболических реакциях. 0,9% раствор натрия хлорида изотоничен плазме человека. Гипертонические растворы

(3–10%) при наружной аппликации способствуют выделению гноя, проявляют противомикробную активность, при внутривенном введении усиливают диурез и восполняют дефицит Na^+ и Cl^- .

Фармакологические эффекты

- Дезинтоксикационный;
- регидратирующий;
- восполнение дефицита Na^+ .

Фармакокинетика

Абсорбция быстрая и полная. Элиминация с почками 90%, оставшаяся часть с фекалиями, небольшое количество с потом.

Показания к применению и дозирование

0,9% раствор натрия хлорида — до 3 л/сут.

- Большие потери внеклеточной жидкости или недостаточное ее поступление [токсическая диспепсия, холера, диарея (в составе пероральных регидратационных солей со сниженной осмолярностью), неукротимая рвота, обширные ожоги с сильной экссудацией и другие].
- Гипохлоремия и гипонатриемия с обезвоживанием, кишечная непроходимость, интоксикации.

Противопоказания

- Гипернатриемия, ацидоз, гиперхлоремия, гипокалиемия, внеклеточная гипергидратация;
- циркуляторные нарушения, угрожающие отеком мозга и легких;
- отек мозга, отек легких;
- острая левожелудочковая недостаточность;
- сопутствующее назначение глюкокортикостероидов в больших дозах;
- *С осторожностью!* Декомпенсированная ХСН, ХПН (олиго-, анурия).

Побочные эффекты

- Ацидоз, гипергидратация, гипернатриемия, гипокалиемия;
- лихорадка, гипертензия.

Передозировка

- Признаки гипернатриемии, гипертонический криз, судороги.
- Лечение — гемодиализ, форсированный диурез.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Натрия хлорид, раствор для инфузий 250 мл, 500 мл, 1000 мл; 0,9% — 1, 2, 5, 10, 50, 100, 150, 200, 250, 400, 500, 800, 1000, 1500, 2000 мл; 100 мг/мл — 10 мл;
- натрия хлорид, раствор для приготовления лекарственных форм для инъекций 0,9% — 1, 2, 5, 10, 20, 250 мл.
- натрия хлорид Браун, раствор для инфузий 0,9% — 100, 200, 500, 1000 мл.

Декстроза (*Dextrose*)

Фармакологический/химический класс

Растворы для внутривенного введения, углеводы, другие ирригационные растворы; другие диагностические средства, тесты для диагностики сахарного диабета; карбогидраты (углеводы).

Терапевтический класс

Кровезаменители и инфузионные растворы, ирригационные растворы; диагностические средства; другие нутриенты.

Механизм действия

- Образование путем фосфорилирования глюкозо-6-фосфата, участвующего в обмене веществ;
- энергетический субстрат;
- повышение осмотического давления крови и мочи (гипертонические растворы 10%, 20%, 40%).

Фармакологические эффекты

- Волемический (частичное восполнение водного дефицита);
- метаболическое действие (стимуляция окислительно-восстановительных процессов);
- дезинтоксикационный (улучшение антитоксичной функции печени);
- усиление сократимости миокарда;
- расширение сосудов;
- диуретический.

Фармакокинетика

Абсорбция быстрая. C_{\max} через 40 мин после приема внутрь. Биотрансформация в печени. Полностью метаболизируется, не элиминируется.

Показания к применению

- Коллапс, шок;
- гипогликемия;
- восполнение объема циркулирующей крови;
- недостаточность углеводного питания;
- токсикоинфекция, интоксикация;
- геморрагический диатез;
- дегидратация (рвота, диарея, послеоперационный период).

Противопоказания

- Гиперчувствительность, гипергликемия, гиперлактацидемия, гипергидратация, послеоперационные нарушения утилизации глюкозы, циркуляторные нарушения, угрожающие развитием отека мозга и легких, отек мозга, отек легких.
- Острая левожелудочковая недостаточность, гиперосмолярная кома, анурия, внутричерепное или спинномозговое кровоизлияние, белая горячка, сопровождающиеся дегидратацией (для гиперосмотических растворов), гипотоническая дегидратация, отравление метанолом.

- *С осторожностью!* Декомпенсированная ХСН и (или) ХПН (олиго-, анурия), гипонатриемия, сахарный диабет. Ишемический инсульт.

Побочные эффекты

- Гиперволемиа, острая левожелудочковая недостаточность;
- местные эффекты — развитие инфекции, тромбофлебит;
- боль, раздражение вен в месте инъекции, некроз тканей при экстравазации (особенно при введении гиперосмотических растворов с низким рН);
- дисбаланс жидкости и электролитов (гипокалиемия, гипомагниемия, гипофосфатемия);
- отеки, водная интоксикация (при длительном назначении или быстрой инфузии изоосмотических растворов);
- гипергликемия и дегидратация (при длительном или быстром введении гиперосмотических растворов).

Передозировка

Симптомы:

- гипергликемия;
- глюкозурия;
- гипергликемическая гиперосмолярная кома;
- гипергидратация;
- нарушение водно-электролитного баланса.

Лечение:

- прекращение введения декстрозы;
- назначение инсулина;
- симптоматическое лечение.

Беременность

Противопоказано введение 40% декстрозы из-за опасности ятрогенного ацидоза, отмечены случаи развития гипергликемии и гиперинсулинемии у плода.

Кормление грудью

Отсутствуют сообщения об осложнениях.

Торговые наименования, формы выпуска

Глюкоза, раствор для внутривенного введения 5% — 20, 100, 200, 250, 400, 500, 1000 мл; 10, 20% — 100, 200, 250, 400, 500, 1000 мл; 40% — 5, 10, 200, 400, 500 мл.

Гидроксиэтилкрахмал (*Hydroxyethylstarch*)

Фармакологический/химический класс

Кровь и заменители крови/заменители крови и средства, содержащие фракцию белков плазмы.

Терапевтический класс

Заменители крови и растворы для переливания.

Механизм действия

Связывание и удержание воды, увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК).

Фармакологические эффекты

Плазмозамещающий.

Фармакокинетика

Этерифицированные крахмалы состоят из смеси молекул с различной молекулярной массой и с различной степенью этерификации. Молекулы с молекулярной массой менее 50 000 свободно элиминируются в неизменном виде почками. Около 33% дозы высокомолекулярного хетакрахмала (средняя молекулярная масса 450 000) и около 70% среднемoleкулярного пентакрахмала (средняя молекулярная масса 250 000) элиминируются почками в течение 24 ч. Этерифицированные крахмалы накапливаются в коже и некоторых других тканях, но элиминируются со временем.

Показания к применению

- Профилактика и лечение гиповолемии (шок вследствие острой кровопотери, в том числе интраоперационной, сепсиса, травмы, ожогов);
- профилактика артериальной гипотензии при введении в общую анестезию, при проведении спинальной и эпидуральной анестезии;
- нарушение микроциркуляции и терапевтическая гемодилюция, в том числе изоволемическая.

Гемодилюция — введение осуществляют изоволемически (с забором собственной крови) или гиперводемически (без забора собственной крови) по многодневной или многонедельной инфузионной схеме.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в том числе к крахмалу), внутричерепная гипертензия, внутричерепное кровотечение, декомпенсированная ХСН;
- острая почечная недостаточность (олиго-, анурия), кардиогенный отек легких, гипергидратация, гиперволемия;
- выраженные нарушения свертывающей системы крови (в том числе тяжелый геморрагический диатез, гипокоагуляция).

Побочные эффекты

- Гиперчувствительность;
- анафилактоидные реакции;
- разведение факторов свертывания и вероятное непосредственное влияние на свертывание;
- зуд, тяжелый зуд тела (реакция дозозависима и не поддается лечению).

Гидроксипропилированный крахмал влияет на клинико-химические показатели (глюкозу, белок, СОЭ, жирные кислоты, холестерин, сорбитдегидрогеназу, удельную массу мочи), затрудняет интерпретацию результатов агглютинации при определении группы крови, увеличивает активность

амилазы крови (активность возвращается к норме спустя 3-5 дней после отмены препарата).

Клинически значимые взаимодействия

Фармацевтически не совместим со многими средствами, в том числе с инъекционными антибактериальными лекарственными средствами.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуски и производители

- Венофундин, раствор для инфузий 6% — 250, 400, 500, 1000 мл;
- волювен. раствор для инфузий 6% — 250, 500 мл;
- гидроксипрохлорид-Эском, раствор для инфузий 6% — 100, 200, 250, 400 мл;
- гиперХаес, раствор для инфузий 6% — 250 мл; 10% — 100 мл;
- инфукол ГЭК, раствор для инфузий 6% — 100, 200, 250, 500 мл; 10% — 100, 250, 500 мл;
- реохес 200, раствор для инфузий 6% — 250, 500 мл; 10% — 250, 500 мл;
- рефортан ГЭК 10%, раствор для инфузий 6% — 250 мл; 10% — 250, 500 мл;
- ХАЕС-стерил, раствор для инфузий 6% — 250, 500 мл; 10% — 250, 500 мл.

Декстран (*Dextran*)

Фармакологический/химический класс

Кровь и заменители крови/заменители крови и средства, содержащие фракцию белков плазмы.

Терапевтический класс

Заменители крови и растворы для переливания.

Механизм действия

Связывание и удержание воды, увеличение ОЦК.

Фармакологические эффекты

Плазмозамещающий.

Фармакокинетика

Медленно метаболизируется до глюкозы. Элиминация почками — до 70% в неизменном виде в течение 24 ч, небольшая часть — кишечником. Удаляется плазмаферезом.

Показания к применению

- Для улучшения капиллярного кровотока и восполнения ОЦК, геморрагический, послеоперационный и токсический шок (профилактика и лечение);

- для улучшения артериального и венозного кровообращения (профилактика и лечение тромбоза, тромбофлебита);
- для дезинтоксикации (при перитоните, обширных гнойно-некротических процессах мягких тканей);
- для гемодилюции в предоперационном периоде;
- лечебный плазмаферез с целью замещения удаляемого объема плазмы.

Дозирование

- Для улучшения капиллярного кровотока и восполнения ОЦК внутривенно капельно или струйно-капельно, в дозе от 0,5 до 1,5 л (до 2 л), до стабилизации гемодинамических показателей на жизнеобеспечивающем уровне.
- Для дезинтоксикации: внутривенно капельно в разовой дозе от 500 до 1250 мл в течение 60–90 мин. При необходимости в 1-е сут перелить еще 500 мл препарата. В последующие дни капельно, в суточной дозе 500 мл. Совместно целесообразно вводить кристаллоидные растворы (Рингера*, Рингера-ацетата* и др.) в количестве, необходимом для нормализации водно-электролитного баланса (особенно важно при лечении обезвоженных больных и после хирургических операций).
- Для гемодилюции в предоперационном периоде. Внутривенно капельно, непосредственно перед хирургическим вмешательством, в течение 30–60 мин в дозе 10 мл/кг, во время операции 500 мл. После операции: внутривенно капельно (в течение 60 мин) в течение 5–6 дней 10 мл/кг.
- Лечебный плазмаферез с целью замещения удаляемого объема плазмы. В сочетании с 4% альбумином (в соотношении 3:1).

Противопоказания

- Гиперчувствительность;
- тромбоцитопения;
- декомпенсированная ХСН (опасность развития отека легких);
- почечная недостаточность (олиго-, анурия).

Побочные эффекты

- Гиперчувствительность.
- Быстрая экскреция почками декстрана у пациентов со сниженным мочевыделением способна вызвать повышение концентрации декстрана в моче с повышением вязкости мочи, что может приводить к олигурии или острой почечной недостаточности. В случае развития олигурии или анурии при инфузии декстрана — отменить препарат. Дегидратацию необходимо корректировать до введения декстрана. Не применять декстраны на фоне стимуляции диуреза диуретиками и при интенсивном инфузионном лечении. Низкомолекулярные декстраны чаще вызывают почечные нарушения.
- Может просачиваться через стенки капилляров в рану.

- Кровоточивость — за счет разведения факторов свертывания.
- Острая гиперводемическая гемодилюция 10% декстраном в значительной степени повышает вязкость крови и агрегацию эритроцитов.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуски и производители

- Реополиглюкин, раствор для инфузии 100 мг/мл — 100, 200, 400 мл;
- реополиглюкин, раствор для инфузии [в растворе натрия хлорида 0.9%] 100 мг/мл — 100, 200, 250, 400, 500 мл.

Альбумин человека (*Albumin*)

Фармакологический/химический класс

Кровь и заменители крови/заменители крови и средства, содержащие фракцию белков плазмы.

Терапевтический класс

Заменители крови и растворы для переливания.

Механизм действия

- Плазмозамещающий; альбумин — важный регулятор ОЦК, обуславливающий 70–80% коллоидного онкотического давления плазмы.
- Противогипербилирубинемический — обратимое связывание с эндогенными и экзогенными веществами, включая билирубин, жирные кислоты, гормоны, ферменты, лекарственные средства, пигменты и микроэлементы.

Фармакологические эффекты

- Плазмозамещающий — начало действия 25% альбумина через 15 мин при условии хорошей гидратации пациента, продолжительность эффекта зависит от изначального ОЦК; если ОЦК был снижен — эффект более продолжителен; при нормальном ОЦК — менее продолжителен.
- Противогипербилирубинемический.

Фармакокинетика

Распределение в экстрацеллюлярном пространстве, более 60% выходит за пределы сосудистого русла. $T_{1/2}$ (элиминации) — 15–20 сут. $T_{1/2}$ (внутрисосудистый) — 24 ч.

Показания к применению

- Гипоальбуминемия при шоке (геморрагическом, септическом, травматическом, термическом);
- острая кровопотеря (снижение ОЦК более чем на 25–30%);
- гнойно-септические состояния;
- асцит — для поддержания сердечно-сосудистой функции после лапароцентеза и удаления больших объемов жидкости;

- предоперационная гемодилюция и заготовка компонентов аутокрови;
- лечебный плазмаферез;
- профилактика тяжелого синдрома гиперстимуляции яичников у женщин высокого риска.

Дозирование

- Гиповолемия — 25 г альбумина (500 мл 5% альбумина или 100 мл 25% альбумина) внутривенно капельно.
- Гипопротеинемия — 50–75 г альбумина (25% раствор) со скоростью 100 мл за 30–40 мин. Для медленной инфузии 50 г альбумина в 300 мл 10% глюкозы со скоростью 100 мл/ч.
- Лечебный плазмаферез — 5% альбумин при потере плазмы более 20 мл/кг за процедуру или более 20 мл/кг в неделю при многократном плазмаферезе.
- Профилактика тяжелого синдрома гиперстимуляции яичников у женщин высокого риска (эстрадиол крови свыше 3000 пг/мл или свыше 7000 пмоль/л) — 50 г альбумина внутривенно капельно в течение 1 ч за 1 ч до выявления яйцеклетки, или 10 г (20 г) альбумина в течение 30 мин, начиная непосредственно после выявления яйцеклетки, или 10 г (50 г) альбумина внутривенно капельно в течение 1 ч, за 2 ч до выявления яйцеклетки.
- Раствор альбумина 5% вводить со скоростью не выше 50–60 капель в минуту; раствор альбумина 10–20% вводить со скоростью не выше 40 капель в минуту. Струйное введение растворов альбумина допустимо при шоках различного генеза для быстрого повышения АД.

Противопоказания

- Гиперчувствительность;
- тяжелая анемия;
- сердечная недостаточность;
- гипervолемия;
- отек легких.

Побочные эффекты

- Сердечная недостаточность;
- нарушения артериального давления, пульса и дыхания;
- озноб, лихорадка, тошнота или рвота, кожная сыпь или крапивница, тахикардия;
- потенциальный риск передачи вирусной инфекции.

Клинически значимые взаимодействия

Фармацевтически не совместим с гидрохлоридом верапамила, этанолсодержащими растворами, растворами аминокислот, жировыми эмульсиями и гидролизатами протеина.

Беременность

Рекомендации FDA категории C. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко, осложнения у человека не зарегистрированы.

Торговые наименования, формы выпуски и производители

- Альбумин, раствор для инфузии 50, 100 мг/мл — 10, 20, 50, 100, 200, 400 мл; 200 мг/мл — 10, 20, 50, 100 мл;
- альбумин, раствор для инфузии 5, 20% — 50, 100, 200, 400 мл; 10% — 10, 20, 50, 100, 200, 400 мл;
- альбумин плацентарный, раствор для инфузий 50 мг/мл — 5, 50, 100, 200, 400 мл; 100 мг/мл — 5, 50, 200, 400 мл; 200 мг/мл — 5, 10, 50, 100, 200, 400 мл;
- альбумин человеческий 20%, раствор для инфузий 200 мг/мл — 50, 100 мл.

Эптаког альфа (активированный) [Eptacog alfa (activated)]**Фармакологический/химический класс**

Коагулянты, гемостатики.

Терапевтический класс АТХ

Гемостатики.

Механизм действия

Рекомбинантный фактор свертывания крови VIIa. Механизм действия препарата заключается в связывании фактора VIIa с высвободившимся тканевым фактором. Образовавшийся комплекс активирует фактор IX с образованием активного фактора IXa и фактор X с образованием активного фактора Xa, что приводит к первичному превращению небольшого количества протромбина в тромбин. Тромбин активирует тромбоциты и факторы V и VIII в зоне повреждения и путем превращения фибриногена в фибрин обеспечивает образование гемостатической пробки.

Фармакологические эффекты

Гемостатический, активирует свертывающую систему крови.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается из ЖКТ. Биодоступность составляет 50–60%. При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и задерживается. Метформин быстро распределяется в ткани организма. Практически не связывается с белками плазмы. В очень незначительной степени биотрансформируется в организме. Выводится почками. Клиренс метформина у здоровых лиц составляет 440 мл/мин, что свидетельствует об активной канальцевой секреции. $T_{1/2}$ — 9–12 ч.

У пациентов с почечной недостаточностью $T_{1/2}$ возрастает, появляется риск кумуляции метформина в организме

Показания к применению и дозирование

Кровотечение (в том числе профилактика при хирургических операциях) у больных с наследственной или приобретенной гемофилией с ингибиторами к факторам коагуляции (FVIII или FIX).

Ингибиторная гемофилия А или В

Показано как можно более раннее введение эптакога альфа после начала кровотечения. Рекомендуемая начальная доза, вводимая в/в струйно, составляет 90 мкг/кг массы тела больного. После первой инъекции введение эптакога альфа можно повторять. Длительность лечения и интервал между введениями препарата определяются тяжестью кровотечения или характером инвазивной процедуры/хирургического вмешательства. Частота введения препарата — каждые 2–3 ч до достижения гемостаза. Если имеются показания для продолжения лечения после остановки кровотечения, то интервалы между введениями препарата могут быть последовательно увеличены до 4, 6, 8 или 12 ч на весь период лечения в соответствии с показаниями.

Кровотечения легкой и средней степени тяжести (включая амбулаторное лечение)

При кровотечении легкой и средней степени тяжести более эффективно раннее введение препарата. Рекомендуется один из следующих дозовых режимов:

- от одной до трех инъекций в дозе 90 мкг/кг массы тела через 3 ч. Для поддержания эффекта назначается еще одна доза эптакога альфа (НовоСэвен*) из расчета 90 мкг/кг массы тела;
- однократная инъекция из расчета 270 мкг/кг массы тела.

Продолжительность амбулаторного лечения не должна превышать 24 ч.

Кровотечения тяжелой степени

Рекомендуемая начальная доза составляет 90 мкг/кг массы тела и может вводиться на этапе транспортировки в клинику, где обычно лечится данная пациентка. Схема дальнейшей терапии зависит от типа и тяжести кровотечения. В начале лечения препарат вводится каждые 2 ч до наступления клинического улучшения. При наличии показаний к продолжению терапии интервалы между введениями могут быть увеличены до 3 ч в течение 1–2 сут. В последующем интервалы между введениями препарата можно увеличивать до 4, 6, 8 или 12 ч на весь период лечения в соответствии с показаниями. Продолжительность лечения тяжелого кровотечения может составлять 2–3 нед или более при наличии клинических показаний.

Инвазивные вмешательства/хирургические операции

Непосредственно перед вмешательством вводится начальная доза из расчета 90 мкг/кг массы тела пациентки. Вторая доза вводится через 2 ч, а затем препарат вводится с 2–3-часовыми интервалами на протяжении первых 24–48 ч в зависимости от проводимого вмешательства и клинического состояния пациента. При больших операциях лечение продолжается 6–7 сут с 2–4-часовыми интервалами между введением доз. При проведении лечения на протяжении следующих 2 нед интервалы между введениями препарата могут быть увеличены до 6–8 ч. Общая продолжительность

применения препарата после больших операций может составлять 2–3 нед вплоть до заживления.

Приобретенная гемофилия

Показано как можно более раннее введение эптакога альфа после начала кровотечения. Рекомендуемая начальная доза, вводимая внутривенно струйно, составляет (для НовоСэвен*) 90 мкг/кг массы тела больной. После первой инъекции введение препарата можно при необходимости повторять. Длительность лечения и интервал между введениями препарата определяются тяжестью кровотечения или характером инвазивной процедуры/хирургического вмешательства. При введении начальной дозы интервал должен составлять 2–3 ч. После достижения гемостаза интервалы между введениями препарата на весь период лечения можно увеличивать до 4, 6, 8 или 12 ч.

Дефицит фактора VII

Рекомендуемые дозы для остановки кровотечений и профилактики кровотечений при проведении хирургических вмешательств или инвазивных процедур составляют 15–30 мкг/кг массы тела. Препарат вводится каждые 4–6 ч до достижения гемостаза. Дозы и частота введения уточняются в индивидуальном порядке.

Тромбастения Гланцмана

Рекомендуемая доза для контроля и профилактики кровотечений при проведении хирургических вмешательств или инвазивных процедур составляет 90 мкг (80–120 мкг) на кг массы тела. Препарат вводится каждые 2 ч (1,5–2,5 ч). Для обеспечения стойкого гемостаза требуется не менее трех доз. Рекомендуется в/в болюсный способ введения, поскольку при капельном введении эффективность препарата может снижаться. У больных тромбастенией Гланцмана без рефрактерности препаратом выбора является тромбоцитарная масса.

- *В настоящее время недостаточно доказательств для рекомендаций использования рекомбинантного фактора VIIa в лечении послеродовых кровотечений. Применение рекомбинантного фактора VIIa должно быть ограничено женщинами со специфическими гематологическими показателями. Использование rFVIIa связано с жизнеугрожающими побочными эффектами. Более того, это дорогой препарат и сложный для введения (WHO guidelines for the management of postpartum hemorrhage and retained placenta // World Health Organization. — 2009. — P. 56).*

Противопоказания

Гиперчувствительность к белкам мышей, хомячков или коров.

Побочные эффекты

В редких случаях — жар, головная боль, рвота, изменение АД, зуд, покраснение кожи, в отдельных случаях — уменьшение числа тромбоцитов и уровня фибриногена, появление ПДФ и Д-димера, тромботические осложнения (в том числе инфаркт миокарда).

Передозировка

- Симптомы: лактат-цидоз.
- Лечение: гемодиализ, симптоматическая терапия.

Следует постоянно контролировать функцию почек, гломерулярную фильтрацию, уровень глюкозы в крови. Особенно тщательный контроль уровня глюкозы в крови необходим при применении метформина в сочетании с препаратами сульфонилмочевины или инсулином (риск гипогликемии). Комбинированное лечение метформином и инсулином следует проводить в стационаре до установления адекватной дозы каждого препарата. У пациентов на постоянной терапии метформином необходимо 1 раз в год определять содержание витамина В₁₂ из-за возможного уменьшения его всасывания. Необходимо определять уровень лактата в плазме не реже 2 раз в год, а также при появлении миалгии. При повышении содержания лактата препарат отменяют. Не применяют перед хирургическими операциями и в течение 2 сут после их проведения, а также в течение 2 сут до и после выполнения диагностических исследований (в/в урография, ангиография и др.).

Клинически значимые взаимодействия

Лекарственные взаимодействия для эптакога альфа не описаны.

Беременность

Рекомендации FDA категории С. При беременности — только в случае явной необходимости.

Кормление грудью

На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

- НовоСэвен, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 1,2 мг (60 КЕД), 2,4 мг (120 КЕД), 4,8 мг (240 КЕД); *NovoNordisk* — Дания.

Транексамовая кислота (*Tranexamic acid*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Ингибиторы фибринолиза.

Механизм действия

Специфически ингибирует активацию плазминогена и его превращение в плазмин. Обладает местным и системным гемостатическим действием при кровотечениях, связанных с повышением фибринолиза (патология тромбоцитов, меноррагии).

Благодаря подавлению образования кининов и других активных пептидов, участвующих в аллергических и воспалительных реакциях, обладает противоаллергическим и противовоспалительным действием.

В экспериментальных исследованиях подтверждена собственная анальгезирующая активность транексамовой кислоты, а также потенцирующий эффект в отношении анальгезирующей активности опиоидных анальгетиков.

Конкурентно ингибирует активатор плазминогена, в более высоких концентрациях связывает плазмин. Удлиняет тромбиновое время. Тормозит образование кининов и других пептидов, участвующих в воспалительных и аллергических реакциях.

Фармакологические эффекты

- Антифибринолитический.
- Противоаллергический.
- Противовоспалительный.

Фармакокинетика

При приеме внутрь в дозе 0,5–2 г абсорбируется 30–50% препарата. При приеме внутрь в дозах 0,5, 1 и 2 г время достижения C_{\max} — 3 ч, и составляет 5, 8 и 15 мкг/мл соответственно. Связывание с белками плазмы (профибринолизин) — менее 3%. Проникает через плацентарный барьер и ГЭБ, выделяется с грудным молоком (достигая приблизительно 1% от концентрации в плазме матери). Антифибринолитическая концентрация в различных тканях сохраняется в течение 17 ч, в плазме — до 7–8 ч.

Метаболизируется в незначительной степени. Выводится почками (основной путь — клубочковая фильтрация), более 95% в неизменном виде в течение первых 12 ч.

Показания к применению и дозирование

- Кровотечения или риск развития кровотечений на фоне генерализованного усиления фибринолиза (кровотечения во время операций и в послеоперационном периоде, послеродовые кровотечения, ручное отделение последа, отслойка хориона, кровотечение при беременности, предшествующая терапия стрептокиназой).
- Кровотечения или риск развития кровотечений на фоне местного усиления фибринолиза (маточные, кровотечения).
- Хирургические манипуляции при системной воспалительной реакции, в том числе сепсис, перитонит, тяжелый и средней степени гестоз, шок различной этиологии (для раствора).

При *генерализованном фибринолизе* препарат вводят в/в капельно в разовой дозе 15 мг/кг массы тела каждые 6–8 ч, скорость введения 1 мл/мин. При *местном фибринолизе* препарат вводят в/в в разовой дозе 250–500 мг или внутрь в дозе 1,0–1,5 г 2–3 раза в сутки.

При *высоком риске развития кровотечения, при системной воспалительной реакции* вводят в/в в дозе 10–11 мг/кг за 20–30 мин до вмешательства.

При *профузном маточном кровотечении* назначают внутрь в дозе 1,0–1,5 г 3–4 раза в сутки в течение 3–4 дней.

После *операции конизации шейки матки* назначают внутрь в дозе 1,5 г 3 раза в сутки в течение 12–14 дней.

При *наследственном ангионевротическом отеке* назначают внутрь по 1–1,5 г 2–3 раза в сутки постоянно или с перерывами в зависимости от наличия продромальных симптомов.

Противопоказания

- Субарахноидальное кровоизлияние.
- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- *С осторожностью* следует назначать препарат при тромбозах (в том числе при тромбофлебите глубоких вен, тромбоемболическом синдроме) или при угрозе их развития, тромбогеморрагических осложнениях (в комбинированной терапии с гепарином и непрямыми антикоагулянтами), нарушении цветового зрения, гематурии из верхних отделов мочевыводящих путей (возможна обструкция кровяным сгустком), почечной недостаточности (из-за увеличения риска кумуляции).

Побочные эффекты

- *Со стороны пищеварительной системы:* анорексия, тошнота, рвота, изжога, диарея.
- *Со стороны ЦНС:* головокружение, слабость, сонливость, нарушение цветовосприятия, нечеткость зрения.
- *Со стороны свертывающей системы крови:* редко — тромбоз, тромбоемболия.
- *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* тахикардия, боль в грудной клетке, артериальная гипотензия (при быстром в/в введении).
- *Аллергические реакции:* кожная сыпь, зуд, крапивница.

Беременность

Рекомендации FDA категории В.

Кормление грудью

Транексамовая кислота проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком (достигая приблизительно 1% от концентрации в плазме матери). Нарушений не зарегистрировано.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Транексам, р-р для в/в введения 250 мг/5 мл: амп. 10 шт.; ООО «Мирфарм» — РФ.
- Транексам, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг: 10 или 30 шт.; ООО «Мирфарм» — РФ.

Глава 3

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ РОДОВ И КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беремен- ность	лактация
		при бере- менности	при лакта- ции		
Миорелаксанты					
Суксаметоний	1	Да	Нет	C	Нет
Атракурия безилат	2	Да	Нет	C	Нет
Пипекурония бромид	3	Да	Нет	C	Нет
Векурония бромид	4	Да	Нет	C	Нет
Рокурония бромид	5	Да	Нет	C	Нет
Анестетики местные					
Прокаин	6	Да	Нет данных	C	Нет данных
Лидокаин	7	Да	Нет данных	B	Нет данных
Ропивакаин	8	Да	Нет данных	B	Нет данных
Анестетики общие					
Тиопентал	9	Да	Нет	Нет данных	Нет
Гексобарбитал	10	Да	Нет	C	Нет
Анестетики, психолептики					
Пропофол	11	Да	Нет	B	Нет
Кетамин	12	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет
Спазмолитики					
Дротаверин	13	Да	Да	Нет данных	Нет данных
Папаверин	14	Да	Да	C	Нет данных
Бенциклан	15	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
m-Холиноблокаторы					
Атропин	16	Да	Да	C	Нет данных
Гиосцина бутилбромид	17	Да	Да	C	Нет данных

3.1. МИОРЕЛАКСАНТЫ

Суксаметоний (Суксаметония бромид, Суксаметония йодид, Суксаметония хлорид; *Suxamethonium, Succinylcholine*)

Фармакологический/химический класс

Периферические миорелаксанты/производные холина.

Терапевтический класс

Миорелаксанты.

Механизм действия

Неконкурентное связывание с N-холинорецепторами нервно-мышечных синапсов: открытие потенциалзависимых ионных каналов, медиатором которых выступает ацетилхолин, — стойкая деполяризация постсинаптической мембраны. Из-за устойчивости к ацетилхолинэстеразе длительное время ацетилхолина находится в синаптической щели.

Фармакологические эффекты

Миорелаксирующий (периферический): начало действия внутривенно через 1–1,5 мин, внутримышечно через 3–4 мин; максимальный эффект внутривенно через 0,5–1 мин, внутримышечно до 3 мин; длительность действия внутривенно — 5–8 мин, внутримышечно — 10–30 мин.

Фармакокинетика

После введения биотрансформация в крови: быстрый гидролиз псевдохлинэстеразой плазмы до сукцинилмонохолина (слабое миорелаксирующее действие), затем до холина и янтарной кислоты; связь с белками плазмы — нет; $T_{1/2}$ — 90 с (у лиц с нормальной активностью псевдохлинэстеразы); элиминация почками — 10% в неизмененном виде.

Показания к применению и дозирование

- Вмешательства, требующие миорелаксации (обычно кратковременной):
 - отключение спонтанного дыхания (интратрахеальная интубация, бронхоскопия);
 - полная миорелаксация (эндоскопия, вправление вывихов, репозиция переломов, гинекологические, торакальные, абдоминальные операции).
- Для интубации трахеи по 0,2–0,8 мг/кг; для миорелаксации и отключения спонтанного дыхания по 0,2–1 мг/кг; для релаксации скелетной мускулатуры при вправлении вывихов и репозиции костных отломков при переломах по 0,1–0,2 мг/кг; для проведения эндоскопии и ЭЭГ по 0,2 мг/кг; для профилактики осложнений при проведении электроимпульсного лечения (судороги, отрыв мышц и сухожилий) по 0,1–1 мг/кг внутривенно и до 2,5 мг/кг внутримышечно, но не более 150 мг.
- Для длительного расслабления мускулатуры в течение всей операции можно вводить фракционно, через 5–7 мин, по 0,5–1 мг/кг. Повторные дозы действуют более продолжительно.

Противопоказания

- Беременность.
- гиперчувствительность;
- злокачественная гипертермия (в том числе в анамнезе);
- миастения;
- врожденная и дистрофическая миотония;
- мышечная дистрофия Дюшенна;
- острая печеночная недостаточность;
- отек легких;
- проникающие травмы глаза;
- бронхиальная астма;
- гиперкалиемия;
- грудной возраст (до 1 года);

С осторожностью:

- экстренная хирургия у пациенток с полным желудком;
- снижение активности холинэстеразы (терминальная стадия печеночной недостаточности, анемия, кахексия, длительное голодание, хронические инфекции, распространенные ожоги, травмы, послеродовой период, столбняк, туберкулез, злокачественные новообразования, ХПН, микседема, коллагеновые болезни, состояния после переливания плазмы, плазмаферез, искусственное кровообращение, острая или хроническая интоксикация инсектицидами — ингибиторами холинэстеразы (при попадании внутрь) или антихолинэстеразными препаратами (неостигмина метилсульфат, физостигмин, дитигмина бромид, фосфолин);
- одновременный прием лекарственных средств, конкурирующих с суксаметонием за холинэстеразу (например, прокаин внутривенно).

Побочные эффекты

- Аллергические (анафилактический шок, бронхоспазм, ларингоспазм), анафилактоидные и другие реакции гиперчувствительности, реакции на высвобождение гистамина (эритема, зуд, отеки, покраснение кожи, крапивница, сыпь);
- гиперкалиемия, гипотензия, аритмии, брадикардия (чаще у детей, при повторном введении — у детей и взрослых), остановка сердца, тахикардия, нарушение проводимости, кардиогенный шок, другие нарушения гемодинамики, коллапс;
- парасимпатомиметическое действие (активация *n. vagus*);
- повышение внутриглазного давления, гиперсаливация, лихорадка;
- миалгия и миотония (в послеоперационном периоде);
- длительный паралич дыхательных мышц (связан с генетически обусловленным нарушением образования холинэстеразы в печени);
- редко — отеки, рабдомиолиз с развитием миоглобинемии и миоглобинурии.

Передозировка

Острая остановка дыхания, тяжелая гипотензия, длительный паралич, шок.

Лечение симптоматическое — искусственная вентиляция легких, пере-ливание свежесмороженной плазмы (восполнение дефицита псевдохолин-эстеразы), однако при длительном назначении суксаметония, когда по-являются признаки недеполяризующего действия, возможно назначение низких доз антихолинэстеразных средств и атропина.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉
Беременность

Рекомендации FDA категории C; исследования на человеке не прово-дились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Листенон, раствор для внутривенного введения 2% 5 мл № 5, Nycomed — Австрия, далее — см. Приложение ☉.

Атракурия безилат (*Atracurium besilate*)

Фармакологический/химический класс

Периферические миорелаксанты.

Терапевтический класс

Миорелаксанты.

Механизм действия

Конкурентная блокада N-холинорецепторов нервно-машечного си-напса: связывание на стыках субъединиц $\alpha\gamma$ или $\alpha\delta$ N-холинорецептора — снижение частоты открывания канала, а не проводимости одиночно-го канала, ведущее к гиперполяризации постсинаптической мембраны. В высоких концентрациях неконкурентная и потенциалзависимая блокада.

Фармакологические эффекты

- Миорелаксирующий (периферический): начало действия внутривен-но 2–2,5 мин, максимальный эффект через 3–5 мин (1,7–10 мин), длительность максимального эффекта — 25–30 мин (при сбалансиро-ванной анестезии).
- Может вызвать высвобождение гистамина.
- Незначительный ганглиоблокирующий эффект.

Фармакокинетика

$T_{1/2}$ распределения — 2,0–3,4 мин; связь с белками плазмы ~80%. Био-трансформация неспецифическими эстеразами плазмы и самопроизволь-ный распад (элиминация Хофмана) до лауданозина, способного проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и вызывать стимуляцию ЦНС

и других неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ — 20 мин. Элиминация почками и с фекалиями в основном в виде метаболитов, 10% в виде неизмененного вещества. Не кумулирует.

Показания к применению и дозирование

- Для миорелаксации [при искусственной вентиляции легких (ИВЛ), интубации трахеи, различных видах хирургических вмешательств — кесаревом сечении, лапароскопии].
- Судороги, вызванные передозировкой другими препаратами. Внутривенно в зависимости от необходимой продолжительности и глубины нервно-мышечной блокады.
- Для обеспечения мышечной релаксации в течение 15–35 мин внутривенно по 0,3–0,6 мг/кг; для проведения эндотрахеальной интубации в течение 90 с внутривенно по 0,5–0,6 мг/кг; для увеличения длительности полной нервно-мышечной блокады — дополнительно в дозе 0,1–0,2 мг/кг. Начальные дозы вводить внутривенно струйно.
- После начальной болюсной дозы можно применять капельную непрерывную инфузию со скоростью 6–10 мкг/кг/мин. При гипотермии тела (охлаждение до 25–26 °С) полную нервно-мышечную блокаду поддерживать дозами, равными половине обычной дозы.
- Пациентам с клинически значимой патологией сердечно-сосудистой системы, при гиповолемии внутривенно в течение 60 с; пожилым людям — максимально низкие рекомендованные дозы с уменьшенной скоростью введения (60 с).

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в том числе к гистамину);
- гомозиготность по гену атипичной холинэстеразы.

С осторожностью:

- беременность;
- кормление грудью;
- нарушение функции дыхательной системы (в том числе угнетение дыхания);
- дегидратация;
- тяжелые нарушения кислотно-основного состояния (КОС) и электролитного баланса;
- артериальная гипотензия;
- гипотермия;
- новорожденные и дети младшего возраста (более чувствительны к эффектам недеполяризующих миорелаксантов).

Побочные эффекты

См. пипекурония бромид.

Передозировка

- Острая остановка дыхания, тяжелая гипотензия, длительный паралич, шок.

- Лечение симптоматическое — искусственная вентиляция легких, введение антихолинэстеразных средств (неостигмин, эдрофоний, физостигмин и др.) совместно с атропином для предупреждения м-холиномиметических эффектов последних.

Клинически значимые взаимодействия

См. пипекурония бромид.

Беременность

Рекомендации FDA категории С. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились. Исследования на животных выявили увеличение частоты возникновения висцеральных и скелетных аномалий, а также повышенную частоту самопроизвольных абортос после имплантации.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Атракуриум-Медарго, раствор для внутривенного введения 10 мг/мл — 2,5 мл № 5; 10 мг/мл — 2,5 мл № 10; 10 мг/мл — 2,5 мл № 50; Хана Фармасьютикал Ко Лтд — Кор.;
- тракриум, раствор для внутривенного введения 10 мг/мл — 2,5 мл № 5; 10 мг/мл — 5 мл № 5; Вэллком Фаундейшен Лтд — Великобритания;
- тракриум, раствор для внутривенного введения 10 мг/мл — 2,5 мл № 5; 10 мг/мл — 5 мл № 5; ГлаксоСмитКляйн Мэньюфэкчуринг С.п.А. — Италия.

Пипекурония бромид (*Pipecuronium bromide*)

Фармакологический/химический класс

Периферические миорелаксанты/четвертичные аммониевые соединения, другие.

Терапевтический класс

Миорелаксанты.

Механизм действия

Конкурентная блокада N-холинорецепторов нервно-мышечного синапса.

Фармакологические эффекты

- Миорелаксирующий (периферический). Начало действия внутривенно через 2,5–3 мин, максимальный эффект через 3–5 мин, длительность действия — 0,5–2 ч.
- Может вызвать высвобождение гистамина.
- Незначительный ганглиоблокирующий эффект.

Фармакокинетика

VD — 0,25 л/кг, при ХПН — 0,37 л/кг, $T_{1/2}$ распределения — 6,2 мин, при ХПН — 4,3 мин. Биотрансформация в тканях до активных и неак-

тивных метаболитов. $T_{1/2}$ — 1,7 ч (0,9–2,7 ч), при ХПН — 4 ч (2–8,2 ч), увеличение при ХПН. Cl — 2–2,5 мл/мин/кг, при ХПН — 1,33 мл/мин/кг. Элиминация почками — 75% в неизмененном виде, 20% в виде метаболитов. Кумулирует при ХПН.

Показания к применению и дозирование

- Релаксация скелетной мускулатуры и облегчение эндотрахеальной интубации при операциях и диагностических процедурах в условиях ИВЛ. Только внутривенно. Непосредственно перед введением 4 мг сухого вещества развести прилагаемым растворителем.
- Для полной миорелаксации ввести 70–80 мкг/кг. Максимальная разовая доза — 100 мкг/кг. При ожирении дозу рассчитывать, исходя из идеальной массы тела. Для поддержания миорелаксации в течение длительного времени вводить повторно в дозах, составляющих 15% первоначальной (10–15 мкг/кг). При проведении интубации на фоне суксаметония начальная доза — 40–50 мкг/кг.
- При ХПН: при КК >100 мл/мин до 100 мкг/кг, КК 80–100 мл/мин — 85 мкг/кг, КК 60–80 мл/мин — 70 мкг/кг, КК 40–60 мл/мин — 55 мкг/кг, КК <40 мл/мин — 50 мкг/кг.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в том числе к гистамину, бромидам).

С осторожностью:

- беременность;
- кормление грудью;
- кесарево сечение (строго контролируемые исследования не проведены);
- обструкция желчевыводящих путей;
- отечный синдром;
- повышение ОЦК или дегидратация;
- нарушение КОС и водно-электролитного обмена;
- гипотермия;
- угнетение дыхания;
- почечная/печеночная недостаточность;
- декомпенсированная ХСН.

Побочные эффекты

- Аллергические (анафилактический шок, бронхоспазм, ларингоспазм), анафилактоидные и др. реакции гиперчувствительности, реакции на высвобождение гистамина (эритема, зуд, отеки, покраснение кожи, крапивница, сыпь);
- транзиторные мышечные фасцикуляции в начале действия, транзиторное повышение внутрижелудочного давления в ответ на миофасцикуляции брюшных мышц;
- гиперкалиемия, гипотензия, аритмии, брадикардия (чаще у детей, при повторном введении — у детей и взрослых), остановка сердца,

тахикардия, нарушение проводимости, кардиогенный шок, другие нарушения гемодинамики, коллапс;

- парасимпатомиметическое действие (активация *n. vagus*);
- повышение внутриглазного давления, гиперсаливация, лихорадка;
- длительный паралич дыхательных мышц (связан с генетически обусловленным нарушением образования холинэстеразы в печени);
- редко: отеки, рабдомиолиз с развитием миоглобинемии и миоглобинурии, злокачественная гипертермия.

Передозировка

- Симптомы — острая остановка дыхания, тяжелая гипотензия, длительный паралич, шок.
- Лечение симптоматическое — искусственная вентиляция легких, введение антихолинэстеразных средств (неостигмина метилсульфат, эдрофоний, физостигмин и др.) совместно с атропином для предупреждения М-холиномиметических эффектов последних.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение 6

Беременность

Рекомендации FDA категории С. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Аперомид, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 4 мг — № 25; 4 мг — № 50; 4 мг — № 100; 4 мг — № 10; 4 мг — № 5; 4 мг — № 1; Российский кардиологический НПК ФГУ-Экспериментальное производство медико-биологических препаратов — РФ;
- ардуан, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 4 мг — № 1; 4 мг — № 5; 4 мг — № 25; Гедеон Рихтер А.О. — Венгрия;
- веро-пипекуроний, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 4 мг — № 1; 4 мг — № 5; 4 мг — № 10; 4 мг — № 25; 4 мг — № 50; 4 мг — № 85; 4 мг — № 100; Лэнс-Фарм ООО — РФ.

Векурония бромид (*Vecuronium bromide*)

Фармакологический/химический класс

Периферические миорелаксанты/четвертичные аммониевые соединения, другие.

Терапевтический класс

Миорелаксанты.

Механизм действия

Конкурентная блокада N-холинорецепторов нервно-мышечного сигнала.

Фармакологические эффекты

- Миорелаксирующий (периферический) эффект — начало действия внутривенно 1 мин (2,5–3 мин), максимальный эффект через 3–5 мин, длительность максимального эффекта — 25–30 мин (при сбалансированной анестезии).
- Может вызвать высвобождение гистамина.
- Незначительный ганглиоблокирующий эффект.

Фармакокинетика

$T_{1/2}$ распределения — 4 мин. Связь с белками плазмы ~60–80%. Биотрансформация в печени 5–10%. $T_{1/2}$ — 65–75 мин, увеличение при ХПН. Элиминация почками — 35% за 24 ч и с фекалиями — 25–50% за 42 ч.

Показания к применению и дозирование

- Релаксация скелетной мускулатуры (при хирургических операциях под общей анестезией).
- Внутривенно для интубации трахеи в начальной дозе 80–100 мкг/кг. Поддерживающие дозы для проведения последующего хирургического вмешательства: схема № 1 — по 10–15 мкг/кг через 25–40 мин после начальной дозы, затем по мере необходимости каждые 12–15 мин; схема № 2 — по 1 мкг/кг в мин (0,8–1,2 мкг/кг в мин) в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение необходимого времени и реакции. У больных с ожирением расчет проводить, исходя из величины идеальной массы тела.
- Судорожный синдром (в том числе на фоне передозировки другими препаратами или в результате воздействия электрического тока).

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в том числе к гистамину, бромидам).

С осторожностью:

- беременность;
- кормление грудью;
- заболевания сердечно-сосудистой системы;
- ожирение;
- полиомиелит (в анамнезе);
- печеночная недостаточность;
- нарушение КОС и электролитного баланса;
- угнетение дыхания;
- пожилой возраст.

Побочные эффекты

См. пипекурония бромид.

Передозировка

- Острая остановка дыхания, тяжелая гипотензия, длительный паралич, шок.

- Лечение симптоматическое — искусственная вентиляция легких, введение антихолинэстеразных средств (неостигмина метилсульфат, эдрофоний, физостигмин) совместно с атропином для предупреждения М-холиномиметических эффектов последних.

Клинически значимые взаимодействия

См. пипекурония бромид.

Беременность

Рекомендации FDA категории С. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Норкурон, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 4 мг/мл — № 10; 4 мг/мл — № 50; Н.В.Органон — Нидерланды.

Рокурония бромид (*Rocuronium bromide*)

Фармакологический/химический класс

Периферические миорелаксанты/четвертичные аммониевые соединения, другие.

Терапевтический класс

Миорелаксанты.

Механизм действия

Конкурентная блокада п-холинорецепторов нервно-мышечного си-напса.

Фармакологические эффекты

- Миорелаксирующий (периферический);
- Не влияет на высвобождение гистамина.

Фармакокинетика

$T_{1/2}$ распределения в быстрой фазе — 1–2 мин, в медленной — 14–18 мин. Связь с белками плазмы ~30%. Биотрансформация в печени 5–10%. $T_{1/2}$ — 97 мин, увеличение при ХПН. Элиминация желчью — 70%, почками — 30%.

Показания к применению и дозирование

- Кратковременная миорелаксация (для проведения эндотрахеальной интубации и ИВЛ).
- Внутривенно. Скорость введения и доза подбираются и рассчитываются индивидуально. Для интубации, взрослым: начальная доза — 0,6 мг/кг, поддерживающие — 0,1; 0,15 или 0,2 мг/кг соответственно через 12, 17 или 24 мин при условии начала восстановления проводимости до 25% исходного уровня. При появлении ранних признаков мышечной активности после начальной дозы возможно

применение в виде непрерывной инфузии с начальной скоростью 0,01–0,012 мг/кг/мин.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в том числе к гистамину, бромидам).

С осторожностью:

- беременность;
- кормление грудью;
- заболевания сердечно-сосудистой системы;
- миастения;
- почечная недостаточность;
- нарушение КОС и электролитного баланса;
- угнетение дыхания.

Побочные эффекты

Тахикардия, снижение или повышение АД, бронхоспазм, одышка.

Передозировка

- Коллапс, тяжелая гипотензия, апноэ, шок.
- Лечение симптоматическое — искусственная вентиляция легких, введение антихолинэстеразных средств (неостигмина метилсульфат, физостигмин) совместно с атропином для предупреждения М-холиномиметических эффектов последних.

Клинически значимые взаимодействия

См. пипекурония бромид.

Беременность

При беременности возможно, если ожидаемый эффект применения превышает потенциальный риск для плода.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Эсмерон, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 10 мг/мл; Н.В.Органон — Нидерланды.

3.2. АНЕСТЕТИКИ

Местные анестетики

Прокаин (*Procaine*)

Фармакологический/химический класс

Местные анестетики.

Терапевтический класс

- Анестетики.
- Вазопротекторы.
- Офтальмологические средства.

Механизм действия

Блокада инициации и проведения нервных импульсов: снижение проницаемости клеточных мембран нейронов для ионов Na^+ , вероятно, путем прикрепления к натриевым каналам, и увеличение проницаемости для K^+ , что обратимо стабилизирует клеточную мембрану и угнетает ее деполяризацию, нарушает распространение потенциала действия и приводит к блокаде проводимости.

Фармакологические эффекты

- Местноанестезирующий эффект развивается в течение 1–45 мин, зависит от места, пути и техники введения, объема и концентрации раствора, pH в зоне инъекции и индивидуальных особенностей пациента; эффект препарата сохраняется 30–60 мин и зависит от индивидуальных особенностей пациента и факторов, влияющих на клиренс.
- Стимуляция и/или угнетение ЦНС.
- Периферический сосудорасширяющий.

Фармакокинетика

Полностью подвергается системной абсорбции. Связь с белками — очень низкая. Биотрансформация путем гидролиза холинэстеразами плазмы и, в меньшей степени, в печени до диэтиламиноэтанола, обладающего умеренным сосудорасширяющим действием, и ПАБК. $T_{1/2}$ — 30–50 с у взрослых, 54–114 с у новорожденных. TC_{max} — обычно 10–30 мин; после внутрисосудистого введения — 1–3 мин. Элиминация почками менее 2% в неизмененном виде, большая часть — в виде метаболитов; почечной экскреции может предшествовать элиминация с желчью с последующей реабсорбцией из ЖКТ.

Показания к применению и дозирование

Инфильтрационная местная анестезия:

- чрескожно 350–600 мг 0,25–0,5% раствора;
- анестезия по методу Вишневого (тугая ползучая инфильтрация) — 0,125–0,25% раствор.

Проводниковая анестезия периферических нервов:

- 500 мг 0,5%, 1% или 2% раствора.

Эпидуральная анестезия:

- 20–25 мл 2% раствора.

Вагосимпатическая блокада:

- 30–100 мл 0,25% раствора.

Паранефральная блокада по А.В. Вишневскому:

- в окологречную клетчатку вводят 50–80 мл 0,5% раствора или 100–150 мл 0,25% раствора.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, в том числе к другим местным анестетикам — эфирам ПАБК, парабензу, п-фенилендиамину или другим ингредиентам препарата.

- Для анестезии методом ползучего инфильтрата — выраженные фиброзные изменения тканей.
- При субарахноидальной и других видах анестезии: полная атриовентрикулярная блокада, профузное кровотечение, тяжелая гипотензия и шок (возможно усугубление вследствие кардиодепрессии и вазодилатации; при этом также замедлен метаболизм амидов), местные инфекции в области предполагаемой пункции (возможно распространение инфекции в субарахноидальное пространство; изменения локального pH снижают эффективность анестезии), сепсис (высокий риск стимуляции ЦНС).

Побочные эффекты

Прокаин — стандарт минимальной токсичности, с которым сравнивают другие местные анестетики, далее — см. Приложение ☉.

Передозировка

Клинические проявления (при использовании в качестве местного анестетика):

- апноэ;
- коллапс (снижение АД, редкий или неритмичный пульс, бледность, потливость, возможна остановка сердца);
- центральная нейротоксичность (двоение в глазах, спутанность сознания, судороги, головокружение, звон или жужжание в ушах, дрожь, раздражительность, возбуждение, нервозность; возможны стимуляция, а затем угнетение ЦНС, а также потеря сознания и остановка дыхания).

Лечение: при тяжелых реакциях прекратить введение препарата, обеспечить мониторинг основных показателей, проходимость дыхательных путей и подачу кислорода; при коллапсе — инфузионное лечение и применение вазопрессоров. При гипотензии у роженицы уложить ее на левый бок, чтобы устранить давление беременной матки на аорту и нижнюю полую вену; родоразрешение может улучшить ответ на проводимые мероприятия. При судорогах обеспечить безопасность пациентки и подачу кислорода; при отсутствии эффекта дыхательной поддержки — внутривенное введение бензодиазепинов (диазепам с инкрементом 2,5 мг) или барбитуратов ультракороткого действия (тиопентал натрия, тиамилал с инкрементом 50–100 мг; при внутривенном введении барбитуратов возможно угнетение гемодинамики) с интервалом 2–3 мин; при не купируемых судорогах и ИВЛ показаны миорелаксанты; в течение короткого времени после начала судорог возможно быстрое развитие гипоксии, гиперкапнии и ацидоза; мониторинг АД, ЧСС, неврологического статуса и функции дыхания непрерывно. Поддерживающее лечение:

- обеспечение и поддержание проходимости дыхательных путей;
- при необходимости — эндотрахеальная интубация, ИВЛ.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA категории C. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проводились. Проникает через плаценту путем диффузии. В ретроспективных исследованиях по применению местных анестетиков во время экстренных оперативных вмешательств у беременных негативного влияния на плод не выявлено.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко, однако негативного влияния на ребенка не описано.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Новокаин, раствор для инфузий 2,5 мг/мл — 200 мл № 1; 2,5 мг/мл — 200 мл № 28; 2,5 мг/мл — 400 мл № 1; 2,5 мг/мл — 400 мл № 15; 5 мг/мл — 200 мл № 1; 5 мг/мл — 200 мл № 28; 5 мг/мл — 400 мл № 1; 5 мг/мл — 400 мл № 15; Дальхимфарм ОАО — РФ, далее — см. Приложение ☉.

Лидокаин (Lidocaine)

Фармакологический/химический класс

- Антиаритмические средства I и III классов/антиаритмические средства IV класса;
- местные средства для лечения геморроя и анальных трещин/местные анестетики;
- противозудные средства, включая антигистаминные, анестетики и другие препараты/анестетики для местного применения;
- местные анестетики/амиды;
- средства для лечения заболеваний глотки/местные анестетики;
- местные анестетики/местные анестетики;
- другие отологические средства/анальгетики и анестетики;

Терапевтический класс

- Кардиологические средства;
- вазопротекторы;
- противозудные средства, включая антигистаминные, анестетики и другие препараты;
- анестетики.

Механизм действия

Блокада инициации и проведения нервных импульсов: снижение проницаемости клеточных мембран нейронов для ионов Na^+ , вероятно, путем прикрепления к натриевым каналам, и увеличение проницаемости для K^+ , что обратимо стабилизирует клеточную мембрану и угнетает ее деполяризацию, нарушает распространение потенциала действия и приводит к блокаде проводимости. Для блокады крупных нервных стволов

необходима более высокая концентрация препарата, чем для мелких периферических нервов.

Фармакологические эффекты

- Местноанестезирующий: при системном применении эффект развивается быстро, зависит от места, пути, техники введения, объема и концентрации раствора, рН в зоне инъекции и индивидуальных особенностей пациента и сохраняется 1–3 ч; при местном применении геля начало действия 1–5 мин, его длительность 30–60 мин, при использовании аэрозоля эффект развивается через 10–15 мин и сохраняется также 10–15 мин, продолжительность действия раствора для местного применения 15–20 мин; после инстилляций в конъюнктивальный мешок анестезия достигается за 2–3 мин и длится 6–8 мин.
- Антиаритмическое действие (IV класс) при парентеральном применении: угнетает деполяризацию, автоматизм и раздражимость желудочков в диастоле путем непосредственного воздействия на ткани, в особенности волокна Пуркинью, без влияния на автономные волокна; при использовании стандартных терапевтических доз не влияет на сократимость, систолическое АД, атриовентрикулярную проводимость и абсолютный рефрактерный период. Начало действия при внутривенном введении — немедленно (45–90 с); длительность действия — 10–20 мин.
- Стимуляция и/или угнетение ЦНС, в том числе при всасывании значительных количеств препарата при местном применении.
- Периферическое сосудорасширяющее действие, в том числе при всасывании значительных количеств препарата при местном применении.

Фармакокинетика

Быстро абсорбируется со слизистых оболочек, особенно со слизистой оболочки воздухоносных путей; полностью подвергается системной абсорбции, сначала поступает в хорошо кровоснабжаемые ткани (сердце, легкие, мозг, печень, селезенку), затем в жировую и мышечную ткани; проникает через ГЭБ, плацентарный барьер и в грудное молоко (40% концентрации в плазме матери). Связь с белками плазмы — умеренная или высокая (60–80% в зависимости от концентрации). Биотрансформация в печени — 90–95%. $T_{1/2}$ дозозависим и составляет у взрослых после внутривенного болюсного введения — 1,5–2 ч (в среднем 100 мин), у новорожденных — 3,2 ч; при инфузии лидокаина в течение 24–48 ч $T_{1/2}$ возрастает до 3 ч. TC_{max} — обычно 10–30 мин при нанесении на слизистую оболочку полости рта и верхних дыхательных путей; 1–3 мин после внутрисосудистого или транстрахеального введения. Терапевтическая концентрация в плазме — 1,5–5 мкг/мл (концентрации выше 5 мкг/мл считают токсичными). Элиминация — почками 10% в неизменном виде, но преимущественно в виде метаболитов.

Беременность

Рекомендации FDA категории В независимо от пути введения. Проникает через плаценту путем диффузии. Контролируемых исследований на человеке не проводилось. В ретроспективных исследованиях по применению местных анестетиков при экстренных оперативных вмешательствах у беременных негативного влияния на плод не выявлено.

Кормление грудью

Экскретируется грудным молоком, но негативного влияния на ребенка не описано.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Лидокаин, раствор для внутривенного введения 100 мг/мл — 2 мл № 10; Эгис Фармацевтический завод ОАО — Венгрия, далее — см. Приложение ☉.

Ропивакаин (*Ropivacaine*)

Фармакологический/химический класс

Местные анестетики/амиды.

Терапевтический класс

Анестетики.

Механизм действия

Блокада инициации и проведения нервных импульсов: снижение проницаемости клеточных мембран нейронов для ионов Na^+ , вероятно, путем прикрепления к натриевым каналам, и увеличение проницаемости для K^+ , что обратимо стабилизирует клеточную мембрану и угнетает ее деполяризацию, нарушает распространение потенциала действия и приводит к блокаде проводимости. Для блокады крупных нервных стволов необходима более высокая концентрация препарата, чем для мелких периферических нервов. Блокада двигательных нервов менее выражена, чем при использовании бупивакаина.

Фармакологические эффекты

- Местноанестезирующий эффект развивается в течение 1–45 мин, зависит от места, пути и техники введения, объема и концентрации раствора, pH в зоне инъекции и индивидуальных особенностей пациентки; длительность действия зависит от концентрации и объема введенного раствора и места введения; эпидуральное введение 20–40 мг 0,2% раствора обеспечивает обезболивание родов в течение 0,5–1,5 ч.
- Стимуляция и/или угнетение ЦНС (зависит от дозы).
- Угнетение функций миокарда (зависит от дозы).

Фармакокинетика

Препарат полностью подвергается системной абсорбции. VD — 0,67 л/кг. Связь с белками плазмы — 94%, преимущественно с $\alpha 1$ -кислым глико-

протеином. Биотрансформация в печени, в основном цитохромом *CYP1A* до 3-гидроксиропивакаина и др. метаболитов. $T_{1/2}$ (распределения из эпидурального пространства) — 14 мин (быстрая фаза), 4,2 ч (медленная фаза); $T_{1/2}$ (терминальная фаза элиминации) — 4,2 ч (при эпидуральном введении), 1,8 ч (при внутрисосудистом введении). Cl — 440 мл/мин. Элиминация почками — менее 1% в неизмененном виде, 86% в виде метаболитов.

Показания к применению и дозирование

- Анестезия при кесаревом сечении:
 - 100–150 мг 0,5% раствора (5 мг/мл) с постепенным повышением дозы.
- Обезболивание в акушерстве:
 - 20–40 мл 0,2% раствора (2 мг/мл) и последующая длительная инфузия со скоростью 12–28 мг/ч;
 - 20–30 мг/ч дробно, с постепенным повышением дозы.
- Эпидуральная анестезия (при оперативных вмешательствах, при обезболивании родов и кесаревом сечении, для обезболивания в послеоперационном периоде).
- Люмбальная анестезия.
- Анестезия при оперативных вмешательствах:
 - 75–150 мг 0,5% раствора (5 мг/мл);
 - 113–188 мг 0,75% раствора (7,5 мг/мл);
 - 150–200 мг 1% раствора (10 мг/мл) с постепенным повышением дозы.
- Послеоперационное обезболивание:
 - 12–28 мг/ч 0,2% раствора (2 мг/мл) в виде длительной инфузии.
- Анестезия при оперативных вмешательствах:
 - 25–75 мг 0,5% раствора (5 мг/мл) с постепенным повышением дозы.
- Послеоперационное обезболивание:
 - 12–28 мг/ч 0,2% раствора (2 мг/мл) в виде длительной инфузии.
- Инфильтрационная местная анестезия при хирургических вмешательствах и для обезболивания в послеоперационном периоде.
- Обезболивание в послеоперационном периоде:
 - 2–200 мг 0,2% раствора (2 мг/мл);
 - 5–200 мг 0,5% раствора (5 мг/мл) с постепенным повышением дозы.
- Проводниковая анестезия периферических нервов при оперативных вмешательствах и для обезболивания в послеоперационном периоде.
- Регионарная анестезия:
 - 5–200 мг 0,5% раствора (5 мг/мл) с постепенным повышением дозы.

Противопоказания

Гиперчувствительность к любым амидным местным анестетикам.

Побочные эффекты

См. прокаин.

Передозировка

Начальные проявления острой передозировки — нарушение зрения и слуха, онемение вокруг рта, головокружение, парестезии, дизартрия, повышение тонуса мышц, мышечные подергивания, аритмии. При прогрессировании — апноэ, синюшность губ и/или кожного покрова, циркуляторный коллапс, судороги, остановка сердца. Ранние признаки нейротоксичности — тревожность, помутнение зрения, озноб, головокружение, заторможенность, головная боль, невнятная речь, тошнота, онемение или покалывание губ или слизистой оболочки полости рта, беспокойство, тремор, мышечные подергивания.

Лечение — прекращение введения ропивакаина; инфузионное лечение и применение вазопрессоров при коллапсе. При гипотензии у роженицы уложить ее на левый бок, чтобы устранить давление беременной матки на аорту и нижнюю полую вену; родоразрешение может улучшить ответ на проводимые мероприятия. При судорогах обеспечить безопасность пациентки и подачу кислорода; при отсутствии эффекта дыхательной поддержки — внутривенное введение бензодиазепинов (диазепам с инкрементом 2,5 мг) или барбитуратов ультракороткого действия (тиопентал натрия, тиамилал с инкрементом 50–100 мг; при внутривенном введении барбитуратов возможно угнетение гемодинамики) с интервалом 2–3 мин; при некупируемых судорогах и ИВЛ показаны миорелаксанты; в течение короткого времени после начала судорог возможно быстрое развитие гипоксии, гиперкапнии и ацидоза; мониторинг АД, ЧСС, неврологического статуса и функции дыхания непрерывно. Поддерживающее лечение: обеспечение и поддержание проходимости дыхательных путей, при необходимости — эндотрахеальная интубация, ИВЛ.

Клинически значимые взаимодействия

См. прокаин.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Проникает через плаценту. Контролируемые исследования на человеке не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко, однако негативного влияния на ребенка не описано.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Парентеральное введение**

- Наропин, раствор для инъекций 10 мг/мл — 10 мл № 5; 10 мг/мл — 20 мл № 5; 2 мг/мл — 10 мл № 5; 2 мг/мл — 20 мл № 5; 5 мг/мл —

- 10 мл № 5; 5 мг/мл — 20 мл № 5; 7,5 мг/мл — 10 мл № 5; 7,5 мг/мл — 20 мл № 5; АстраЗенека АБ — Швеция;
- наропин, раствор для инъекций 2 мг/мл — 100 мл № 5; 2 мг/мл — 200 мл № 5; АстраЗенека Пти Лтд — Австралия.

Анестетики общие

Тиопентал (*Thiopental*)

Фармакологический/химический класс

Общие анестетики/барбитураты в чистом виде; снотворные и седативные средства/барбитураты в чистом виде.

Терапевтический класс

Анестетики; психолептики.

Механизм действия

Блокада глутаматергических быстрых натриевых каналов, подавление их возбуждающего действия на ЦНС. Ослабление действия п-холиностимуляторов в вегетативных ганглиях. Интерференция с цитохромами семейства P450 и глюкуронилтрансферазами печени.

Фармакологические эффекты

- Общая анестезия (угнетение сознания) без анальгезии. Начало действия через 30–40 с, длительность действия — 10–30 мин;
- противосудорожный;
- снотворный, гипнотический;
- снижение внутричерепного давления;
- антиишемический и антигипоксический (при церебральной ишемии и гипоксии);
- угнетение дыхания;
- кардиодепрессивный, децентрализация кровообращения;
- снижение активности почек, печени и ЖКТ (клинически не значимо);
- миорелаксирующий;
- повышение активности *n. vagus*.

Фармакокинетика

VD — 2,3α 0,5 л/кг, увеличение при ожирении (до 7,9 л/кг), беременности и у пожилых, кумуляция при повторных введениях. Связь с белками плазмы — 72–86%, снижение у пожилых, при циррозе печени и во время искусственного кровообращения. Биотрансформация в печени до неактивных метаболитов и 3–5% до пентобарбитала, элиминация которого замедлена (значимо при высоких дозах), незначительное количество в печени и мозге. T_{1/2} распределения — 4,6–8,5 мин, T_{1/2} выведения — 3–8 ч (до 10–12 ч), у беременных и лиц с ожирением до 26–28 ч. Cl — 1,6–4,3 мл/мин/кг. Элиминация почками <1% вследствие высокой реабсорбции.

Показания к применению и дозирование

- Общая анестезия при кратковременных хирургических вмешательствах: пробная доза 25–75 мг с последующим наблюдением в течение 60 с перед введением основной дозы. Вводная и базисная общая анестезия (с последующим использованием анальгетиков и миорелаксантов) — 200–400 мг (по 50–100 мг с интервалом 30–40 с до достижения желаемого эффекта или однократно из расчета 3–5 мг/кг). Для поддержания анестезии — 50–100 мг.
- Внутривенно медленно (во избежание коллапса) 2,0–2,5% раствор (реже 5% раствор — методика фракционного введения); ослабленным больным пожилого возраста — 1% раствор. *Ex tempore* на стерильной воде для инъекций. Растворы должны быть абсолютно прозрачными. При использовании растворов с концентрацией менее 2% возможно развитие гемолиза (при быстром введении). Перед введением провести премедикацию атропином или метацином.
- При нарушении функции почек (КК менее 10 мл/мин) — 75% средней дозы. Высшая разовая доза внутривенно — 1 г (50 мл 2% раствора). Вводить внутривенно медленно, со скоростью не более 1 мл/мин. Вначале 1–2 мл, а через 20–30 с — остальное количество.

Противопоказания

- Гиперчувствительность; порфирия, включая острую перемежающуюся (в том числе в анамнезе у больного или его ближайших родственников); заболевания, выступающие противопоказанием для общей анестезии; интоксикация этанолом, наркотическими анальгетиками, снотворными и препараты для общей анестезии; шок, астматический статус, злокачественная гипертония.
- При ректальном введении перенесенные хирургические вмешательства на прямой кишке; воспалительные, эрозивно-язвенные заболевания и опухоли толстой кишки.
- *С осторожностью!* Беременность, ХОБЛ, бронхиальная астма, выраженные нарушения сократительной функции миокарда, тяжелая сердечно-сосудистая недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипотензия, коллапс, гиповолемия, чрезмерная премедикация, печеночная и/или почечная недостаточность, болезнь Аддисона, микседема, сахарный диабет, анемия, миастения, миотония, мышечная дистрофия, кахексия, лихорадочный синдром, воспалительные заболевания носоглотки, ожирение.

Побочные эффекты — см. Приложение ☉

Передозировка

- Тяжелое угнетение ЦНС, тяжелая гипотензия, резкое снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), тяжелое угнетение дыхания вплоть до апноэ. При очень большой дозе: отек легких, циркуляторный коллапс с падением ОПСС, остановка сердца.

- Лечение симптоматическое, в том числе искусственная вентиляция легких, искусственное кровообращение.

Клинически значимые взаимодействия

- Алкоголь, средства, угнетающие ЦНС, в том числе применяемые во время анестезии — усиление угнетающего влияния на ЦНС, повышенный риск угнетения дыхания и гипотензивного эффектов.
- Антигипертензивные средства (в том числе гангилоблокаторы, диуретики и др.) — аддитивный дозозависимый гипотензивный эффект; клонидин, метилдофа, алкалоиды раувольфии и другие антигипертензивные средства, угнетающие ЦНС, — усиление депримирующего влияния на ЦНС.
- Ацетилсалициловая кислота, пробенецид — потенцирование барбитуратной анестезии (за счет высокой связи с белками плазмы для ацетилсалициловой кислоты и пробенецида).
- Кетамин — увеличение риска гипотонии и угнетения дыхания, антагонизм в отношении гипнотического эффекта барбитуратов.
- Кислые и окисляющие вещества, включая некоторые противомикробные средства, миорелаксанты и анальгетики: амикацин, бензилпенициллин, цефепим, цефепимин, цефтазидим, цефтриаксон, цефуроксим, кодаин, эфедрин, фентанил, морфин, пентазоцин, прохлорперазин, суксаметоний и др. — фармацевтическая несовместимость с тиопенталом.
- Магния сульфат — аддитивное угнетающее влияние на ЦНС.
- Средства, вызывающие гипотермию — увеличение риска гипотермии.
- Фенотиазины (особенно прометазин) — потенцирование депримирующего влияния на ЦНС, гипотензивного эффекта.

Беременность

Рекомендации FDA категории C. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проводились.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Не применять!

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Тиопентал, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 1 г — № 1; 1 г — № 5; 1 г — № 10; 1 г — № 40; 500 мг — № 1; 500 мг — № 5; 500 мг — № 10; 500 мг — № 40; 1 г — № 25; РФ;
- тиопентал, порошок для внутривенного введения 1 г — № 50; 500 мг — № 25; 500 мг — № 50; 1 г — № 1; Сандоз ГмБХ — Австрия;
- тиопентал натрий, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 1 г — № 5; 1 г — № 10; 1 г — № 50; 500 мг — № 1; 500 мг — № 5; 500 мг — № 10; 500 мг — № 50; 1 г — № 40; Синтез АКО ОАО — РФ;

- тиопентал-КМП, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 500 мг — 0,5 № 40; Киевмедпрепарат ОАО — Украина.

Гексобарбитал (Hexobarbital)

Фармакологический/химический класс

Общие анестетики/барбитураты в чистом виде; снотворные и седативные средства/барбитураты в чистом виде.

Терапевтический класс

Анестетики; психолоптики.

Механизм действия

Связывание с α - и β -субъединицами ГАМК_A-рецептора усиление связывания ГАМК с ГАМК_A-рецепторами (зависимость от концентрации СГ), не вытесняя бензодиазепины, а способствуя их связыванию. Как следствие усиление вызываемого ГАМК хлорного тока за счет удлинения вспышек открывания хлорных каналов — усиление торможения как на постсинаптическом уровне (в клетках Беца и Пуркинье, клиновидном ядре, черной субстанции и релейных нейронах таламуса), так и на пресинаптическом (в спинном мозге). Блокада глутаматергических быстрых натриевых каналов в АМРА- и каинатных рецепторах — угнетение их возбуждающего действия на ЦНС. Ослабление действия п-холиностимуляторов в вегетативных ганглиях. Интерференция с цитохромами семейства P450 и глюкуронилтрансферазами печени.

Фармакологические эффекты

- Общая анестезия (угнетение сознания) без анальгезии; начало действия быстрое, длительность действия — 30 мин;
- противосудрожный;
- снотворный, гипнотический;
- снижение внутричерепного давления;
- антиишемический и антигипоксический (при церебральной ишемии и гипоксии);
- угнетение дыхания;
- кардиодепрессивный, децентрализация кровообращения;
- снижение активности почек, печени и ЖКТ (клинически незначимо);
- миорелаксирующий;
- повышение активности *n. vagus*.

Фармакокинетика

Трансформация в плазме в липофильное соединение с высоким объемом распределения. Биотрансформация в печени до неактивных метаболитов. Элиминация почками.

Показания к применению и дозирование

- Введение в анестезию (в сочетании с динитроген оксидом, галотаном, диэтиловым эфиром). Внутривенная анестезия при кратков-

ременных внеполостных операциях (продолжительностью не более 15–20 мин). Внутривенно медленно, 1–2% раствор (в некоторых случаях 2,5–5% раствор) со скоростью 1 мл/мин. Вначале 1–2 мл, при отсутствии в течение 30–40 с побочных эффектов продолжить введение в анестезию; общая доза — 0,5–0,7 г (8–10 мг/кг); в сочетании с местной анестезией.

- Высшая суточная доза 1 г.

Побочные эффекты — см. Приложение ☉

Передозировка

Тяжелое угнетение ЦНС, тяжелая гипотензия, резкое снижение ОПСС, тяжелое угнетение дыхания вплоть до апноэ. При очень большой дозе — отек легких, циркуляторный коллапс с падением ОПСС, остановка сердца.

Лечение симптоматическое, в том числе искусственная вентиляция легких, искусственное кровообращение.

Клинически значимые взаимодействия

- Алкоголь, средства, угнетающие ЦНС, в том числе применяемые во время анестезии, — усиление угнетающего влияния на ЦНС, повышенный риск угнетения дыхания и гипотензивного эффекта.
- Антигипертензивные средства (в том числе ганглиоблокаторы, диуретики и др.) — аддитивный дозозависимый гипотензивный эффект; клонидин, метилдофа, алкалоиды раувольфии и другие антигипертензивные средства, угнетающие ЦНС, — усиление депримирующего влияния на ЦНС.
- Ацетилсалициловая кислота, пробеницид — потенцирование барбитуратной анестезии (за счет высокой связи с белками плазмы для аскорбиновой кислоты и пробеницида).
- Кетамин — увеличение риска гипотонии и угнетения дыхания, антагонизм в отношении гипнотического эффекта барбитуратов.
- Кислые и окисляющие вещества, включая некоторые противомикробные средства, миорелаксанты и анальгетики: амикацин, бензилпенициллин, цефепим, кодеин, эфедрин, фентанил, морфин, пентазоцин, прохлорперазин, суксаметоний и др. — фармацевтическая несовместимость с тиопенталом.
- Магния сульфат — аддитивное угнетающее влияние на ЦНС.
- Фенотиазины (особенно прометазин) — потенцирование депримирующего влияния на ЦНС, гипотензивного эффекта.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Гексенал, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения № 1; РФ ;
- гексенал, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 1 г — № 30; МедПроИнк ООО — Латвия.

Анестетики, психолептики

Пропофол (*Propofol*)

Фармакологический/химический класс

Общие анестетики/общие анестетики, другие.

Терапевтический класс

Анестетики.

Механизм действия

Повышение чувствительности ГАМК_A-рецепторов к ГАМК (пермиссивное действие), повышение чувствительности глициновых рецепторов к глицину — усиление тормозных влияний на ЦНС.

Фармакологические эффекты

- Снотворный. Начало действия через 40 с после начала введения. Длительность действия в среднем 3–3,5 мин. Время восстановления после анестезии — 4–8 мин, при совместном использовании с опиоидами до 19 мин.
- Гипотензивный (более выражен по сравнению с другими внутривенными анестетиками).
- Отрицательный инотропный.
- Угнетение дыхания.
- Снижение мозгового кровотока, потребления кислорода головным мозгом, внутричерепного давления.
- Снижение внутриглазного давления.
- Противорвотный.

Фармакокинетика

V_D начальный — 0,19–1,09 л/кг, равновесный — 2,44–5 л/кг, элиминации — 3–14,4 л/кг, увеличение у детей, снижение у пожилых. Связь с белками плазмы — 95–99%. Биотрансформация в печени до неактивных метаболитов и вне печени (путь неизвестен). $T_{1/2}$ распределения — 2–4 мин (быстрое), 30–64 мин (медленное), $T_{1/2}$ выведения — 3–12 ч, $T_{1/2}$ из головного мозга — 2,9 мин. Cl — 1,6–3,4 мл/мин/кг, увеличение у детей, снижение у пожилых. Элиминация почками — 70% в течение 24 ч, 90% в течение 5 сут.

Показания к применению и дозирование

- Вводная анестезия внутривенным титрованием по 40 мг каждые 10 с до появления клинических признаков анестезии. Для большинства

лиц в возрасте до 55 лет доза — 1,5–2,5 мг/кг; старше 55 лет более низкие дозы — 1–1,5 мг/кг (по 20 мг каждые 10 с до индукции общей анестезии).

- Поддержание анестезии внутривенно капельно (4–12 мг/кг/ч) или повторно болюсно по 25–50 мг.
- Седация больных во время ИВЛ, хирургических и диагностических процедур. Внутривенно в среднем по 0,3–4,0 мг/кг/ч. Постоянное введение не более 7 дней. Продолжительность непрерывной инфузии неразведенного пропофола не более 12 ч. Введение после предварительного разведения: смешать 1 часть пропофола и 5 частей 5% раствора декстрозы. Концентрация не менее 2 мг/мл. Смесь стабильна в течение 6 ч при температуре 2–25 °С.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- *С осторожностью*: беременность, кормление грудью, эпилепсия, гиповолемия, нарушения липидного обмена, тяжелые декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы (в том числе сосудистые заболевания ЦНС), дыхательной системы, почек и печени, анемия, сильно ослабленные больные, повышение внутричерепного давления.

Побочные эффекты — см. Приложение ☉

Передозировка

- Острая сердечная недостаточность, острая дыхательная недостаточность.
- Лечение симптоматическое, в том числе искусственная вентиляция легких, искусственное кровообращение.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Не применять!

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Диприван, эмульсия для внутривенного введения 10 мг/мл — 20 мл № 5; 10 мг/мл — 50 мл № 1; АстраЗенека, далее — см. Приложение ☉.

Кетамин (Ketamine)

Фармакологический/химический класс

Общие анестетики/общие анестетики другие.

Терапевтический класс

Анестетики.

Механизм действия

Мощное избирательное подавляющее действие на ионные (кальциевые) токи, возникающие при активации глутаматных NMDA-рецепторов (взаимодействие с участками связывания фенциклидина) ассоциативной зоны таламуса и других структур головного мозга — блокада закрытых каналов, как со стороны водной фазы, так и со стороны мембранной фазы.

Фармакологические эффекты

- Диссоциативная анестезия (аналгезия, отсутствие способности к выполнению команд, амнезия, сохранение непроизвольных движений в конечностях и, как правило, самостоятельного дыхания). Индукция анестезии (внутривенно): чувство диссоциации — 15 с, собственно анестезия — 30 с. Индукция анестезии (внутримышечно) — 3–4 мин. Длительность действия внутривенно — 5–10 мин, внутримышечно — 12–25 мин. Время восстановления быстрое.
- Аналгезия (начиная с субнаркологических доз).
- Повышение внутричерепного давления цереброспинальной жидкости.
- Транзиторное повышение АД (до 50% состояния преанестезии, снижение в течение 15 мин) и ЧСС, введение последующих доз — кардиодепрессивный эффект.
- Бронходилатирующий.
- Ларингоспазм и другие формы обструкции.
- Апноэ при быстром введении, но отсутствие депрессивного действия на дыхание, как таковое.

Фармакокинетика

Абсорбция (внутримышечно) быстрая. $T_{1/2}$ распределения — 10–17 мин (прекращение анестезии в связи с перераспределением кетамина, а не вследствие метаболизма и элиминации). VD — 3,1 л/кг. Связь с белками плазмы — 27%. Биотрансформация в печени до норкетамина (менее активен), затем до водорастворимых соединений. $T_{1/2}$ — 2,5–3 ч, у детей — 1–2 ч. Cl — 19,1 мл/мин на кг; элиминация почками — 90% в виде метаболитов, 4% в виде кетамина и норкетамина, с фекалиями — до 5%.

Показания к применению и дозирование

- Вводная, базисная или комбинированная общая анестезия (особенно у больных с низким АД или при необходимости сохранения самостоятельного дыхания, либо при проведении ИВЛ дыхательными смесями, не содержащими динитроген оксид): экстренная хирургия, хирургические операции, эндоскопические процедуры.
- Внутривенно (струйно или капельно), внутримышечно. Внутривенно — 1–4 мг/кг струйно или капельно со скоростью 80–100 капель/мин, внутримышечно — 4–8 мг/кг. Поддержание анестезии — 0,5–1 мг/кг

внутривенно, 3 мг/кг внутримышечно или внутривенно капельно со скоростью 2 мг/кг/ч [с использованием инфузомата или путем капельного введения 0,1% раствора (в 5% растворе декстрозы или 0,9% растворе натрия хлорида) со скоростью 20–50 кап/мин].

Противопоказания

- Преэклампсия, эклампсия, гиперчувствительность, АГ (и другие состояния, при которых повышение АД противопоказано), стенокардия или инфаркт миокарда (в том числе последние 6 мес), выраженная почечная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения (в том числе в анамнезе), эпилепсия и эпилептический синдром (особенно у детей, включая предрасположенность), алкоголизм.
- *С осторожностью!* Декомпенсированная ХСН, операции на гортани и глотке.

Побочные эффекты — см. Приложение 6

Передозировка

- Угнетение дыхания, гиперсекреция слизи в трахеобронхиальном дереве и гиперсаливация.
- Лечение симптоматическое — искусственная вентиляция легких, введение атропина, наблюдение за психическим состоянием.

Клинически значимые взаимодействия

- Анестетики (галогенизированные углеводороды) — увеличение $T_{1/2}$ кетамина, удлинение времени выхода из анестезии;
- барбитураты, наркотические анальгетики — удлинение времени выхода из анестезии; фармацевтическая несовместимость с барбитуратами;
- галотан — усиление депрессивного влияния на гемодинамику;
- ксантины — увеличение риска тахикардии;
- тиреоидные гормоны — увеличение риска гипертензии и тахикардии.

Беременность

Исследования на человеке не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Кетамин, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл — 2 мл № 10; 50 мг/мл — 5 мл № 1; 50 мг/мл — 5 мл № 100; 50 мг/мл — 10 мл № 10; РФ;
- кетамин, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл — 2 мл № 5; 50 мг/мл — 2 мл № 10; 50 мг/мл — 2 мл № 100; 50 мг/мл — 2 мл № 250; 50 мг/мл — 2 мл № 500; 50 мг/мл — 5 мл № 5; 50 мг/мл — 5 мл № 10; 50 мг/мл — 5 мл № 100; 50 мг/мл — 5 мл

№ 150; 50 мг/мл — 5 мл № 250; 50 мг/мл — 5 мл № 500; Московский эндокринный завод ФГУП — РФ.

3.3. СПАЗМОЛИТИКИ. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ОКАЗЫВАЮЩИЕ АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Дротаверин (*Drotaverine*)

Фармакологический класс

Средства для лечения функциональных кишечных расстройств.

Терапевтический класс

Средства для лечения функциональных расстройств ЖКТ.

Механизм действия

См. папаверин.

Фармакологические эффекты

- Спазмолитический.
- Сосудорасширяющий.

Фармакокинетика

Абсорбция быстрая и полная. F — $58,2 \pm 18,2\%$. Не проникает через ГЭБ. Связь с белками плазмы — 95–98%. $T_{1/2}$ — 2,4 ч (после внутривенного введения). Элиминация преимущественно почками, в меньшей степени с фекалиями.

Показания к применению и дозирование

- Альгодисменорея, угрожающий аборт, угрожающие преждевременные роды; затяжное раскрытие, спазм маточного зева во время родов; послеродовые схватки.
- При проведении некоторых инструментальных исследований (гистеросальпингографии).
 - Внутрь, по 40–80 мг 3 раза в сутки; внутримышечно, подкожно — по 40–80 мг 1–3 раза в сутки.
 - Начало сосудорасширяющего действия через 2–4 мин (при внутривенном введении), максимум — через 20 мин (при внутривенном введении).
- Профилактика и лечение: спазм гладких мышц внутренних органов.
 - Внутривенно, по 40–80 мг медленно.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, выраженная печеночная и почечная недостаточность; ХСН, АВ-блокада II–III степени, кардиогенный шок, артериальная гипотензия.
- *С осторожностью!* Беременность (I триместр), кормление грудью, выраженный атеросклероз коронарных артерий, ЗУГ, порфирия.

Побочные эффекты

- Головокружение, сердцебиение, ощущение жара, потливость, снижение АД, аллергические кожные реакции.
- При внутривенном введении — коллапс, АВ-блокада, аритмии, угнетение дыхательного центра.

Передозировка

- В больших дозах нарушение АВ-проводимости, снижение возбудимости миокарда, возможны остановка сердца и паралич дыхательного центра.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- См. папаверин.
- Морфин — снижение спазмогенной активности.
- Потенцирует действие трициклических антидепрессантов, хинидина и прокаинамида при снижении АД.
- Усиление действия других спазмолитиков (миотропных и м-холиноблокаторов).
- Фенобарбитал — повышение спазмолитической активности.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Пациента необходимо информировать о следующем — см. Приложение ☉

Резюме и дополнительные сведения

- Общие для всех спазмолитиков.
 - См. папаверин.
 - Мониторинг: функции печени (функциональных проб печени), внутриглазного давления (в особенности у лиц с глаукомой).
- Отличительные характеристики.
 - Восстановленный аналог папаверина, обладает более выраженным и продолжительным миотропным спазмолитическим действием.
 - Сокращает течение родов, но не уменьшает боль.
 - Малоизученное средство.
 - Не представлен в Фармакопее США.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Дротаверин, таб. 40 мг — №10; 40 мг — №20; 40 мг — №30; 40 мг — №40; 40 мг — №50; 40 мг — №60; 40 мг — №80; 40 мг — №100; РФ.
- Но-шпа, таб. 40 мг — №20; 40 мг — №60; 40 мг — №100; Хиоин Завод Фармацевтических и Химических Продуктов А.О. — Венгрия, далее — см. Приложение ☉.

Папаверин (*Papaverine*)

Фармакологический класс

1. Средства для лечения функциональных кишечных расстройств/папаверин и его производные.

2. Прочие урологические средства, включая спазмолитики, применяющиеся при заболеваниях мочевой системы/средства для лечения эректильной дисфункции.

Терапевтический класс

1. Средства для лечения функциональных расстройств ЖКТ.

2. Урологические средства.

Механизм действия

Ингибирование ФДЭ, накопление в клетке циклического 3',5'-АМФ и снижение содержания Ca^{2+} в гладких мышцах и миокарде.

Фармакологические эффекты

- Спазмолитический.
- Сосудорасширяющий.

Фармакокинетика

Абсорбция переменная. F — 54%. Связь с белками плазмы — 90%. Биотрансформация в печени. $T_{1/2}$ — 0,5–2 ч (до 24 ч). Элиминация почками в виде метаболитов. Удаляется при гемодиализе.

Показания к применению и дозирование

- Спазм гладких мышц органов брюшной полости.
- В качестве вспомогательного средства для премедикации.
 - Внутрь, по 40–60 мг 3–4 раза в сутки. Высшая разовая доза — 200 мг, суточная — 600 мг.
 - Подкожно, внутримышечно, по 1–2 мл 2% раствора (20–40 мг) 2–4 раза в сутки.
 - Внутривенно медленно, по 20 мг с предварительным разведением в 10–20 мл 0,9% раствора натрия хлорида.
 - Ректально, 20–40 мг 2–3 раза в сутки.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, АВ-блокада, глаукома, тяжелая печеночная недостаточность, пожилой возраст (риск развития гипертермии), детский возраст (до 6 мес).
- *С осторожностью!* Состояния после травмы головы, ХПН, недостаточность функции надпочечников, гипотиреоз, наджелудочковая тахикардия, шоковые состояния.

Побочные эффекты

- При быстром парентеральном введении — учащенное сердцебиение, покраснение лица, гипотензия.
- Редко: повышение активности АЛТ, АСТ, билирубина в сыворотке крови, желтушность кожи и склер, тромбоз при внутривенном введении.

Передозировка

- Диплопия, слабость, снижение АД, сонливость; тахикардия, блокады разного уровня.

- Лечение симптоматическое. Гемодиализ.

Клинически значимые взаимодействия

Леводопа — снижение противопаркинсонического эффекта.

Беременность

Рекомендации FDA категории С. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении папаверина в грудное молоко, однако об осложнениях не сообщалось.

Пациента необходимо информировать о следующем — см. Приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Папаверин, таб. 40 мг — №10; 40 мг — №20; РФ; далее — см. Приложение ☉

Парентеральное введение

- Папаверин, р-р для инъек. 20 мг/мл — 2 мл №10; Биохимик ОАО — РФ.

Ректальное введение

- Папаверин, супп. рект. 20 мг — №10; 20 мг — №115; РФ.

Бенциклан (Bencyclane)**Фармакологический класс**

Периферические вазодилататоры.

Терапевтический класс

Периферические вазодилататоры.

Механизм действия

Не установлен; возможно, эффекты связаны с блокадой кальциевых каналов.

Фармакологические эффекты

- Миотропный спазмолитический и сосудорасширяющий.
- Слабый местноанестезирующий.
- Седативный.

Фармакокинетика

Абсорбция высокая. $T_{C_{max}}$ после однократного приема — 3 ч. $T_{1/2}$ — 6 ч. Элиминация почками — 97% в виде неактивных метаболитов.

Показания к применению и дозирование

- Спазм гладких мышц внутренних органов.
 - Внутрь, по 100–200 мг 1–2 раза в сутки в течение 3–4 нед, затем переходят на поддерживающую терапию — по 100 мг 2 раза в сут-ки. Максимальная суточная доза при приеме внутрь — 400 мг.

- В ургентных ситуациях или при тяжелом течении заболеваний — внутривенно медленно, струйно, разводя препарат в 0,9% растворе натрия хлорида (редко внутриаартериально): по 50–100 мг 1–2 раза в сутки или внутримышечно 50 мг 1–2 раза в сутки. Средняя продолжительность курса лечения — 3–4 нед.

Противопоказания

Гиперчувствительность, ХПН, печеночная недостаточность, дыхательная недостаточность, пароксизмальная наджелудочковая или желудочковая тахикардия.

Побочные эффекты

- Головокружение, головная боль, астения, возбуждение, нарушения сна; тремор, эпилептиформные припадки, акатизия, галлюцинации (у больных пожилого возраста); сухость во рту, тошнота, рвота, снижение аппетита, диарея, повышение активности печеночных трансаминаз; аллергические реакции; сердцебиение, тахикардия, лейкопения; воспалительная реакция (при попадании раствора под кожу).
- При парентеральном введении следует менять места инъекций во избежание развития тромбофлебита и поражения эндотелия вен.

Передозировка

- Психомоторное возбуждение.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Средства для общей анестезии и седативные — усиление их действия.
- Средства, вызывающие гипокалиемию, — усугубление гипокалиемии, доза не должна превышать 0,15–0,2 г/сут.
- Симпатомиметические средства — увеличение риска развития тахикардии.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Резюме и дополнительные сведения

- Общие для всех спазмолитиков.
 - См. папаверин.
 - Мониторинг: функции печени (АЛТ, АСТ, ПТИ, общий белок), лейкоцитарной формулы.
- Отличительные характеристики.
 - Официальные исследования по бенциклану не проводились с 1992 г.
 - При нарушениях мозгового кровообращения по ишемическому типу не сокращает период реконвалесценции по сравнению с пла-

цебо, превосходит циннаризин и плацебо (укорачивает длительность болезни, снижает количество головных болей).

- При приеме в течение 12 мес бенциклан улучшал течение хронической артериальной недостаточности нижних конечностей (увеличение нагрузки, уменьшение боли, пульс на тыле стопы) по сравнению с плацебо.

– Не представлен в Фармакопее США.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Галидор, таб. 100 мг — № 50; Эгис Фармацевтический завод ОАО — Венгрия.

Парентеральное введение

- Галидор, р-р для в/в и в/м введ. 25 мг/мл — 2 мл №10; 25 мг/мл — 2 мл № 50; Эгис Фармацевтический завод ОАО — Венгрия.

Атропин (Atropine)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Белладонна и ее дериваты/алкалоиды белладонны, третичные амины.
- Мидриатики и циклоплегики/м-холиноблокаторы.

Терапевтический класс АТХ

Средства лечения функциональных расстройств ЖКТ.

Механизм действия

Блокада м-холинорецепторов гладких мышц, сердечной мышцы, синоатриального и атриовентрикулярного узлов, экзокринных желез, ЦНС.

Фармакологические эффекты

- Антихолинергический.
- Антиаритмический (только парентерально).
- Антидот для ингибиторов холинэстеразы, мускарина.
 - Длительность: парентерально — короткое действие, внутрь — 4–6 ч.

Фармакокинетика

F — 50%. Проникает через ГЭБ, плаценту и в грудное молоко. В значимых концентрациях обнаруживается в ЦНС через 0,5–1 ч. Связывание с белками плазмы — 18%. $T_{1/2}$ — 2,5 ч. Биотрансформация в печени (гидролиз). Элиминация почками 30–50% в неизменном виде.

Показания к применению и дозирование

- Прием внутрь, парентерально.
 - Премедикация перед хирургическими операциями — 0,4–0,6 мг внутримышечно за 45–60 мин до анестезии, далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- *С осторожностью!* См. Приложение ☉.

Побочные эффекты

- Сухость во рту, полости носа, сухость кожи, уменьшение потоотделения, мидриаз, паралич аккомодации, запор, снижение памяти — у пожилых 30%.
- Редко — аллергические реакции, ортостатическая гипотензия, повышение внутриглазного давления, задержка мочи, сонливость, головная боль, тошнота, рвота.
- В офтальмологии — гиперемия кожи век, гиперемия и отек конъюнктивы век и глазного яблока, фотофобия.

Передозировка

- Нарушение зрения, шаткость, неустойчивость при ходьбе, затруднение дыхания, головокружение, сонливость, сухость слизистых оболочек, повышение температуры, галлюцинации, выраженная мышечная слабость.
- Лечение: медленное, внутривенное введение физостигмина, 0,5–2 мг, со скоростью не более 1 мг в минуту, не более 5 мг в сутки, или неостигмина метилсульфата: внутримышечно 0,5–1 мг каждые 2–3 ч, внутривенно 0,5–2 мг (при необходимости повторить).

Клинически значимые взаимодействия

- Антациды, противодиарейные средства (абсорбенты) — уменьшение абсорбции атропина, снижение терапевтической эффективности.
- Кетоконазол — уменьшение абсорбции кетоконазола.
- Средства с антихолинэргической активностью — усиление антихолинэргического эффекта, вплоть до паралитического илеуса.
- Хлорид калия — усиление тяжести повреждения ЖКТ хлоридом калия.

Беременность

Рекомендации FDA категории С. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Может ингибировать лактацию. Длительное применение не рекомендуется.

Пациентку необходимо информировать о следующем — см. Приложение ☉

Резюме и дополнительные сведения — см. Приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Атропин, р-р для инъекц. 1 мг/мл — 1 мл №5; 1 мг/мл — 1 мл №10; 1 мг/мл — 1 мл №100; 1 мг/мл — 1 мл №250; 1 мг/мл — 1 мл №500; Московский эндокринный завод ФГУП — РФ.
- Атропина сульфат, р-р для инъекц. 0,5 мг/мл — 1 мл №10; 1 мг/мл — 1 мл №5; 1 мг/мл — 1 мл №10; 1 мг/мл — 1,4 мл №1; РФ.
- Атропина сульфат, р-р для инъекц. 0,5 мг/мл — 1 мл №10; 1 мг/мл — 1 мл №10; Дальхимфарм ОАО — РФ.

Гиосцина бутилбромид (*Hyoscine butylbromide*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Алкалоид белладонны, полусинтетический, четвертичное аммониевое соединение.

Терапевтический класс АТХ

Средства лечения функциональных расстройств ЖКТ.

Механизм действия

См. атропин.

Фармакологические эффекты

- См. атропин.
- Антихолинергический.
 - Начало действия — через 1 ч после приема внутрь, длительность — 6–8 ч.

Фармакокинетика

Биодоступность высокая. Связь с белками плазмы низкая. Биотрансформация в печени. $T_{1/2}$ — 8 ч. Элиминация почками и с фекалиями.

Показания к применению и дозирование

- Премедикация перед хирургическими операциями и диагностическими процедурами (для улучшения релаксации и уменьшения секреции).
- Почечная колика (в составе комбинированной терапии), желчная колика, спастическая дискинезия желчевыводящих путей и желчного пузыря.
- Рвота.

Противопоказания

- Гестоз.
- Гиперчувствительность, паралитическая кишечная непроходимость.
- Заболевания сердечно-сосудистой системы, при которых увеличение ЧСС может быть нежелательно: мерцательная аритмия, тахикардия, ХСН, ИБС, митральный стеноз, АГ, острое кровотечение.
- Тиреотоксикоз, гипертермия.
- Рефлюкс-эзофагит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, сочетающаяся с рефлюкс-эзофагитом.
- Ахалазия; стеноз привратника, атония кишечника у больных пожилого возраста или ослабленных больных.
- Заболевания с повышенным внутриглазным давлением: ЗУГ и открытоугольная глаукома, возраст старше 40 лет.
- Неспецифический язвенный колит, сухость во рту.
- Печеночная и почечная недостаточность.
- Хронические заболевания легких, особенно у детей младшего возраста и ослабленных больных.
- Миастения.
- Вегетативная невропатия, гипертрофия предстательной железы без обструкции мочевыводящих путей, задержка мочи или предрасполо-

женность к ней, или заболевания, сопровождающиеся обструкцией мочевыводящих путей.

Побочные эффекты

- Сухость во рту, носу и глотке >10%, сухость кожи >10%, уменьшение потоотделения, запор >10%, тошнота и рвота, задержка мочи, сердцебиение.
- Парез аккомодации, повышение чувствительности глаз к свету, головокружение.
- Сонливость, головная боль, слабость, возбуждение, эйфория, раздражительность, тревожность, нарушение сна, амнезия.
- Аллергические реакции, покраснение кожи в месте инъекции.

Передозировка

- См. атропин. Расширение зрачков с отсутствием реакции на свет, сухость слизистых оболочек, охриплость голоса, затруднение глотания, тахикардия, гипертермия, гиперемия кожи, нарушение сознания, галлюцинации, судороги, угнетение ЦНС, остановка дыхания, атония кишечника и мочевого пузыря.
- Лечение: физостигмин (каждые 0,5–1 ч), галантамин (каждые 1–2 ч).

Клинически значимые взаимодействия

- Антигистаминные средства, фенотиазины, трициклические антидепрессанты — увеличение антихолинергических эффектов.
- Парентеральные бензодиазепины — усиление седации, галлюцинаций, нарушения поведения.
- Средства, угнетающие ЦНС, — усиление угнетающего эффекта.

Беременность

Рекомендации FDA категории C.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Возможно применение при грудном вскармливании.

Резюме и дополнительные сведения

- Общие для всех антихолинергических средств.
 - См. атропин.
- Отличительные характеристики.
 - В отличие от атропина в терапевтических дозах оказывает подавляющее действие на ЦНС.
 - При лечении почечной колики в комбинации с метамизолом (дипирином) сопоставим по эффективности с флурбипрофеном.
 - Гиосцин (10 мг, в комбинации с парацетамолом 500 мг и их фиксированная комбинация по 3 раза в день, 3 нед) эффективен для купирования периодических спазмов гладких мышц живота; хорошо переносится.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Бускопан, таб. п.о. 10 мг — №10; 10 мг — №20; 10 мг — №40; Берингер Ингельхайм Франция — Франция.

Ректальное введение

- Бускопан, супп. рект. 10 мг — №10; Институт де Ангели С.р.Л. — Италия.

akusher-lib.ru

ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Антибиотики представляют собой самую многочисленную группу лекарственных средств (в РФ без учета дженериков используют 30 различных групп, около 200 препаратов). Широкое применение препаратов данной группы в акушерско-гинекологической практике обусловлено значительной удельной массой гнойно-септических заболеваний в структуре гинекологической патологии и осложнений беременности, родов, послеродового периода.

Историческая справка

В 1928 году английский микробиолог А. Флеминг открыл первый антибиотик — пенициллин. С этого открытия, безусловно, одного из самых выдающихся в XX веке, началась новая эра в биологии и медицине. В 1945 году за открытие пеницилина и его целебного воздействия при различных инфекционных болезнях А. Флемингу была присуждена Нобелевская премия.

Все антибиотики, несмотря на различия химической структуры, и механизмы действия, объединяет избирательное угнетающее воздействие на жизнедеятельность микроорганизмов. С избирательностью тесно связано понятие о широте спектра активности антибактериальных препаратов. Однако на сегодняшний день деление антибиотиков на препараты широкого и узкого спектра действия представляется условным, в первую очередь из-за отсутствия критериев для такого деления. Представление о том, что препараты широкого спектра действия надежные и эффективные, а применение антибиотиков с узким спектром в меньшей степени способствует развитию резистентности, будет ошибочным.

Целесообразно рассматривать антибиотики с точки зрения клинической эффективности, так как доказательства, полученные в хорошо контролируемых (сравнительных, рандомизированных, проспективных) клинических испытаниях имеют большее значение, чем определение антибиотиков широкого или узкого спектра активности.

Целесообразность использования антибиотиков при острых воспалительных процессах не подвергается сомнению, в отличие от их применения при хронических заболеваниях. Хронический воспалительный процесс без признаков воспаления имеет в своей основе аутоиммунные нарушения, поэтому антибактериальное лечение должно быть основано на данных антибиотикорезистентности к возбудителям, выделенным из полости матки, как правило, после провокации одним из иммунологических препаратов.

Ни одна из применяемых при хронических процессах схем не имеет под собой доказательной базы и, вероятнее всего, может использоваться как адьювантная терапия перед хирургическим лечением.

Из доказательной медицины

Назначение антибиотиков при преждевременном излитии околоплодных вод позволяет пролонгировать беременность — уровень доказательности А (рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов).

Амоксициллин — приемлемая альтернатива эритромицину для лечения генитальной хламидийной инфекции во время беременности, в случае непереносимости амоксициллина могут быть назначены клиндамицин и азитромицин — уровень доказательности А (Brocklehurst P., Rooney G. Interventions for treating genital chlamydia trachomatis infection in pregnancy // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 1998. — Issue 4. Art. No.: CD000054. DOI: 10.1002/14651858.CD000054).

Назначение антибиотиков для лечения бактериального вагиноза во время беременности не снижает риска преждевременных родов — уровень доказательности А (McDonald H.M., Brocklehurst P., Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2007. — Issue 1. Art. No.: CD000262. DOI: 10.1002/14651858.CD000262.pub3)

Скрининг и лечение бактериального вагиноза в I триместре беременности у женщин со спонтанными выкидышами и преждевременными родами в анамнезе позволяет снизить риск повторной потери беременности и преждевременных родов — уровень доказательности А (рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов).

4.1. АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
Азитромицин	1	Да	Нет	B	Нет данных
Амикацин	2	Нет	Нет	D	Нет данных
Амоксициллин	3	Да	Нет	B	C
Амоксициллин + клавулановая кислота	4	Да	Да	B	Нет данных
Амоксициллин + сульбактам	5	Нет данных	Нет данных	B	B
Ампициллин	6	Да	Нет	B	C
Ванкомицин	7	Во II и III триместрах	Нет	C	C
Гентамицин	8	Нет	Да	C	C
Доксициклин	9	Нет	Нет	D	D
Джозамицин	10	Да	Нет	Нет данных	D
Имипенем + циластатин	11	Да	Да	C	Нет данных
Кларитромицин	12	Нет	Нет	C	C
Клиндамицин	13	Во II и III триместрах	Нет	B	C
Левифлоксацин	14	Нет	Нет	C	C
Меропенем	15	Нет	Нет	B	Нет данных
Моксифлоксацин	16	Нет	Нет	C	C
Оксациллин	17	Да	Да	B	B
Офлоксацин	18	Нет	Нет	C	C
Пефлоксацин	19	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Спирамицин	20	Да	Да	Нет данных	Нет данных
Цефазолин	21	Да	Нет	B	B
Цефепим	22	Да	Нет	B	B
Цефиксим	23	Да	Нет	B	Нет данных

Окончание табл.

Цефоперазон + сульбактам	24	Да	Нет	В	В
Цефотаксим	25	Нет	Нет	В	В
Цефтазидим	26	Нет	Нет	В	В
Цефтриаксон	27		Нет	В	В
Цефуросим	28	Нет	Нет	В	В
Ципрофлоксацин	29	Нет	Нет	с	С
Эритромицин	30	Нет	Нет	в	В

Азитромицин (*Azithromycin*)

Фармакологический/химический класс

- Макролиды, линкозамиды и стептрограмины/макролиды.
- Противомикробные средства/антибиотики.

Терапевтический класс

Антибактериальные средства для системного применения.

Механизм действия

Обратимое связывание с 50S-субъединицей рибосомы бактериальных клеток: угнетение транслокации — перемещения растущей полипептидной цепи из аминоацильного участка в пептидилный участок; возникновение конформационных изменений 50S-субъединицы — преждевременное окончание синтеза белка (косвенное нарушение транслокации и образования пептидной связи), ингибирование синтеза белка.

Фармакологические эффекты

- Антибактериальный (бактериостатический, бактерицидный);
- усиление моторики верхних отделов ЖКТ.

Спектр противомикробной активности

- Грамположительные кокки — *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* (β -гемолитические стрептококки группы А) и большинство *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*. Перекрестная устойчивость с клиндамицином.
- Грамположительные палочки — *Clostridium perfringens* (активнее эритромицина); *Corynebacterium diphtheriae*; *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, *Propionobacterium acnes*, *Nocardia* spp. (некоторые штаммы).
- Грамотрицательные микроорганизмы: *Legionella pneumophila*, *Campylobacter jejuni* и *Bordetellapertussis*, *Haemophilus influenzae* (активнее эритромицина и кларитромицина), *Haemophilus ducrey*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Borrelia* spp., некоторые штаммы *Brucella* spp., *Flavobacterium* spp.
- Большинство штаммов *Escherichia coli*, видов *Salmonella* spp. (*S. enterica*), *Shigella* spp. и *Aeromonas* spp., *Bacteroides fragilis*.

- Микоплазмы — *Mycoplasma pneumoniae* и *Ureaplasma urealyticum*; *Chlamydia trachomatis*, *C. pneumoniae* и спирохеты (*Treponema pallidum*); некоторые грамотрицательные анаэробы — некоторые штаммы *Actinomyces spp.*
- *Mycobacterium scrofulaceum* и *M. kansasii*.
- Большинство устойчивых к эритромицину штаммов стафилококков, энтерококков и стрептококков, штаммов *S. aureus*, устойчивых к метициллину и азитромицину. *Pseudomonas aeruginosa*, виды *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella spp.*, *Serratia spp.* устойчивы к азитромицину.

Фармакокинетика

Связь с белками плазмы — 7–50%. Концентрация в тканях в 10–100 раз выше, чем в плазме крови, накапливается внутриклеточно в фагоцитах и фибробластах, слабо проникает в ЦНС. Биотрансформация в печени — 35%, ингибирование CYP3A4, 1A2. $T_{1/2}$ — 11–14 ч (однократная доза), 2–4 дня (несколько доз). Cl — 9 мл/мин/кг. Элиминация с фекалиями >50% в неизменном виде; почками — 4,5% в неизменном виде в течение 72 ч.

Показания к применению

- Бактериальные инфекции, вызванные чувствительной микрофлорой;
- инфекции мочеполовых органов, далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в том числе к макролидам), тяжелая печеночная недостаточность, кормление грудью.

Побочные эффекты — см. Приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия

Пенициллины — препятствие развитию бактерицидного эффекта пенициллинов за счет бактериостатического действия, далее — см. Приложение ☉.

Передозировка

- Нарушение функции печени;
- острая печеночная недостаточность;
- потеря слуха;
- рвота;
- диарея.

Лечение симптоматическое.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Дозирование

Бактериальные инфекции, вызванные чувствительной микрофлорой.

• Инфекции мочеполовых органов:

- цервицит 500 мг 1 раз в день в течение 6 дней или 1 г однократно;
- негонококковый уретрит 1,0 г однократно (*уровень доказательности IA*)
- хламидийный уретрит 1,0 г однократно (*уровень доказательности IA*)
- инфекции малого таза — внутривенно, 500 мг однократно, в последующем — внутрь, по 500 мг в сутки; 7 дней.

• Инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов, вызванные чувствительной микрофлорой — 500 мг в сутки за 1 прием, 3 дня (курсовая доза — 1,5 г).**• Инфекции нижних отделов дыхательных путей:**

- пневмония — ступенчатое лечение (внутривенно 500 мг 1 раз в сутки, в последующем — внутрь, по 500 мг в сутки);
- атипичная пневмония 500 мг внутривенно 1 раз в сутки, не менее 2 дней, в последующем — внутрь, по 500 мг; курс — 7–10 дней.

• Инфекции кожи и мягких тканей.**• Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *Helicobacter pylori*, в составе комбинированного лечения.**

Отличительные характеристики — см. Приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Сумамед, капсулы 250 мг № 2400; 100 мг/5 мл — 17 г № 1; Плива Хрватска д.о.о. — Хорватия;
- азитромицин, капсулы 250 мг № 10; 250 мг № 6; Вертекс ЗАО — РФ, далее — см. Приложение ☉.

Амикацин (*Amikacin*)

Фармакологический/химический класс

Аминогликозид.

Терапевтический класс

Антибактериальные средства системного и местного действия.

Механизм действия

См. гентамицин.

Фармакологические эффекты

- Антибактериальный — бактерицидный.
- Препарат подобен гентамицину и тобрамицину, но не инактивируется ферментами устойчивых микроорганизмов, нейтрализующих другие аминогликозиды и остается активным в отношении устойчивых штаммов *Pseudomonas aeruginosa*. Активен в отношении *Nocardia asteroides*, *Mycobacterium tuberculosis* и атипичных микобактериальных штаммов.

Фармакокинетика

Пиковые концентрации амикацина при внутримышечном введении дозы 7,5 мг/кг — 21 мкг/мл (достигаются через час после введения дозы 500 мг, сокращаясь до 2 мкг/мл спустя 10 ч после инъекции), при внутривенном введении свыше 30 мин дозы 7,5 мг/кг — 38 мкг/мл (сокращаясь до 18 мкг/мл через час после внутривенной инфузии).

Показания к применению и дозирование

- Системное действие. Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные грамотрицательными микроорганизмами (устойчивыми к гентамицину, сизомицину и канамицину) или ассоциациями грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.
- Инфекции мочеполовых путей:
 - пиелонефрит (внутримышечно, 500 мг в сутки);
 - цистит (внутримышечно, 500 мг/кг в сутки, 5 дней);
 - уретрит, гонорея — бактериальные инфекции мочевых путей (неосложненные) — 250 мг каждые 12 ч.
- Инфекции брюшной полости (0,5 мг/кг каждые 12 ч, в сочетании с цефтазидимом), в том числе перитонит (внутривенно, 7,5 мг/кг каждые 12 ч, в сочетании с метронидазолом).
- Сепсис (15 мг/кг в сутки, 2 раза в день, в сочетании с цефтазидимом; 5 мг/кг каждые 8 ч в сочетании с цефотаксимом, далее — см. Приложение ☉).

Противопоказания

- Беременность, гиперчувствительность (в том числе к другим аминогликозидам в анамнезе), неврит слухового нерва, тяжелая хроническая почечная недостаточность с азотемией и уремией.
- *С осторожностью!* Миастения, дегидратация, почечная недостаточность, период новорожденности, недоношенность детей, пожилой возраст, кормление грудью.

Побочные эффекты

- В целом — 6–13%.
- Нефротоксичное действие (редко; 1%); возрастание риска при увеличении кратности применения в сутки.
- Ототоксичное действие — снижение слуха, звон, гудение, ощущение закладывания в ушах (7,4–25% — не зависит от кратности применения в сутки).
- Токсичное действие на вестибулярный аппарат (11%).
- Гиперчувствительность, в том числе при местном применении.
- Потеря аппетита, тошнота, рвота (3,7%).

Передозировка

- Симптомы:
 - потеря слуха;
 - атаксия;

- головокружение;
 - расстройства мочеиспускания;
 - жажда;
 - анорексия;
 - тошнота;
 - рвота;
 - звон или ощущение закладывания в ушах;
 - нарушение дыхания.
- Лечение: см. гентамицин.
- Клинически значимые взаимодействия**
- См. гентамицин.
 - Гель для наружного применения не следует одновременно использовать с другими лекарственными средствами для наружного применения.

Беременность

Рекомендация FDA категории D, опасность полной необратимой глухоты плода. Все аминогликозиды проникают через плаценту, иногда накапливаясь в высоких концентрациях в пуповинной крови и/или амниотической жидкости. Аминогликозиды могут быть нефротоксичны для плода. Адекватные и хорошо контролируемые исследования у людей не проведены.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. См. гентамицин.

Отличительные характеристики

- Аминогликозид III поколения, активен в основном в отношении грамотрицательных микроорганизмов, включая штаммы, устойчивые к другим аминогликозидам, в том числе — *Pseudomonas spp.* (исключая устойчивые штаммы), *Staphylococcus aureus*.
- При системном применении эффективен при лечении тяжелых или госпитальных инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, в большинстве случаев — в сочетании с другими антибактериальными препаратами: тяжелых инфекций мочевыводящих путей; абдоминальных инфекций, тяжелых инфекций кожи и мягких тканей, тяжелых инфекций нижних дыхательных путей; сепсиса.
- Амикацин нарушает слух в большей степени, чем гентамицин.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Амикацин, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 500 мг № 50; 250 мг № 50; 250 мг № 10; 500 мг № 1; 500 мг № 10; 250 мг № 1; 250 мг № 10; Отечественные лекарства ОАО — РФ;
- амикацин, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг № 1; 500 мг № 10; 500 мг № 1;

250 мг № 10; 250 мг № 50; 500 мг № 50; 250 мг/мл — 2 мл; Отечественные лекарства ОАО — РФ, далее — см. Приложение ø.

Амоксициллин (Amoxicillin)

Фармакологический/химический класс

β-Лактамные антибактериальные средства, пенициллины широкого спектра действия.

Терапевтический класс

Антибактериальные средства системного действия.

Механизм действия

См. бензилпенициллин.

Фармакологические эффекты

Антибактериальный, бактерицидный.

Спектр противомикробной активности

См. ампициллин.

Фармакокинетика

Биодоступность — 75–90%. Связь с белками плазмы — 20%. Биотрансформация в печени — 10%. $T_{1/2}$ — 1,7 ч, при клиренсе креатинина 10–30 мл/мин — 4,5 ч, менее 10 мл/мин — 12,6 ч. Элиминация почками в неизменном виде — 60–75%. Удаляется при гемодиализе.

Показания к применению и дозирование

- Инфекции мочеполовой системы [допустимо проведение коротких курсов лечения — 2–4 дня, неосложненные инфекции мочевыводящих путей у женщин: 375 мг 3 раза в сутки, до 10 дней, в неосложненных случаях эффективность коротких курсов (3 дня) сравнимо по эффективности с длительными]:
 - эндометрит, цервицит (хламидиоз у беременных — 500 мг 3 раза в сутки, 7–10 дней) — при гинекологических заболеваниях — 1,5–2 г 3 раза в сутки или по 1–1,5 г 4 раза в сутки. *Амоксициллин — приемлемая альтернатива эритромицину для лечения генитальной хламидийной инфекции во время беременности, в случае непереносимости амоксициллина могут быть назначены клиндамицин и азитромицин — уровень доказательности A (Brocklehurst P, Rooney G. Interventions for treating genital chlamydia trachomatis infection in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 1998, Issue 4. Art. No.: CD000054. DOI: 10.1002/14651858.CD000054);*
 - пиелонефрит (острый — первая доза 2 г, затем 1 г 2 раза в сутки, 9 дней или 750 мг 3 раза в сутки, 12 дней; 1 г каждые 8 ч, в сочетании с нетилмицином).
- Гонорея: 3 г однократно, в сочетании с пробенецидом (у беременных — 3 г однократно, через 30 мин после пробенецида — эффект сравним со спектиномицином и цефтриаксоном) — при острой

неосложненной гонорее 3 г однократно; при лечении женщин — 2 раза.

- Перитонит (2 г каждые 8 ч, в комбинации с аминогликозидом и кларитромицином). См. Приложение 6.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в том числе к другим пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам), аллергический диатез, бронхиальная астма, поллиноз, инфекционный мононуклеоз, лимфолейкоз, печеночная недостаточность, заболевания ЖКТ в анамнезе (особенно колит, связанный с применением антибиотиков), кормление грудью.
- *С осторожностью!* Беременность, почечная недостаточность, кровотечения в анамнезе.

Побочные эффекты

- В целом — 12–25%; приводящие к отмене — 3,2%.
- Аллергические реакции — 4%: анафилаксия (одышка, одутловатость, отечность лица, внезапное сильное снижение артериального давления), эксфолиативный дерматит (покраснение кожи, появление чешуек), проявления, сходные с сывороточной болезнью (сыпь, боль в суставах, гипертермия), крапивница, зуд кожи.
- Колит, вызванный *Clostridium difficile* (1,8%) — сильные спастические боли в животе, тошнота, рвота, тяжелая диарея.
- Интерстициальный нефрит (лихорадка, уменьшение диуреза, кожная сыпь).
- Лейкопения и нейтропения (боль в горле, повышенная температура).
- Судорожные припадки (обычно у больных, получающих высокие дозы, или с тяжелым нарушением функции почек).
- Головная боль.
- Кандидоз полости рта (болезненность языка и слизистой полости рта, белые наложения); кандидоз влагалища 3,2–20% (вагинальный зуд, выделения).

Передозировка

- См. бензилпенициллин.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- См. ампициллин.

Беременность

- Рекомендации FDA категории В. Проходит через плаценту в высоких концентрациях.

Кормление грудью

- Проникает в грудное молоко.

Отличительные характеристики — см. Приложение ☉
Торговые наименования, формы выпуска и производители
Для приема внутрь

- Амоксициллин, капсулы 250 мг № 16; 500 мг № 16; 250 мг № 10; Хемофарм А.Д. — Венгрия; далее — см. Приложение ☉.

Амоксициллин + клавулановая кислота **(Amoxicillin + Clavulonic Acid)**

Фармакологический/химический класс

β-Лактамные антибактериальные средства, комбинация пенициллинов и ингибиторов β-лактамазы.

Терапевтический класс

Антибактериальные средства системного действия.

Механизм действия

См. бензилпенициллин. Клавулановая кислота — необратимое ингибирование плазмидных бактериальных β-лактамаз, защита β-лактамов от гидролиза.

Фармакологические эффекты

Антибактериальный, бактерицидный.

Спектр противомикробной активности

- См. амоксициллин.
- Клавулановая кислота — ингибитор широкого спектра плазмидных и некоторых хромосомных бактериальных β-лактамаз. Инактивирует стафилококковые пенициллиназы, хромосомные β-лактамазы *Proteus vulgaris*, *bacteroides spp.* и β-лактамазы некоторых *Klebsiell spp.*, *Haemophilus influenzae* и *Neisseria gonorrhoeae*; плазмидные β-лактамазы *Enterobacter*. Устойчивы: β-лактамазы *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratii spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*. Амоксициллин в сочетании с клавулановой кислотой — препарат с широким спектром действия в отношении продуцирующих β-лактамазы *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, многих *Klebsiella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, включая метициллин-устойчивые штаммы стафилококков.

Фармакокинетика

См. амоксициллин.

Клавулановая кислота. Связь с белками плазмы — 22–30%. Биотрансформация в печени <50%. $T_{1/2}$ — 1 ч; при тяжелой почечной недостаточности — 3 ч. Элиминация почками в неизменном виде — 25–40% в первые 6 ч. Удаляется при гемодиализе.

Показания к применению и дозирование

- Бактериальные инфекции, вызванные чувствительной микрофлорой.

- Инфекции мочеполовой системы и органов малого таза:
 - цервицит, сальпингоофорит, сальпингит (хламидийный: в сочетании с доксициклином или офлоксацином; в сочетании с метронидазолом и тетрациклином);
 - тубоовариальный абсцесс (при воспалительных заболеваниях тазовых органов: внутривенно 1,2 г 3–4 раза, затем перорально по 1,3 г 2–3 раза в сутки, в среднем 8 дней);
 - эндометрит (послеродовой: внутривенно 1,2 г каждые 8 ч, затем перорально — 8 дней; возможно сочетание с офлоксацином или доксициклином, 3–6 нед, самым эффективным признано сочетанное применение клиндамицина и аминогликозидного антибиотика), бактериальный вагинит (7 дней), простатит, септический аборт, послеродовой сепсис, пельвиоперитонит (см. перитонит);
 - пиелонефрит;
 - пиелит, цистит (3 дня — 25 мг/кг в сутки, 3 раза в день);
 - уретрит (однократно 3 г амоксициллина, 0,25 г клавуланата* в сочетании с пробенецидом; см. гонорея);
- Сепсис (внутривенно 1,2 г 3 раза в сутки — 6–7 дней, затем перорально 375 мг 3 раза в сутки). При лихорадке на фоне нейтропении после химиотерапии у онкологических больных средством первого выбора будут фторхинолоновые антибактериальные средства.
- Перитонит (при циррозе — внутривенно 1,2 г каждые 8 ч, затем внутрь 625 мг 3 раза в сутки, для вывода об обоснованности применения при данной патологии недостаточны данных).
- Гонорея (неосложненная: однократно 3 г амоксициллина, 0,25 г клавуланата в сочетании с пробенецидом).

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в том числе к цефалоспорином и другим β -лактамным антибиотикам), инфекционный мононуклеоз (в том числе при подозрении риска развития кореподобной сыпи), фенилкетонурия (для форм, содержащих в качестве вспомогательного вещества аспартам).
- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью, тяжелая печеночная недостаточность, заболевания ЖКТ (в том числе в анамнезе, особенно колит, связанный с применением пенициллинов), хроническая почечная недостаточность.

Побочные эффекты

- В целом — 12,5%, приводящие к отмене препарата — 4,5%.
- Аллергические реакции — анафилаксия (одышка, одутловатость, отечность лица, внезапное снижение артериального давления), проявления, сходные с сывороточной болезнью (сыпь, боль в суставах,

гипертермия); крапивница (2%), зуд кожи; мультиформная эритема или синдром Стивенса–Джонсона (образование пузырей, отслойка кожи и слизистых оболочек; лихорадка); токсический эпидермальный некролиз (образование пузырей, отслойка кожи, боль в суставах или мышцах, красные эрозии на коже).

- Увеличение лабораторных показателей печеночных тестов — менее 1%, дисфункция печени, холестатический гепатит (боль в животе, лихорадка, тошнота, рвота, желтуха).
- Кандидоз влагалища 16% (вагинальный зуд, выделения), полости рта (болезненность белые наложения).
- Боль в грудной клетке.
- Колит, вызванный *C. difficile* (спазматические боли в животе, тяжелая диарея с водянистым стулом, кровавый понос, лихорадка).
- Дизурические жалобы или задержка мочи; отеки; протеинурия или пиурия.
- Лейкопения и нейтропения.
- Судорожные припадки (высокие дозы или у пациентов с тяжелым нарушением функции почек).
- Реакции со стороны ЖКТ — 8,3–10%, (умеренная диарея 16%), тошнота, рвота, глоссит.
- Головная боль, озноб, лихорадка.

Передозировка

См. бензилпенициллин.

Клинически значимые взаимодействия

- См. амоксициллин.
- Пробенацид — не влияет на выведение клавулановой кислоты.

Беременность

См. амоксициллин.

Клавулановая кислота — рекомендации FDA категории В. Проходит через плаценту.

Кормление грудью

См. амоксициллин.

Клавулановая кислота — нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Отличительные характеристики

Активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, спектр расширен за счет действия на некоторые резистентные штаммы, продуцирующие β-лактамазы.

При лечении родильниц с послеродовым эндометритом самым эффективным и безопасным признано сочетанное лечение клиндамицином и аминогликозидным антибактериальным средством (например, гентамицином), в случае успешности парентерального лечения нет необходи-

мости в длительной поддерживающей пероральной антибактериальной терапии.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Амоксиклав, таблетки 250 мг+125 мг № 20; 250 мг+125 мг № 15; 500 мг+125 мг № 15; 500 мг+125 мг № 14; 500 мг+125 мг № 10; 875 мг+125 мг № 14; 875 мг+125 мг № 10; 875 мг+125 мг № 5; Новартис — Словения; далее — см. Приложение ☉.

Ампициллин + сульбактам (*Ampicillin + Sulbactam*)

Фармакологический/химический класс

β-Лактамные антибактериальные средства, комбинация пенициллинов и ингибиторов β-лактамазы.

Терапевтический класс

Антибактериальные средства системного действия.

Механизм действия

Ампициллин — см. бензилпенициллин.

Сульбактам — необратимое ингибирование бактериальных β-лактамаз, защита β-лактамов от гидролиза.

Фармакологические эффекты

Антибактериальный, бактерицидный.

Спектр противомикробной активности

- См. ампициллин.
- Сульбактам проявляет умеренную ингибирующую активность в отношении широкого спектра β-лактамаз, включая продуцируемые *Bacteroides spp.*, *Haemophilus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*. Уступает по активности клавулановой кислоте, в частности в отношении стафилококковых β-лактамаз, ферментов TEM (плазмидные β-лактамазы), особенно вырабатываемых *Escherichia coli*, а также β-лактамаз *Bacteroides fragilis*.

Фармакокинетика

См. ампициллин.

Сульбактам — биодоступность при приеме внутрь низкая. Связь с белками плазмы — 38%. Распределение в большинстве тканей и жидкостей организма. $T_{1/2}$ — 1 ч, при нарушении функции почек — 9 ч. Биотрансформация в печени — менее 25%.

Ампициллин/сульбактам. Элиминация почками — 75–85% в течение 8 ч, в неизменном виде. Удаляется при гемодиализе.

Показания к применению и дозирование

- Бактериальные инфекции различной локализации, вызванные чувствительными возбудителями (указаны суммарные дозы ампициллина и сульбактама в соотношении 2:1).

- Инфекции мочевыводящих путей и половых органов — эндометрит (послеродовой эндометрит — 3 г внутривенно каждые 6 ч, 1,5 г внутривенно каждые 6 ч, обосновано сочетанное применение аминогликозидов и клиндамицина), пиелонефрит, пиелит, цистит, уретрит (см. гонококковая инфекция).
- Гонококковая инфекция (неосложненная — внутримышечно 1,5 г однократно, в сочетании с пробенецидом).
- Профилактика послеоперационных осложнений при операциях на органах брюшной полости и малого таза.
- Внутримышечно и внутривенно — капельно или струйно медленно, внутривенно применяют 5–7 дней, затем — внутримышечно. Курс лечения — 5–14 дней (и более).
- Легкое течение инфекции — 1,5–3 г в сутки в 2 введения; среднетяжелое течение — 3–6 г в сутки, тяжелое течение — 12 г в сутки в 3–4 введения.
- При хронической почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин) — увеличение интервалов между введениями.
- Для внутримышечного введения допустимо разведение 0,5% раствором лидокаина. Для внутривенного введения рассчитанную дозу растворяют в 10–200 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, инфекционный мононуклеоз, кормление грудью.
- *С осторожностью!* Печеночная и/или почечная недостаточность, беременность.

Побочные эффекты — см. Приложение ☉

Передозировка

- См. ампициллин.
- Лечение симптоматическое, при возбуждении — диазепам или барбитураты, гемодиализ.

Клинически значимые взаимодействия

- Аминогликозиды — см. бензилпенициллин.
- Оральные контрацептивы — как и другие аминопенициллины, ампициллин + сульбактам способен снизить эффективность оральных контрацептивов.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. См. ампициллин; сульбактам — сведений о проникновении через плаценту нет.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко в небольших количествах.

Дополнительные характеристики

- Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, спектр расширен за счет действия на некоторые резистентные штаммы, продуцирующие β -лактамазы.
- Рекомендован для лечения бактериальных инфекций, вызванных устойчивой флорой, — эндометрита, бессимптомной бактериемии, для профилактики бактериальных осложнений при оперативных вмешательствах, а также для лечения инфекций органов дыхания, мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, перитонита, гонореи, профилактика послеоперационных осложнений при операциях на органах брюшной полости и малого таза.
- Профилактическое назначение антибактериальных средств, в том числе — ампициллина + сульбактама роженицам в случае преждевременных родов и при отсутствии повреждения плодного пузыря не рекомендовано.
- При лечении рожениц с послеродовым эндометритом самым оптимальным признано сочетанное лечение клиндамицином и аминогликозидным антибактериальным препаратом (например, гентамицином), в случае успешного парентерального лечения нет необходимости в длительной поддерживающей пероральной антибактериальной терапии, схемы с применением противомикробных средств, обладающих активностью в отношении пенициллин-резистентной анаэробной флоры (бактероиды) более эффективны.
- Снижает концентрацию эстрогенов в крови у беременных.
- При угрозе прерывания беременности в случае разрыва плодного пузыря показано применение системного антибактериального лечения, так как это значительно снижает риск преждевременных родов у матери и осложнений у ребенка. В связи с опасностью развития некротического энтероколита у новорожденных противопоказано назначение амоксициллина/клавулановой кислоты, рекомендовано применение эритромицина.
- Также см. ампициллин.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Амписид, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1000 мг+500 мг № 1; 1000 мг+500 мг № 100; 250 мг+125 мг № 1; 250 мг+125 мг № 100; 500 мг+250 мг № 1; 500 мг+250 мг № 100; *Mustafa Nevzat Ilac Sanayii A.S.* — Турция, далее — см. Приложение ☉.

Ампициллин (*Ampicillin*)

Фармакологический/химический класс

β -Лактамные антибактериальные средства, пенициллины широкого спектра действия.

Терапевтический класс

Антибактериальные средства системного действия.

Механизм действия

См. бензилпенициллин.

Фармакологические эффекты

- Антибактериальный;
- бактерицидный.

Спектр противомикробной активности

- Грамположительные бактерии, чувствительные к пенициллинам.
- Грамотрицательные микроорганизмы:
 - *Haemophilus influenzae*;
 - *Escherichia coli*;
 - *Proteus mirabilis*,
 - некоторые *Salmonella spp.* и *Shigella spp.*
- Ампициллин *in vitro* сравним с амоксициллином, уступает ему в отношении *Enterococcus faecalis*, *E. coli* и *Salmonella spp.*
- Устойчивость распространена среди *Enterobacteriaceae* (*Salmonella spp.* и *Shigella spp.*) и *H. influenzae* (продукция β-лактамаз).

Фармакокинетика

F — 30–50%. Связь с белками плазмы — 20%. $T_{1/2}$ — 1,0–3,4 ч. Биотрансформация в печени — 10%, создает высокие концентрации в желчи. Элиминация — почками — 75–90%, в неизменном виде. Удаляется при гемодиализе.

Показания к применению и дозирование

- Бактериальные инфекции, вызванные чувствительной микрофлорой.
- Инфекции почек и мочевыводящих путей (у беременных — 2 г каждые 4 ч, в сочетании с гентамицином; 500 мг перорально, 2 раза в сутки, 5 дней — многие режимы применения антибактериальных средств эффективны, для выбора приемлемого недостаточно данных; 500 мг каждые 4 раза в сутки), пиелонефрит (внутривенно 1 г каждые 6 ч — 3 дня, затем 500 мг перорально 4 раза в сутки, в сочетании с гентамицином), пиелит, цистит (500 мг 4 раза в сутки, 10 дней), уретрит — 0,5 г 4 раза в сутки.
- Хламидийные инфекции у беременных (при непереносимости эритромицина; однократно 3,5 г в сочетании с пробенецидом), цервицит.
- Гонорея (500 мг 4 раза в день, 5 дней, в сочетании с пробенецидом; однократно 3,5 г в сочетании с пробенецидом) — внутрь 3,5 г однократно или внутримышечно 0,5 г 2 раза в течение одного дня; при гонорейном неосложненном уретрите — однократно 0,5 г.
- Перитонит (внутривенно, 2 г 2 раза в сутки, в сочетании с нетимицином, метронидазолом).

- Бактериальная септицемия, сепсис (внутримышечно, внутривенно в сочетании с аминогликозидами: по 0,5–3 г 4 раза в день, 7–11 дней — эта схема лечения уступает по клинической эффективности и безопасности монотерапии современными β -лактамными препаратами широкого спектра действия).

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в том числе к другим пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам), инфекционный мононуклеоз, лимфолейкоз, печеночная недостаточность, заболевания ЖКТ в анамнезе (особенно колит, связанный с применением антибиотиков), кормление грудью.
- *С осторожностью!* Беременность, кровотечения в анамнезе, бронхиальная астма, сенная лихорадка и другие аллергические заболевания, почечная недостаточность.

Побочные эффекты

- Аллергические реакции — анафилаксия (одышка, одутловатость, отечность лица, внезапное сильное снижение артериального давления), крапивница, зуд кожи.
- Колит, вызванный *Clostridium difficile* (сильные спазматические боли в животе, тяжелая диарея с водянистым стулом, кровавый понос, лихорадка), может возникать через несколько недель после окончания применения препарата.
- Интерстициальный нефрит (лихорадка, уменьшение диуреза, кожная сыпь).
- Лейкопения и нейтропения (<1%).
- Боль в месте инъекции (>10%).
- Судорожные припадки (обычно у больных, получающих высокие дозы препарата или у пациентов с тяжелым нарушением функции почек).
- Реакции со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, рвота).
- Головная боль.
- Кандидоз полости рта (болезненность языка и слизистой полости рта, белые наложения); кандидоз влагалища (влагалищный зуд, выделения).

Передозировка

См. бензилпенициллин.

Клинически значимые взаимодействия

- См. бензилпенициллин.
- Эстрогенсодержащие пероральные противозачаточные средства — снижение их эффекта, приводящее к незапланированной беременности.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Проходит через плаценту в низких концентрациях.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Хотя тяжелые осложнения не зарегистрированы, может вызвать диарею, сенсibiliзацию, кандидоз и кожную сыпь у ребенка.

Отличительные характеристики — см. Приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Ампициллин, капсулы 250 мг № 20; 250 мг/5 мл — 5 г № 1; Биохимик ОАО — РФ, далее — см. Приложение ☉.

Ванкомицин (Vancomycin)

Фармакологический/химический класс

Антибактериальные средства, другие/гликопептиды.

Терапевтический класс

Антибактериальные средства для системного применения.

Механизм действия

Угнетение синтеза клеточной стенки путем связывания с аминокислотными остатками субъединиц пептидогликана (препятствие отсоединению субъединиц от переносчика и нарушение их объединения в макромолекулу) — основного компонента клеточной стенки. Нарушение проницаемости бактериальной цитоплазматической мембраны, нарушение синтеза РНК.

Фармакологические эффекты

- Антибактериальный;
- бактерицидный;
- бактериостатический (энтерококки).

Спектр противомикробной активности

- Узкий — грамположительные микроорганизмы, включая *Clostridium difficile*, *Corynebacterium spp.*, *Actinomyces spp.*, *Bacillus anthracis*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, некоторые штаммы *Lactobacillus spp.*, *Listeria spp.*
- Эффективен при лечении энтерококковых инфекций у пациентов с гиперчувствительностью к β -лактамам и при лечении инфекций, вызванных микроорганизмами, устойчивыми к β -лактамным препаратам, включая метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, пенициллин-устойчивые энтерококки.
- В последние годы происходит рост устойчивости микроорганизмов к ванкомицину (с 0,3 до 7,9%), связанный с увеличением его использования. Плазмиды с детерминантой устойчивости могут распространяться среди энтерококков и передаваться другим грамположительным бактериям. В некоторых регионах отмечено снижение чувствительности стафилококков к ванкомицину.

Фармакокинетика

F — 60% (при интраперитонеальном введении). VD — 0,39–0,92 л/кг. Связь с белками плазмы — 20–55%. Биотрансформация незначительная. Проникновение через ГЭБ слабое. $T_{1/2}$ — 4–11 ч, при олиго-, анурии — 6–10 дней, у детей — 2–3 ч. Элиминация почками — 75–90% в неизменном виде, кишечником — незначительно. При гемодиализе и перитонеальном диализе удаляется в небольшом количестве.

Показания к применению и дозирование

- Септицемия.

Внутривенно (внутримышечные инъекции болезненны) по 0,5 г или 7,5 мг/кг каждые 6 ч, по 1 г или 15 мг/кг каждые 12 ч. Порошок растворить в воде для инъекций: 500 мг в 10 мл, 1 г в 20 мл (концентрация раствора — 50 мг/мл). Полученный раствор разбавить 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором декстрозы: для 500 мг — 100 мл и для 1 г — 200 мл. При снижении функции почек начальная доза — 15 мг/кг, при КК >80 мл/мин — обычная доза, 50–80 мл/мин — 1 г каждые 1–3 дня, 10–50 мл/мин — 1 г каждые 3–7 дней, КК <10 мл/мин по 1 г каждые 7–14 дней.

Противопоказания

- Беременность (I триместр), кормление грудью, неврит слухового нерва, гиперчувствительность.
- *С осторожностью!* Беременность (II, III триместры), нарушение слуха (в том числе в анамнезе), почечная недостаточность.

Побочные эффекты — см. Приложение 6**Передозировка**

- Олигурия;
- острая почечная недостаточность;
- звон, гудение, ощущение закладывания в ушах.

Клинически значимые взаимодействия

- Аминогликозиды, амфотерицин В, бацитрацин®, буметанид, салицилаты, капреомицин, кармустин, циклоспорин, этакридиновая кислота, фуросемид, полимиксины, цисплатин (парентеральное применение) — увеличение риска ото- и нефротоксичности.
- Анестетики, миорелаксанты — риск гипотензии, нарушения нейромышечной проводимости. Применять ванкомицин за 60 мин до или после индукции анестезии.
- Антигистаминные препараты — маскирование ототоксичных эффектов ванкомицина.
- Дексаметазон — уменьшение проникновения ванкомицина в спинномозговую жидкость, при лечении менингита одновременно не применять.

Беременность

Рекомендации FDA категории C (парентерально), B (внутри). Проникает через плаценту. В одном небольшом контролируемом исследовании

при введении беременным во II и III триместрах не вызывал нарушений слуха или функции почек у детей.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Осложнения не зарегистрированы (при приеме парентерально или внутрь). Плохо всасывается из ЖКТ, поэтому при приеме внутрь концентрация ванкомицина у грудного ребенка очень низкая.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Ванкомицин-Тева, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 1000 мг № 1; 500 мг № 1; *IVAX Pharmaceuticals s.r.o.* — Венгрия;
- ванкорус, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 1000 мг № 5; 1000 мг № 10; 1000 мг № 50; 500 мг № 1; 500 мг № 5; 500 мг № 10; 500 мг № 50; Синтез АКО ОАО — РФ;
- веро-ванкомицин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 1000 мг № 1; 500 мг № 1; Верофарм ОАО — РФ;
- эдицин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 мг № 1; Новартис — Словения.

Гентамицин (*Gentamicin*)

Фармакологический/химический класс

Антибактериальные средства, другие/гликопептиды.

Терапевтический класс

Антибактериальные средства системного и местного действия.

Механизм действия

Проникновение через клеточную стенку микроорганизмов, необратимое связывание с рецепторами на субъединице 30S рибосом, нарушение ее взаимодействия с информационной РНК, прекращение синтеза белка (иногда образование нефункциональных белков), разрушение цитоплазматических мембран и лизис клетки.

Фармакологические эффекты

Антибактериальный — бактерицидный. Начало действия через 0,5–1,5 ч. Длительность действия — 8–12 ч.

Спектр противомикробной активности

- Грамотрицательные и некоторые грамположительные микроорганизмы, кроме анаэробной флоры: *Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, индолположительные виды *Proteus spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Providencia spp.*, *Serratia spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, некоторые штаммы *S. epidermidis*, некоторые актиномицеты и микоплазмы.

- В комбинации с пенициллинами действуют как синергисты в отношении *Enterococcus faecalis* (устойчивость изменчива в различных регионах). Энтерококки и стрептококки обычно устойчивы к гентамицину.

Фармакокинетика — см. Приложение ☉

Показания к применению и дозирование

- Бактериальные инфекции, вызванные чувствительной микрофлорой.
- Сепсис (полимикробный — 1 мг/кг каждые 8 ч, в сочетании с клиндамицином), септицемия.
- Эндометрит (послеродовой — внутривенно 1,5 мг/кг или 60–80 мг каждые 6, или 8 ч; 2 мг/кг каждые 12 ч, внутримышечно по 60–80 мг каждые 8 ч — в сочетании с клиндамицином, эффективнее других комбинаций клиндамицина, аминогликозидов, пенициллинов, цефокситина, пиперациллина/тазобактама, все режимы сравнимы по безопасности).
- Осложненные урогенитальные инфекции (инфекции мочевыводящих путей у беременных — внутривенно, по 1,75 мг/кг в сутки, каждые 8 ч, первая инъекция 2 мг/кг в сутки, возможно сочетание с цефазолином или ампициллином), в том числе пиелонефрит (1,5 мг/кг, внутривенно или внутримышечно, с цефокситином), цистит (внутримышечно, 120 мг/сут; 3 мг/кг в сутки, 6,5 сут), уретрит (гонококковые и другие: внутримышечно, 240 мг, однократно), простатит, инфекционно-воспалительные заболевания мочевыводящих путей при нормальной почечной функции — 1 раз в сутки, 120–160 мг, 7–10 дней; при гонорее — 240–280 мг однократно.
- Абдоминальные инфекции — перитонит (2,5–5 мг/кг каждые 8–12 ч, в сочетании с клиндамицином; при циррозе в сочетании с ампициллином, 10–14 дней), пельвиоперитонит (в сочетании с метронидазолом).
- Суточная доза для внутривенного и внутримышечного введения при заболеваниях средней тяжести одинакова для взрослых с нормальной функцией почек — 3 мг/кг в сутки. Кратность введения — 2–3 раза в сутки. Внутривенно капельно, в течение 1,5–2 ч в 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе декстрозы, вводимый объем — 50–300 мл. При тяжелом течении заболеваний суточная доза — 5 мг/кг, кратность — 3–4 раза в сутки; после улучшения состояния дозу снижают до 3 мг/кг. Пациентам с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей и нормальной функцией почек назначают 1 раз в сутки в дозе 120–160 мг в течение 7–10 дней; при гонорее — 240–280 мг однократно.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в том числе к другим аминогликозидам в анамнезе), неврит слухового нерва, хроническая почечная недостаточность с азотемией и уремией.

- *С осторожностью!* Дегидратация, почечная недостаточность, период новорожденности, недоношенность; беременность и кормление грудью.

Побочные эффекты

Нефротоксичные (обратимое, чаще при совместном использовании с другими нефротоксичными средствами) действие (олигурия, протеинурия, микрогематурия, в редких случаях — почечный тубулярный некроз; нарушения обмена электролитов) — 8–18,6%; возрастание риска при увеличении кратности применения в сутки от 5 до 24%. Снижение клубочковой фильтрации может произойти через несколько дней после начала лечения или даже после прекращения лечения, далее — см. Приложение 6.

Передозировка

- Снижение нервно-мышечной проводимости (остановка дыхания).
- Лечение: взрослым внутривенно вводят антихолинэстеразные средства, а также препараты Ca^{2+} (кальция хлорид 10% 5–10 мл, кальция глюконат 10% 5–10 мл). Перед введением неостигмина метилсульфата предварительно внутривенно вводят атропина сульфат в дозе 0,5–0,7 мг, ожидают учащения пульса и через 1,5–2 мин вводят внутривенно 1,5 мг (3 мл 0,05% раствора) неостигмина метилсульфата.

Клинически значимые взаимодействия

- β -Лактамные антибиотики — значительная взаимная инактивация (особенно при почечной недостаточности), интервал между введениями >1 ч, вводить в разные участки тела.
- Аминогликозиды снижают почечную экскрецию зальцитабина[®].
- Аминогликозиды фармацевтически несовместимы (нельзя смешивать в одном шприце) с другими средствами (в том числе с другими аминогликозидами, амфотерицином В, гепарином, капреомицином, фуросемидом, натрия гидрокарбонатом, некоторыми растворами для парентерального питания; с лекарственными препаратами с непостоянным рН, например солями эритромицина).
- Аминогликозиды, при одновременном применении двух и более препаратов, капреомицин — высокий риск токсичных эффектов.
- Бисфосфонаты — выраженная гипокальциемия.
- Прочие средства, оказывающие нефротоксичное (ванкомицин, некоторые цефалоспорины, циклоспорин, цисплатин, флударабин), ототоксичное (этакриновая кислота, фуросемид) действие — риск нефротоксичного или ототоксичного действия, глухоты. Петлевые диуретики — снижение канальцевой секреции гентамицина.
- **Парентеральное введение** индометацина увеличивает риск развития токсичных действий аминогликозидов (увеличение $T_{1/2}$ и снижение клиренса).
- Местные формы — фармацевтически несовместимы с другими средствами.

Беременность

Рекомендации FDA категории С. Все аминогликозиды проникают через плаценту, иногда накапливаясь в высоких концентрациях в пуповинной крови и/или амниотической жидкости. Аминогликозиды могут быть нефротоксичны для плода. Адекватные и хорошо контролируемые исследования у людей не проведены. При использовании во время беременности имеется риск повреждения VIII пары черепных нервов зародыша.

Кормление грудью

Аминогликозиды проникают в грудное молоко, но слабо всасываются из ЖКТ ребенка, осложнений не зарегистрировано. При жизненных показаниях гентамицин может быть использован у беременных и кормящих.

Отличительные характеристики — см. Приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Гентамицин, порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 80 мг № 10; 80 мг № 1; 80 мг № 50; Отечественные лекарства ОАО — РФ, далее — см. Приложение ☉.

Доксициклин (*Doxycycline*)

Фармакологический/химический класс

Тетрациклин.

Терапевтический класс

Антибактериальные средства системного действия.

Фармакологические эффекты

- Антибактериальный — бактериостатический;
- противопротозойный.

Спектр противомикробной активности

- *Staphylococcus spp.* (в том числе *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus albus*), *Streptococcus spp.* (включая *Streptococcus pneumoniae*), *Clostridium spp.*, *Listeria spp.*, *Treponema spp.* (в том числе штаммы, устойчивые к другим антибиотикам).
- Грамотрицательные микроорганизмы: *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella spp.*, *Entamoeba histolytica*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Pasteurella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Psittacosis spp.* Наиболее чувствительны *Haemophilus influenzae* и внутриклеточные микроорганизмы.
- Простейшие: *Entamoeba histolytica*.

Фармакокинетика

F — 90–100%. Высокие концентрации в тканях глаза, предстательной железе. Связь с белками плазмы — 93%. Биотрансформация в печени. Элиминация почками и с фекалиями в неизмененном виде — 35%. $T_{1/2}$ — 12–22 ч. При гемодиализе не удаляется.

Показания к применению и дозирование

- Профилактика инфекций после медицинского аборта — 0,1 г за 1 ч до аборта и 0,2 г — через 30 мин после.
- Инфекции мочеполовой системы:
 - цистит (300 мг однократно; 3–7 дней);
 - уретроцистит, уретрит (хламидийная инфекция — 100 мг 2 раза в день, 10 дней).
 - *Негонококковый уретрит 100 мг/сутки внутрь 7 дней (уровень доказательности IA)*
 - *При гонококковом уретрите цефиксим 400 мг однократно + доксициклин 100 мг 2 раза в сутки внутрь 7 дней (уровень доказательности IA)*
 - *Хламидийный уретрит 100 мг 2 раза в сутки — 7 дней (уровень доказательности IA).*
 - *Гонорейный уретрит 1–2 г однократно;*
 - урогенитальная микоплазменная инфекция (100 мг 2 раза в день, 7 дней);
 - эндоцервицит, эндометрит (100 мг 2 раза в день, в сочетании с цефокситином; 100 мг/сут).
- При инфекциях малого таза у женщин — внутривенно 0,1 г каждые 12 ч, обычно с цефалоспоридами III поколения, затем продолжают лечение доксициклином внутрь, по 0,1 г 2 раза в день, 14 дней.
- Гонорея (неосложненная — перорально 0,3 г однократно) — острый неосложненный уретрит — курсовая доза 0,5 г (1-й прием — 0,3 г, последующие 2 — 0,1 г с интервалом 6 ч) или 0,1 г в сутки до излечения (у женщин) или по 0,1 г 2 раза в день, 7 дней (у мужчин); при осложненных формах курсовая доза — 0,8–0,9 г, на 6–7 приемов (0,3 г — 1-й прием, затем с интервалом 6 ч).
- Хламидийная инфекция различной локализации (уретрит — 100 мг 2 раза в день, 10 дней), после парентерального применения бензилпенициллина, прокаина) — при неосложненных инфекциях мочеиспускательного канала, шейки матки и прямой кишки — 0,1 г 2 раза в сутки, не менее 7 дней, далее — см. Приложение 9.

Противопоказания

- Беременность, гиперчувствительность (в том числе к другим аминогликозидам в анамнезе), неврит слухового нерва, тяжелая хроническая почечная недостаточность с азотемией и уреимией.
- *С осторожностью!* Миастения, дегидратация, почечная недостаточность, период новорожденности, недоношенность детей, пожилой возраст, кормление грудью.

Побочные эффекты

- В целом — 21,2%. См. тетрациклин.
- Симптомы поражения ЖКТ (12,5%):

- тошнота и рвота (12%);
- диарея (7%).
- Рост грибковой флоры (колонизация *Candida spp.* полости рта и дыхательной системы — 24,1%, колонизация кишечника не зарегистрирована).
- Фотосенсибилизация (при лаймской болезни — 15%), артралгии.

Передозировка

- См. тетрациклин.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- См. тетрациклин.
- Антикоагулянты — снижение протромбиновой активности плазмы, необходимость снижения дозы антикоагулянтов.
- Метоксифлуран® — тяжелый нефротоксичный эффект.

Беременность

Рекомендации FDA категории D. Проходит через плаценту, вызывает гипоплазию эмали и подавление роста скелета плода.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Не применять.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Доксициклин, капсулы 100 мг № 20; 50 мг № 10; 50 мг № 20; 100 мг № 10; Отечественные лекарства ОАО — РФ, далее — см. Приложение 6.

Джозамицин (*Josamycin*)

Фармакологический/химический класс

Макролиды.

Терапевтический класс

Антибактериальные средства для системного применения.

Механизм действия

Обратимое связывание с 50S-субъединицей рибосомы бактериальных клеток:

- угнетение транслокации — перемещения растущей полипептидной цепи из аминокцильного участка в пептидилный участок;
- возникновение конформационных изменений 50S-субъединицы — преждевременное окончание синтеза белка (косвенное нарушение транслокации и образования пептидной связи), ингибирование синтеза белка.

Фармакологические эффекты

- Бактериостатический;
- бактерицидный (в высоких концентрациях в отношении высокочувствительных микроорганизмов).

Спектр противомикробной активности

- Грамположительные бактерии — *Streptococcus spp.* (*S. pneumoniae*); *Staphylococcus spp.* (в том числе устойчивые к эритромицину, не индуцирует резистентности к макролидам); *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*.
- Грамотрицательные микроорганизмы — *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Shigella spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Legionella spp.*
- Анаэробы, в том числе *Bacteroides fragilis* (*Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, *Treponema spp.*, *Rickettsia spp.*, *Actinomyces spp.*)
- Спектр активности сходен с другими макролидами, активнее в отношении хламидий, анаэробов и *Campylobacter jejuni*.

Фармакокинетика

Абсорбция быстрая, независимо от пищи. Связь с белками плазмы — 15%. Распределение хорошее, не проникает через ГЭБ. Биотрансформация в печени до трех метаболитов (СУРЗА4). $T_{1/2}$ — 1,5 ч. Элиминация в основном с фекалиями, почками <20%.

Показания к применению и дозирование

- Гонорея, сифилис, простатит, уретрит;
- пиодермия, фурункулез;
- внутрь, по 1–2 г в сутки, 3 раза в день (сироп, таблетки) между приемами пищи (первая доза не менее 1 г). Продолжительность лечения при стафилококковой инфекции не менее 10 дней, при лечении угрей — до 4 нед.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, печеночная недостаточность.
- *С осторожностью!* Аритмии (в анамнезе), удлинение интервала Q–T, желтуха (в анамнезе), почечная недостаточность, кормление грудью, миастения, порфирия.

Побочные эффекты — см. Приложение ☺

Передозировка

- Нарушение функции печени, острая печеночная недостаточность, потеря слуха.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☺

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились. Нет сведений о проникновении через плаценту.

Хороший эффект от использования для лечения хламидийной инфекции у беременных.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко.

Отличительные характеристики

Активен в отношении некоторых устойчивых к эритромицину штаммов стрептококков и стафилококков, более активен в отношении хламидий, анаэробов, кампилобактерий.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Вильпрафен, таблетки по 500 мг № 10; 1000 мг № 10; *Astellas Pharma Inc* — Италия;
- вильпрафен солютаб, таблетки дисперсионные 1000 мг № 12; *Astellas Pharma Inc* — Италия.

Имипенем + циластатин (*Imipenem + Cilastatin*)**Фармакологический/химический класс**

β-Лактамные антибактериальные средства/карбапенемы.

Терапевтический класс

Антибактериальные средства для системного применения.

Состав

Имипенем — 500 мг; циластатин — 500 мг.

Механизм действия

Имипенем — образование ацильной связи с активным центром транс-пептидазы бактерий (разрыв связи — CO — N — в β-лактамном кольце); необратимое ингибирование пенициллинсвязывающих белков бактерий, в том числе транс-пептидаз, участвующих в последней (3) стадии формирования клеточной стенки. Циластатин: конкурентное обратимое ингибирование почечной дегидропептидазы I (ДГП I): нарушение секреции имипенема почечными канальцами, накопление имипенема в моче в неизменном виде; предотвращение некроза проксимальных почечных канальцев при монотерапии имипенемом.

Фармакологические эффекты

- Бактерицидный;
- бактериостатический

Спектр противомикробной активности

- Аэробные грамположительные микроорганизмы — стафилококки, стрептококки, некоторые энтерококки, кроме устойчивых *Enterococcus faecium*.
- Большинство *Enterbacteriaceae*: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Citrobacter spp.*, *Morganella morganii*, *Enterobacter spp.*
- Меньшая активность — *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, индол-положительные виды *Proteus spp.* и *Providencia stuartii*.
- Большинство *Pseudomonas aeruginosa* чувствительны, но устойчивость при длительном лечении возрастает (33%).
- Высокоактивен в отношении анаэробных микроорганизмов — *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Clostridium spp.* (кроме *C. Difficile* —

умеренная чувствительность) и других: *Campylobacter spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, включая продуцирующие пенициллиназу, *Yersinia enterocolitica*, *Nocardia asteroides*, *Legionella spp.*

Фармакокинетика

Имипенем. Связь с белками плазмы — 20%. VD — 0,23±0,05 л/кг, дети — 0,7 л/кг, новорожденные — 0,4–0,5 л/кг, хорошо распределяется в большинстве тканей, в спинномозговую жидкость проникает слабо, повышение у новорожденных. Биотрансформация незначительная до неактивного метаболита. T_{1/2} — 1–3 ч. Cl — 2,9±0,3 мл/мин/кг, снижение при ХПН, увеличение у детей. Элиминация почками — 70–76% в неизменном виде, кишечником — 1–2%, снижение у новорожденных, при воспалении. Удаляется при гемодиализе (75% за 3 ч).

Циластатин. Связь с белками плазмы — 35–40%. T_{1/2} — 1 ч. Cl — 3±0,3 мл/мин/кг, снижение при ХПН, увеличение у детей. Элиминация почками — 70% использованной дозы выделяется за 10 ч. Удаляется при гемодиализе.

Показания к применению и дозирование

- Инфекции мочеполовой системы — лечение гонорейных уретрита и цервицита — 500 мг однократно, внутримышечно в растворе лидокаина или воды для инъекций (осложненные — 1 г 3 раза в день; внутривенно 0,5 г каждые 6 ч; внутримышечно 0,5 г 2 раза в день; внутривенно 0,5 г 2 раза в день, 5 дней; гинекологические инфекции: 0,5 г каждые 8 ч, 5 дней или каждые 8 ч).
- Инфекции брюшной полости (монотерапия; внутривенно 1,5 г/сут; внутривенно 1 г каждые 8 ч, 7 дней; перитонит: 0,5 г 4 раза в сутки).
- Септицемия — внутривенно 1 г 3 раза в сутки; внутривенно 0,5 г 3 раза в сутки, >5 дней; 2 г/сут.
- Профилактика послеоперационных инфекций — 1 г при вводной анестезии и 1 г — через 3 ч; операции с высоким риском инфекции (на кишечнике): дополнительно 0,5 г через 8 и 16 ч; нет данных по дозированию у пациентов с клиренсом креатинина <70 мл/мин/1,73 м². Внутривенно 1 г до наркоза, однократно, далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- Беременность (только по жизненным показаниям), ранний детский возраст (до 3 мес), гиперчувствительность (в том числе к карбапенемам и другим β-лактамам антибиотикам).
- Для суспензии при внутримышечной инъекции, приготовленной с использованием лидокаина в качестве растворителя, — гиперчувствительность к местным анестетикам амидной структуры (шок, нарушение внутрисердечной проводимости).
- С осторожностью! Кормление грудью, заболевания ЦНС, пожилой возраст.

Побочные эффекты

Карбапенемы — 11–15%; имипенем/циластатин — 27%, далее — см. Приложение ☉.

Передозировка

- Спутанность сознания, головокружение, синдром нейрорефлекторной возбудимости, судороги.
- Лечение симптоматическое — противосудорожная терапия. Эффективность гемодиализа не установлена.

Клинически значимые взаимодействия

- Вальпроаты — снижение концентрации вальпроатов.
- Ганцикловир — повышение риска генерализованных судорог.
- Пробенецид[®] — небольшое уменьшение почечной экскреции имипенема. Совместное применение не рекомендовано.

Беременность

Рекомендации FDA категории С. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проведены.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Осложнения не зарегистрированы.

Отличительные характеристики — см. Приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Тиенам, порошок для приготовления раствора для инфузии 500 мг+500 мг — 1,13 г № 5; *Neopharmed S.p.A.* — Италия;
- имипенем и циластатин спенсер, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 500 мг+500 мг № 1; *Cooper Pharma* — Индия.

Кларитромицин (*Clarithromycin*)**Фармакологический/химический класс**

Макролиды.

Терапевтический класс

Антибактериальные средства для системного применения.

Механизм действия

Обратимое связывание с 50S-субъединицей рибосомы бактериальных клеток: угнетение транслокации — перемещения растущей полипептидной цепи из аминокислотного участка в пептидилный участок; возникновение конформационных изменений 50S-субъединицы — преждевременное окончание синтеза белка (косвенное нарушение транслокации и образования пептидной связи), таким образом, ингибирование синтеза белка.

Фармакологические эффекты

- Бактериостатический;
- бактерицидный (в высоких концентрациях в отношении высокочувствительных микроорганизмов).

Спектр противомикробной активности

- Грамположительные кокки: *S. pyogenes* (β -гемолитические стрептококки группы А) и метициллин-чувствительные *Staphylococcus aureus* В (кроме устойчивых к эритромицину), *Streptococcus pneumoniae* (кроме штаммов, устойчивых к другим макролидам), рост числа устойчивых штаммов, *Staphylococcus epidermidis*. Перекрестная устойчивость с клиндамицином.
- Бактерицидное действие: *S. pneumoniae* В, и *S. pyogenes*.
- Грамположительные палочки: *Clostridium perfringens*; *Corynebacterium diphtheriae*; *Listeria monocytogenes*; *Bacillus anthracis*, *Propionibacterium acnes*, *Nocardia spp.* (некоторые штаммы).
- Грамотрицательные микроорганизмы: *Legionella pneumophila*, *Campylobacter jejuni* и *Bordetella pertussis* А, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducrey*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Borrelia spp.*, некоторые штаммы *Brucella spp.*, *Flavobacterium spp.*
- Микоплазмы: *Mycoplasma pneumoniae* и *Ureaplasma urealyticum*; *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Chlamydia trachomatis* и спирохеты (*Treponema pallidum*); некоторые грамотрицательные анаэробы: некоторые штаммы *Actinomyces spp.* *Helicobacter pylori* (непостоянная, но высокая активность, в комбинации с другими антибактериальными средствами).
- *Mycobacterium scrofulaceum* и *M. kansasii*, *M. avium* (*in vitro* эффективнее эритромицина), комплекс *M. avium* в макрофагах, *M. leprae* и *M. chelonae* (неактивен в отношении *M. tuberculosis*).
- Устойчивы большинство штаммов *Bacteroides fragilis*, семейство *Enterobacteriaceae*.
- Непостоянная активность: *Neisseria gonorrhoea*, анаэробные грамположительные кокки.

Фармакокинетика

F — 55±8%, устойчив к желудочному соку, снижение скорости абсорбции вместе с приемом пищи. Связь с белками плазмы — 65–75%. Элиминация почками — 20–40% в неизменном виде, в виде 14-гидроксикларитромицина — 10–15%, с фекалиями — 4%.

Показания к применению и дозирование

- Бактериальные инфекции, вызванные чувствительной микрофлорой.

Лечение цервицитов и уретритов, внутрь по 250 мг 2 раза в день, 7 дней.

Противопоказания

- Беременность (I триместр), кормление грудью, гиперчувствительность, порфирия.
- *С осторожностью!* Почечная и/или печеночная недостаточность.

Побочные эффекты

- 6,9–17%, ярко выраженные в 0–4,1%, далее — см. Приложение ☉.

Передозировка

- Нарушение функции печени, острая печеночная недостаточность, потеря слуха.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA категории С. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проведены.

Кормление грудью

Кларитромицин и его активный метаболит проникают в грудное молоко. Не применять!

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Веро-кларитромицин, таблетки по 250 мг № 10; 125 мг/5 мл № 1; Верофарм ОАО, г. Москва — РФ;
- клабакс, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 250 мг/5 мл № 1; 250 мг № 40; *Ranbaxy Laboratories Ltd* — Индия;
- клацид, таблетки по 500 мг № 42; 250 мг № 10; 500 мг № 7; 250 мг № 14; 500 мг № 10; 250 мг № 7; 500 мг № 14; 250 мг № 30; 500 мг № 21; 500 мг № 20; 250 мг № 28; 500 мг № 30; 250 мг № 21; 500 мг № 28; 250 мг № 20; *Abbott GmbH & Co.KG* — Италия, далее — см. Приложение ☉.

Клиндамицин (Clindamycin)**Фармакологический/химический класс**

- Макролиды, линкозамиды и стептрограмины/линкозамиды;
- противомикробные и антисептические средства, исключая комбинации с глюкокортикостероидами/антибиотики;
- средства для лечения акне местного применения/противомикробные средства для лечения акне.

Терапевтический класс

- Антибактериальные средства для системного применения;
- противомикробные и антисептические средства гинекологии;
- средства для лечения акне.

Механизм действия

Обратимое связывание с 50S-субъединицей рибосомы бактериальных клеток: нарушение присоединения аминокислотного остатка аминоксил-тРНК к расположенному на 50S-субъединице пептидилтрансферазному участку — нарушение взаимодействия пептидилтрансферазы со своим субстратом — аминокислотой, отсутствие образования пептидной связи.

Фармакологические эффекты

- Бактериостатический;
- бактерицидный (в высоких концентрациях);
- антипротозойный.

Спектр противомикробной активности

- *Staphylococcus spp.* (в том числе *S. epidermidis*, продуцирующие пенициллиназу), *Streptococcus spp.* (исключая *Enterococcus spp.*), анаэробные и микроаэрофильные грамположительные кокки, *Corynebacterium diphtheriae*, *Mycoplasma spp.*, *Bacteroides spp.*, анаэробные грамотрицательные бациллы, *Clostridium spp.*, анаэробные грамположительные, не образующие спор бациллы (включая *Propionibacterium spp.*, *Eubacter spp.*, *Nocardia asteroides*, *Actinomyces spp.*, в том числе *Actinomyces israelii*).
- Большинство штаммов *Clostridium sporogenes*, *Clostridium tertium* устойчивы, *Clostridium perfringens* чувствительны.
- MRSA и коагулазоотрицательные *Staphylococcus* устойчивы.
- Действует на *Actinomyces spp.*, *Babesia microti*, *Plasmodium falciparum*, *Pneumocystis carinii*.
- Неактивен в отношении грамотрицательных микроорганизмов, грибов, вирусов, простейших.
- Уступает по активности эритромицину в отношении спорообразующих анаэробов, *Neisseria spp.*, *Corynebacterium spp.*

Фармакокинетика

F — 90%, местно на кожу или интравагинально — 2–8%. Связь с белками плазмы — 92–94%. VD — $1,1 \pm 0,3$ л/кг. Проникновение в СМЖ слабое (но достаточное для лечения токсоплазменного энцефалита). Биотрансформация в печени. $T_{1/2}$ — 2,4–3 ч, при тяжелой печеночной или ХПН — 3–5 ч. Cl — $4,7 \pm 1,3$ мл/мин/кг. Элиминация почками в виде метаболитов (10% в неизмененном виде) и с фекалиями в виде метаболитов (3,6% в неизмененном виде). Не удаляется при гемодиализе.

Показания к применению и дозирование

- Системное применение, бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами.
- Инфекции тазовых органов при условии одновременного применения препаратов, активных в отношении грамотрицательных аэробных микробов. Внутривенно 600 мг каждые 8 ч, в составе комбинированного лечения.
- Гинекологические заболевания:
 - инфекции малого таза — 900 мг каждые 8 ч, в сочетании с гентамицином;
 - эндометрит послеродовой — внутривенно 600 мг каждые 6 ч, 900 мг каждые 8 ч, в сочетании с гентамицином.
- Сепсис, включая анаэробный: 8 мг/кг каждые 6 ч, в сочетании с гентамицином; 600 мг каждые 6 ч, в сочетании с тобрацином.
- Септицемия (прежде всего анаэробная).
- Гнойные инфекции кожи и мягких тканей, по 600 мг в сутки, 2–4 раза в сутки, 10–14 дней; 300 мг 3 раза в сутки, 7 дней.

Интравагинально:

- вагинит, вызванный чувствительными к препарату микроорганизмами — интравагинально по 1 дозе — 100 мг клиндамицина (1 аппликатор) на ночь, 3–7 дней.
- Бактериальный вагиноз: клиндамицин 2% крем 5,0 (полный аппликатор) вагинально на ночь в течение 7 сут.
- Крем клиндамицина так же эффективен как метронидазол вагинально и внутрь (75–85%) (*уровень доказательности IA*).

Противопоказания

- Беременность I триместр (для вагинального крема), гиперчувствительность, детский возраст (до 1 мес).
- *С осторожностью!* Миастения, бронхиальная астма, язвенный колит (в анамнезе), тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность, беременность, кормление грудью.

Побочные эффекты

- 15,8%, далее — см. Приложение ☉.

Передозировка — см. Приложение ☉**Беременность**

Рекомендации FDA категории В для местного или интравагинального применения, не определена для системного применения. Проникает через плаценту, накапливается в печени плода.

Системное применение. Адекватные и хорошо контролируемые исследования не проведены. Осложнения у человека не зарегистрированы. Интравагинальное применение. Безопасен в хорошо контролируемых клинических исследованиях во II и III триместрах, в I триместре — нет адекватных сведений. Интравагинально использовать клиндамицин только при однозначных показаниях. В целом наилучшие результаты лечения и исходов беременности получены при лечении в начале II триместра.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Не применять или прекратить грудное вскармливание, принимая во внимание необходимость клиндамицина для матери.

Отличительные характеристики

- Полусинтетический антибиотик группы линкозамидов, получаемый из линкомицина.
- Эффективен при лечении многих заболеваний, в том числе вызванных анаэробной флорой, гинекологических заболеваний, включая послеродовой эндометрит (в сочетании с гентамицином — наиболее эффективное и безопасное лечение), хламидийной инфекции, в том числе у беременных, в составе комбинированного лечения — тяжелых инфекций тазовых органов, внутрибрюшинных инфекций,

перитонита; инфекций кожи и мягких тканей, остеомиелита, сепсиса.

- При хламидийной инфекции у беременных применение клиндамицина показано лишь при непереносимости эритромицина и амоксицилина.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Далацин, капсулы 150 мг № 16; 150 мг № 100; 300 мг № 16; 300 мг № 100; *Sanico N.V.* — Бельгия;
- клиндафер, капсулы 150 мг № 10; 150 мг № 20; 75 мг № 10; 75 мг № 20; 150 мг/мл — 2 мл № 1; — РФ.

Парентеральное введение

- Далацин Ц фосфат, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 150 мг/мл — 2 мл № 10; 150 мг/мл — 4 мл № 1; 150 мг/мл — 4 мл № 10; 150 мг/мл — 6 мл № 1; 150 мг/мл — 6 мл № 10; Пфайзер — Бельгия;
- клиндамицин, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 150 мг/мл — 2 мл № 5; 150 мг/мл — 2 мл № 10; 1% — 30 г № 1; Биохимик ОАО — РФ.

Интравагинальное применение

- Далацин, крем вагинальный 2% — 20 г № 1; 2% — 40 г № 1; 100 мг № 3; Пфайзер — США;
- клиндацин, крем вагинальный 2% — 20 г № 1; 2% — 40 г № 1; Акрихин ХФК ОАО — РФ.

Левофлоксацин (*Levofloxacin*)

Фармакологический/химический класс

- Хинолоновые антибиотики/фторхинолоны;
- противомикробные средства/прочие противомикробные средства.

Терапевтический класс

- Антибактериальные средства для системного применения;
- офтальмологические средства.

Механизм действия

Противомикробное средство широкого спектра действия; внутриклеточно подавляет топоизомеразу II (ДНК-гиразу) и/или топоизомеразу IV — ферменты, необходимые для дупликации, транскрипции и репарации ДНК у бактерий, что нарушает синтез ДНК, рост, деление, вызывает выраженные морфологические изменения (в том числе клеточной стенки и мембран) и быструю гибель бактериальной клетки.

Фармакологические эффекты

Антибактериальный (бактерицидный).

Спектр противомикробной активности

См. ципрофлоксацин.

Фармакокинетика

Быстро и почти полностью абсорбируется из ЖКТ. F — 99%. Распределяется в большинстве жидкостей и тканей организма, высокие концентрации — в почках, желчном пузыре, печени, легких, женских половых органах, простате, фагоцитах, моче, мокроте, желчи, содержимом жидкостных образований. Связь с белками плазмы умеренная (24–38%, преимущественно с альбумином). C_{\max} после многократного приема 500 мг — 5,7 мкг/мл (прием с пищей снижает C_{\max} на 14% для таблеток и на 25% для раствора для приема внутрь). C_{\max} после внутривенного введения ~6,4 мкг/мл (профиль концентрации после приема внутрь в виде таблеток и внутривенного введения аналогичны, потому оба пути введения расцениваются как взаимозаменяемые). Элиминация: почками (70% в течение 24 ч, ~87% в неизменном виде в течение 48 ч; 5% в виде метаболитов, путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции), с фекалиями (4% в течение 72 ч). Незначительно (12%) удаляется при гемо- и перитонеальном диализе.

Показания к применению и дозирование

- Воспалительные заболевания органов малого таза, 500 мг левофлоксацина внутривенно в сутки однократно + метронидазол 500 мг 3 раза в сутки в течение 14 дней (*уровень доказательности IA*).
- Инфекции мочевыводящей системы (бактериальные: неосложненные, вызванные *E. coli*, *K. Pneumoniae* или *Staphylococcus saprophyticus*, и осложненные, вызванные *E. cloacae*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* или *P. aeruginosa*), далее — см. Приложение 6.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, детский и подростковый возраст.
- Гиперчувствительность (в том числе к другим фторхинолонам и химически сходным производным хинолона), эпилепсия, поражение сухожилий при ранее проводившемся лечении хинолонами.

Побочные эффекты

- 2,6–7,4% пациентов при системном применении. См. ципрофлоксацин.

Передозировка

Общая токсичность низкая.

Клинически значимые взаимодействия

См. ципрофлоксацин.

Беременность

Рекомендации FDA категории C. Контролируемые исследования на человеке не проводились. Применение при беременности рекомендуют только в ситуациях, когда потенциальная польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Кормление грудью

Предполагается, что проникает в грудное молоко. Рекомендуют либо отменить левофлоксацин, либо прекратить грудное кормление.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Левофлоксацин, таблетки по 250 мг № 10; 500 мг № 60 000; 500 мг №75 000; 500 мг №100 000; 250 мг № 5; *Hetero Drugs Pvt. Ltd* — Индия;
- таваник, таблетки по 250 мг № 5; 250 мг № 7; 250 мг № 10; 500 мг № 5; 500 мг № 7; 500 мг № 10; *Aventis Pharma International* — Германия, далее — см. Приложение ☉.

Меропенем (Меропенем)**Фармакологический/химический класс**

β-Лактамные антибактериальные средства/карбапенемы.

Терапевтический класс

Антибактериальные средства для системного применения.

Механизм действия

Образование ацильной связи с активным центром транспептидазы бактерий (разрыв связи — СО — N — в β-лактамном кольце): необратимое ингибирование пенициллинсвязывающих белков бактерий, в том числе транспептидаз, участвующих в последней (3) стадии формирования клеточной стенки. Активация (относительная) эндогенных пептидогидролаз (аутолизин) бактерий. Гибель бактерий от осмотического шока.

Фармакологические эффекты

- Бактерицидный;
- бактериостатический.

Спектр противомикробной активности

- Большинство грамположительных (в том числе пенициллиноустойчивые *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, кроме *Enterococcus faecium* и пенициллиноустойчивых штаммов, не вырабатывающих β-лактамазы) и грамотрицательных (в том числе *Pseudomonas aeruginosa*), анаэробные микроорганизмы.
- Высокоустойчив к действию β-лактамаз грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, разрушающих пенициллины и цефалоспорины.
- Неактивен в отношении метициллин-устойчивых стафилококков, *Stenotrophomonas maltophilia*.
- Штаммы, устойчивые к другим карбапенемам, могут обладать перекрестной устойчивостью к меропенему.
- Действует как синергист аминогликозидов в отношении некоторых штаммов *Pseudomonas aeruginosa*.

Фармакокинетика

Хорошо распределяется в большинстве тканей, включая спинномозговую жидкость. Связь с белками плазмы — 2%. Биотрансформация отсутствует. $T_{1/2}$ — 1–1,5 ч. Элиминация почками — 70% использованной дозы выделяется за 12 ч. Удаляется при гемодиализе.

Показания к применению и дозирование

- Бактериальные инфекции, вызванные чувствительной микрофлорой (в качестве монотерапии или комбинации с противовирусными и противогрибковыми средствами).
- Воспалительные заболевания органов малого таза — внутривенно 0,5 г каждые 8 ч, 5 дней; 1 г каждые 8 ч, до 14 дней.
- Сепсис — 2 г в сутки; внутривенно 2 г — нагрузочная доза, затем — непрерывная внутривенная инфузия 3 г в сутки, 2 дня или внутривенно 2 г каждые 8 ч, 2 дня, режимы сопоставимы по эффективности; 1 г каждые 8 ч, до 14 дней.
- Септицемия — внутривенно, по 1 г 3 раза в сутки.
- Абдоминальные инфекции — 1,5–3 г в сутки; 1 г внутривенно каждые 8 ч, 5–14 дней; внутривенно 3 г в сутки; внутривенно 0,5 г, 3 раза в сутки, 3–21 день.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, гиперчувствительность (в том числе к карбапенемам и другим β -лактамным антибиотикам), детский возраст (младше 3 мес).
- *С осторожностью!* Заболевания ЦНС.

Побочные эффекты

33%, далее — см. Приложение ☉.

Передозировка

- Спутанность сознания, головокружение, синдром нейрорефлекторной возбудимости, судороги.
- Лечение симптоматическое. Эффективность гемодиализа не установлена.

Клинически значимые взаимодействия

- Вальпроаты — снижение концентрации вальпроатов.
- Ганцикловир* — повышение риска генерализованных судорог.
- Гепарин — фармацевтическая несовместимость.
- Пробеницид — уменьшение почечной экскреции меропенема*, увеличение $T_{1/2}$ на 38% и увеличение длительности его системной циркуляции. Совместное применение не рекомендовано.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проведены.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Отличительные характеристики — см. Приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Меронем, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 1000 мг № 10; 500 мг № 10; 1000 мг — 1 г № 1; *Dainippon Sumitomi Pharma Co.Ltd* — Япония;

- меропенабол, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 500 мг — 0,5 г № 1; 1000 мг № 1; ПФК ООО — РФ;
- меропенем Спенсер, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 500 мг № 1; *Cooper Pharma* — Индия.

Моксифлоксацин (*Moxifloxacin*)

Фармакологический/химический класс

- Хинолоновые антибиотики/фторхинолоны;
- противомикробные средства/прочие противомикробные средства.

Терапевтический класс

Антибактериальные средства для системного применения;

Механизм действия

Противомикробное средство широкого спектра действия; внутриклеточно подавляет топоизомеразу II (ДНК-гиразу) и/или топоизомеразу IV — ферменты, необходимые для дупликации, транскрипции и репарации ДНК у бактерий, что нарушает синтез ДНК, рост, деление, вызывает выраженные морфологические изменения (в том числе клеточной стенки и мембран) и быструю гибель бактериальной клетки. Механизмы резистентности включают передачу плазмид, хромосомные мутации ДНК-гиразы (*gyrA*) и топоизомеразы IV (*parC*), выброс антибиотика.

Фармакологические эффекты

Антибактериальный (бактерицидный).

Спектр противомикробной активности

См. ципрофлоксацин.

Фармакокинетика

F — 90% (независимо от приема пищи). VD — 1,7–2,7 л/кг. Распределяется в большинство жидкостей и тканей организма, высокие концентрации — в почках, желчном пузыре, печени, легких, женских половых органах, простате, фагоцитах, моче, мокроте, желчи. Связь с белками плазмы 40–50% (преимущественно с альбуминами). $T_{1/2}$ (при неизменной функции почек) — 12 ч (при приеме внутрь), 14,8 ч (при внутривенном введении). TC_{max} — 1–3 ч (при приеме внутрь), к концу инфузии (при внутривенном введении). C_{max} после приема внутрь 400 мг — 4,5 мкг/мл, после внутривенного введения 400 мг — 4,2–4,6 мкг/мл, после применения в виде глазных капель — 2,7 нг/мл (AUC — 45 нг/мл в час). TC_{ss} — через 3 дня после начала лечения. Биотрансформация: в печени (55% дозы; без участия цитохрома P₄₅₀). Элиминация: почками (20% в неизменном виде), с фекалиями (25%). Фармакокинетика не зависит от пола и возраста (у детей не изучалась), не изменяется при нарушении функции почек (при КК 30 мл/мин/1,73 м²) и печени.

Показания к применению и дозирование

- Воспалительные заболевания органов малого таза — внутрь или внутривенно, 400 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью.
- Гиперчувствительность (в том числе к другим фторхинолонам и химически сходным производным хинолона), эпилепсия, тяжелая диарея, возраст до 18 лет (для системного применения), до 1 года (для местного применения в виде глазных капель).

Побочные эффекты

- 26–37% пациентов при системном применении, в том числе у 2–5% приводящие к прекращению лечения, далее — см. Приложение 6.

Передозировка

Специфического антидота не существует.

Клинически значимые взаимодействия

См. ципрофлоксацин.

Беременность

Рекомендации FDA категории C.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Рекомендуют использовать только при невозможности назначения альтернативной антибиотикотерапии.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Авелокс, таблетки по 400 мг № 5; 400 мг № 7; 400 мг № 10; 400 мг № 1; *Bayer Schering Pharma AG* — Германия;
- плевилос, таблетки по 400 мг № 5; 400 мг № 7; 400 мг № 10; 400 мг № 14; 400 мг № 20; 1,6 мг/мл — 250 мл № 1; *Plethico Pharmaceuticals Ltd* — Индия.

Оксациллин (Oxacillin)**Фармакологический/химический класс**

β -Лактамные антибактериальные средства, пенициллины/пенициллины, устойчивые к действию β -лактамаз.

Терапевтический класс

Антибактериальные средства системного действия.

Механизм действия

См. бензилпенициллин.

Фармакологические эффекты

- Антибактериальный;
- бактерицидный.

Спектр противомикробной активности

- Стафилококки, чувствительные к обычным пенициллинам, стафилококки, продуцирующие β -лактамазу; *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*.

- Менее активен в отношении других бактерий, на которые действуют пенициллины; очень низкая активность в отношении *Enterococcus faecalis* и грамотрицательных микроорганизмов.
- Не действует на метициллин-устойчивые штаммы стафилококков.

Фармакокинетика

Биодоступность — 30–35% (прием внутрь). Связь с белками плазмы 90–94%. Биотрансформация в печени — 45%, 10% дозы оксациллина обнаруживается в желчи. Элиминация почками — 55–60%, в неизменном виде. $T_{1/2}$ — 0,4–0,8 ч. Не выводится при гемодиализе.

Показания к применению и дозирование

- Инфекционные заболевания, вызванные микроорганизмами, продуцирующими пенициллиназу;
- септицемия;
- внутривенно 12 г в сутки, рекомендована монотерапия современными β -лактамными антибактериальными средствами с широким спектром активности;
- профилактика послеоперационных инфекций при кесаревом сечении — однократно 2 г внутримышечно;
- абсцесс, флегмоны (осложненные инфекции мягких тканей);
- внутримышечно по 2 г в сочетании с мезлоциллином* (4 г), 3 раза каждые 8 ч;

Противопоказания

- Гиперчувствительность, в том числе к другим β -лактамным антибиотикам.
- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью, аллергические реакции в анамнезе и/или бронхиальная астма, хроническая почечная недостаточность, энтероколит на фоне применения антибиотиков (в анамнезе).

Побочные эффекты

- В целом 20%. См. также бензилпенициллин.
- Гепатотоксичный эффект (лихорадка, тошнота, рвота, желтуха, особенно у больных СПИДом) — до 1%.
- Эксфолиативный дерматит, проявления, сходные с сывороточной болезнью (сыпь, боль в суставах, гипертермия), крапивница, зуд кожи — до 1%.
- Интерстициальный нефрит — до 1%.

Передозировка

- См. бензилпенициллин.
- Лечение симптоматическое, гемодиализ.

Клинически значимые взаимодействия

- См. бензилпенициллин.
- Несовместим с аминогликозидами, тетрациклинами.

- Препараты, оказывающие гепатотоксичное действие, — вероятность поражения печени при совместном применении возрастает.

Беременность

Рекомендации FDA категории В, проходит через плаценту в высоких концентрациях.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко в низких концентрациях.

Отличительные характеристики — см. Приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Оксациллин, капсулы 250 мг № 10; 250 мг № 20; — РФ, далее — см. Приложение ☉.

Офлоксацин (Ofloxacin)**Фармакологический/химический класс**

- Хинолоновые антибиотики/фторхинолоны;
- противомикробные средства/прочие противомикробные средства.

Терапевтический класс

- Антибактериальные средства для системного применения;
- офтальмологические средства.

Механизм действия

Противомикробное средство широкого спектра действия; внутриклеточно подавляет топоизомеразу II (ДНК-гиразу) и/или топоизомеразу IV — ферменты, необходимые для дупликации, транскрипции и репарации ДНК у бактерий, что нарушает синтез ДНК, рост, деление, вызывает выраженные морфологические изменения (в том числе клеточной стенки и мембран) и быструю гибель бактериальной клетки. Механизмы резистентности включают передачу плазмид, хромосомные мутации ДНК-гиразы (*gyrA*) и топоизомеразы IV (*parC*), выброс антибиотика.

Фармакологические эффекты

Антибактериальный (бактерицидный).

Спектр противомикробной активности

См. ципрофлоксацин.

Фармакокинетика

F — 95–100% (пища может замедлять всасывание, но не оказывает существенного влияния на биодоступность). VD — 0,9–1,8 л/кг. Распределяется в большинство жидкостей и тканей организма, высокие концентрации — в почках, желчном пузыре, печени, легких, женских половых органах, простате, фагоцитах, моче, мокроте, желчи, слюне, секрете предстательной железы. Связь с белками плазмы 20–25%. Биотрансформация в печени (3%) с образованием N-оксид-офлоксацина и диметилофлоксацина. $T_{1/2}$ — 4,7–7 ч (при нормальной функции почек), 6–8,5 ч в пожилом возрасте, 15–60 ч (при нарушении функции почек). TC_{max} — 1–2 ч (после

приема внутрь), к концу инфузии (при внутривенном введении). C_{\max} после приема внутрь 200 и 400 мг — 1,5–2,6 и 4,6–5 мкг/мл соответственно, после внутривенного введения 200 мг — 2,3–2,7 мкг/мл.

Показания к применению и дозирование

- Цервицит, уретрит (вызванный *C. trachomatis*, ассоциацией *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*) — внутривенно капельно (в течение 60 мин) или внутрь, 300 мг каждые 12 ч в течение 7 дней (независимо от ассоциации с гонореей);
- инфекции органов малого таза (в том числе тяжелые, вызванные *C. trachomatis* и/или *N. gonorrhoeae*) острые — внутривенно капельно (в течение 60 мин) или внутрь, 400 мг каждые 12 ч в течение 10–14 дней;
- гонорея неосложненная — внутривенно капельно (в течение 60 мин) или внутрь, 400 мг (основания), однократно.
- инфекции половых органов — внутривенно или внутрь, 100–200 мг 2 раза в сутки.
- сепсис — внутривенно, 200 мг 2 раза в сутки. При необходимости дозу увеличивают до 400 мг 2 раза в сутки, далее — см. Приложение ☉.
 - Хламидийный уретрит 300 мг внутривенно 2 раза в сутки в течение 7 дней (уровень доказательности IIВ).
 - Воспалительные заболевания органов малого таза: 400 мг офлоксацина внутривенно 2 раза в сутки + метронидазол 500 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней (уровень доказательности IA).

Противопоказания

- Беременность;
- кормление грудью, далее — см. Приложение ☉.

Побочные эффекты

- 7,9–39% пациентов при системном применении, 0–3,2% пациентов при местном применении;
- см. ципрофлоксацин.

Передозировка

- Симптомы:
 - головокружение;
 - спутанность сознания;
 - заторможенность;
 - дезориентация;
 - сонливость;
 - рвота.
- Специфического антидота не существует.
- Лечение:
 - промывание желудка;
 - адекватная гидратация;
 - поддерживающее и симптоматическое лечение.

Клинически значимые взаимодействия

См. ципрофлоксацин.

Беременность

Рекомендации FDA категории С. Проникает через плаценту.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко, где создается концентрация, сравнимая с таковой в плазме крови матери. Рекомендуют использовать только при невозможности назначения альтернативной антибиотикотерапии.

Отличительные характеристики — см. Приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Офлоксацин, таблетки по 200 мг № 20; 200 мг № 10; Отечественные лекарства ОАО — РФ, далее — см. Приложение ☉.

Пефлоксацин (Pefloxacin)**Фармакологический/химический класс**

Хинолоновые антибактериальные препараты/фторхинолоны.

Терапевтический класс

Антибактериальные препараты для системного применения.

Механизм действия

Противомикробное средство широкого спектра действия; внутриклеточно подавляет топоизомеразу II (ДНК-гиразу) и/или топоизомеразу IV — ферменты, необходимые для дупликации, транскрипции и репарации ДНК у бактерий, что нарушает синтез ДНК, рост, деление, вызывает выраженные морфологические изменения (в том числе клеточной стенки и мембран) и быструю гибель бактериальной клетки.

Фармакологические эффекты

Антибактериальный (бактерицидный).

Спектр противомикробной активности

См. ципрофлоксацин.

Фармакокинетика

Абсорбция — высокая (через 20 мин после однократного приема внутрь 400 мг всасывается 90%). Связь с белками плазмы 25–30%. Метаболизируется в печени путем метилирования до диметилпефлоксацина (норфлоксацина, обладающего значительной антибактериальной активностью), окисляется до N-оксида и конъюгирует с глюкуроновой кислотой с образованием пефлоксацин-глюкуронида. $T_{1/2}$ — 8–10 ч, при повторном введении — 12–13 ч. TC_{max} (4 мкг/мл) — 90–120 мин, терапевтическая концентрация удерживается в течение 12–15 ч. После многократного введения C_{max} в крови — 10 мкг/мл; концентрация в слизистой оболочке бронхов — 5 мкг/мл; соотношение между концентрацией в слизистой оболочке и крови — 100%. Элиминация — почками (60%), с фекалиями (30%) в неизменном виде, частично в виде метаболитов.

Показания к применению и дозирование

- Инфекции органов малого таза и половых органов (аднексит, сальпингит, оофорит, эндометрит, tuboовариальный абсцесс).
- Профилактика инфекций при хирургических вмешательствах, далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, возраст до 18 лет.
- Гиперчувствительность (в том числе к другим фторхинолонам и химически сходным производным хинолона).
- *С осторожностью!* Патология ЦНС, в том числе церебральный атеросклероз, психические заболевания, эпилепсия, нарушение мозгового кровообращения, диарея, нарушение функций почек, миастения.

Побочные эффекты

- 23,5% пациентов при системном применении;
- см. ципрофлоксацин.

Передозировка

- Специфического антидота не существует.
- Лечение:
 - промывание желудка;
 - адекватная гидратация;
 - поддерживающая и симптоматическая терапия.

Клинически значимые взаимодействия

См. ципрофлоксацин.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Контролируемые исследования на человеке не проводились. Применение при беременности не рекомендуют.

Кормление грудью

Рекомендуют использовать только при невозможности назначения альтернативной антибиотикотерапии.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Абактал, таблетки по 400 мг № 10; — РФ;
- пефлоксацин, таблетки по 200 мг № 20; 400 мг № 10; 400 мг № 2; 400 мг № 20; — РФ, далее — см. Приложение ☉.

Спирамицин (*Spiramycin*)**Фармакологический/химический класс**

Макролиды, линкозамиды и стрептограмин/противомикробные средства/антибиотики.

Терапевтический класс

Антибактериальные средства для системного применения; средства для лечения акне.

Механизм действия

Обратимое связывание с 50S-субъединицей рибосомы бактериальных клеток: угнетение транслокации — перемещения растущей полипептидной цепи из аминоконильного участка в пептидилный участок; возникновение конформационных изменений 50S-субъединицы — преждевременное окончание синтеза белка (косвенное нарушение транслокации и образования пептидной связи). Агонист мотилиновых рецепторов ЖКТ (в меньшей степени, чем эритромицин).

Фармакологические эффекты

- Бактериостатический;
- бактерицидный.

Спектр противомикробной активности

- Грамположительные микроорганизмы — *Streptococcus pyogenes*, *S. viridans*, *Corynebacterium diphtheriae*, чувствительные к метициллину *Staphylococcus aureus*.
- Грамотрицательные бактерии — *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis* и *Campylobacter spp.*
- *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Clostridium spp.*, *Toxoplasma gondii*, *Legionella pneumophila*, спирохеты.
- Слабочувствительны — *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae* (50% штаммов).
- Устойчивы — *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.*, *Bacteroides fragilis* и большинство грамотрицательных бактерий, многие штаммы *S. pneumoniae* и энтерококков. Зарегистрирована перекрестная устойчивость между спирамицином и эритромицином.

Фармакокинетика

F — 33–39% (10–69%). Связь с белками плазмы — 10–25%. VD — 5,47–9,43 л/кг, распределение в тканях (в том числе внутри клеток) хорошее, не проникает через ГЭБ. Биотрансформация в печени до активных метаболитов. $T_{1/2}$ — 4,5–13,5 ч (внутривенно), 5,5–8 ч (внутрь). Элиминация с фекалиями >80%, почками — 4–14%.

Показания к применению и дозирование

- Бактериальные инфекции, вызванные чувствительной микрофлорой;
- уретриты различной этиологии; заболевания, передаваемые половым путем, в том числе сифилис, гонорея и их сочетание;
- экстрагенитальная хламидийная инфекция;
- токсоплазмоз.

При беременности — 2–3 г в сутки, курс — до 1 мес. Нет достоверных данных, будет ли лечение беременных при сероконверсии желательным или нет, рандомизированных исследований не обнаружено, схема лечения не отработана.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, кормление грудью.
- *С осторожностью!* Обструкция желчных протоков или печеночная недостаточность.

Побочные эффекты

10,7–11,8%, далее — см. Приложение ☉.

Передозировка

- Нарушение функции печени, острая печеночная недостаточность, потеря слуха.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- см. эритромицин.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Проникает через плаценту и достигает концентрации в плаценте, в 5 раз превышающей плазменную. Применяют во время беременности с целью снижения риска трансмиссии токсоплазм плоду. Сообщается о снижении риска заражения плода с 25 до 8% в I триместре, с 54 до 19% во II триместре и с 65 до 44% в III триместре. Концентрация спирамицина в крови плода составляет 50% материнской. Нетератогенен и безопасен для беременных, плода и новорожденного.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Не применять!

Отличительные характеристики — см. Приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Ровамицин, таблетки по 1,5 млн МЕ № 16; 3 млн МЕ № 10; 1,5 млн МЕ № 8; *Famar S.A.* — Франция, далее — см. Приложение ☉.

Цефазолин (Cefazolin)**Фармакологический/химический класс**

β -Лактамные антибактериальные средства, другие/цефалоспорины первого поколения.

Терапевтический класс

Антибактериальные средства для системного применения.

Механизм действия

Образование ацильной связи с активным центром транспептидазы бактерий (разрыв связи —CO—N— в β -лактамном кольце): необратимое ингибирование пенициллинсвязывающих белков бактерий, в том числе транспептидаз, участвующих в последней (3) стадии формирования клеточной стенки. Активация (относительная) эндогенных пептидогидролаз (аутолизин) бактерий.

Фармакологические эффекты

Антибактериальный (бактерицидный).

Фармакокинетика

Хорошо распределяется в большинстве тканей, кроме ЦНС. Связь с белками плазмы — 85%. Биотрансформация в печени отсутствует. $T_{1/2}$ — 1,4–2 ч, при почечной недостаточности — 40–70 ч.

Показания к применению и дозирование

- Инфекции органов малого таза;
- инфекции мочевыводящих путей;
- перитонит, далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в том числе к другим β -лактамным антибиотикам), грудной возраст (до 1 мес).
- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью, почечная недостаточность, заболевания кишечника (в том числе колит в анамнезе), детский возраст до 1 года, порфирия.

Побочные эффекты

- 2,1%, далее — см. Приложение ☉.

Передозировка — см. Приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Проникает через плаценту. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко, обычно в низких концентрациях. Осложнения не зарегистрированы.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Парентеральное введение**

- Цефазолин, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1000 мг № 5; 1000 мг № 50; 500 мг № 1; 500 мг № 5; 500 мг № 50; 1000 мг № 1; Биотэк МФПДК ЗАО — РФ, далее — см. Приложение ☉.

Цефепим (Cefepime)**Фармакологический/химический класс**

β -Лактамные антибактериальные средства, цефалоспорины четвертого поколения.

Терапевтический класс

Антибактериальные средства для системного применения.

Механизм действия

Образование ацильной связи с активным центром транспептидазы бактерий (разрыв связи —CO—N— в β -лактамном кольце): необратимое ингибирование пенициллинсвязывающих белков бактерий, в том числе

транспептидаз, участвующих в последней (3) стадии формирования клеточной стенки.

Фармакологические эффекты

Антибактериальный (бактерицидный).

Фармакокинетика

Хорошо проникает в ЦНС. Связь с белками плазмы — 20%. Биотрансформация в печени — 15%. $T_{1/2}$ — 2 ч, при ХПН 14 ч. Cl — 1,8 (1,7–2,5) мл/мин на 1 кг, снижение при ХПН. Элиминация почками в неизменном виде — 80–85% за 12 ч. Удаляется при гемодиализе, слабо при перитонеальном диализе.

Показания к применению и дозирование

- Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами;
- инфекции мочеполовых путей.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в том числе к другим цефалоспорином, пенициллинам и карбапенемам).
- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью, детский возраст (до 12 лет эффективность и безопасность не установлены), заболевания ЖКТ (в том числе в анамнезе): язвенный колит, антибиотико-ассоциированный колит, тяжелая ХПН.

Побочные эффекты

- 8,8–9%, далее — см. Приложение 6.

Передозировка

- Синдром нейрорефлекторной возбудимости, судороги, тошнота, рвота, диарея.
- Лечение симптоматическое — противосудорожная терапия.

Клинически значимые взаимодействия

- Диуретики, аминогликозиды, полимиксины — потенцирование нефротоксического эффекта цефепима.
- Ингибиторы агрегации тромбоцитов — риск желудочно-кишечного кровотечения, как результат вызываемой цефалоспорином гипотромбинемии.
- Метронидазол (раствор), гепарин — фармацевтическая несовместимость.
- Пробенецид[®] — снижение канальцевой секреции цефалоспоринов, увеличение их концентрации и длительности циркуляции, риска токсического действия, используют, когда необходимо длительное поддержание высоких концентраций.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Проникает через плаценту. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проведены.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко, обычно в низких концентрациях. Осложнения не зарегистрированы.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Парентеральное введение**

- Максипим, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1000 мг № 1; 500 мг № 1; *Bristol-Myers Squibb* — Италия;
- цефепим, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1000 мг № 1; 1000 мг № 10; 1000 мг № 14; 1000 мг № 24; 1000 мг № 50; 500 мг № 1; 500 мг № 10; 500 мг № 14; 500 мг № 24; 500 мг № 50; Биотэк МФПДК ЗАО — РФ, далее — см. Приложение ☉.

Цефиксим (Cefixime)**Фармакологический/химический класс**

Цефалоспорины третьего поколения.

Терапевтический класс

Антибактериальные средства для системного применения.

Механизм действия

Ингибирует синтез пептидогликана — основного структурного компонента клеточной стенки бактерий. Устойчив к действию бета-лактамаз. Активен по отношению ко многим грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам. Цефиксим проявляет более высокую активность, чем аминопенициллины и цефалоспорины предыдущих поколений, по отношению к грамотрицательным бактериям, продуцирующим бета-лактамазы. Важно подчеркнуть, что цефиксим проявляет отчетливую активность в отношении штаммов *Enterobacteriaceae*, в частности *E. coli*.

Фармакологические эффекты

Антибактериальный (бактерицидный).

Фармакокинетика

После приема внутрь абсорбируется 40–50% цефиксима (независимо от приема пищи). C_{\max} в сыворотке достигается через 2–6 ч. Связывание с белками сыворотки составляет около 65%. Около 50% выводится в неизменном виде с мочой в течение 24 ч.

Показания к применению и дозирование:

- Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами;
- инфекции мочеполовых путей (в том числе пиелонефрит беременных). Прием: капсулы по 400 мг 1 раз в сутки (6–12 дневный курс).

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в том числе к другим цефалоспорином, пенициллинам и карбапенемам).

Побочные эффекты

- Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль, головокружение.
- Со стороны системы кроветворения: эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, гемолитическая анемия.
- Со стороны органов ЖКТ: стоматит, диарея, тошнота, рвота, боль в животе, псевдомембранозный колит, транзиторное повышение активности трансаминаз печени и ЩФ.
- Со стороны мочеполовой системы: повышение азота мочевины или содержания креатинина в сыворотке крови, описаны случаи интерстициального нефрита.
- Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, многоформная эритема.
- Прочие: микоз гениталий, вагинит, кандидоз.

Передозировка

- Усиление побочных реакций.
- Лечение симптоматическое — назначение антигистаминных препаратов и глюкокортикоидов, оксигенотерапия.

Клинически значимые взаимодействия

- Карбамазепин — увеличивается концентрация карбамазепина в плазме крови.

Беременность

Рекомендации FDA категории В.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь:**

- Супракс, капсулы по 400 мг, Геден Рихтер ОАО — Венгрия.

Цефоперазон + сульбактам (*Cefoperazone + Sulbactam*)**Фармакологический/химический класс**

β -Лактамные антибактериальные средства, другие/цефалоспорины третьего поколения.

Терапевтический класс

Антибактериальные средства для системного применения.

Состав

Цефоперазон — 250–1000 мг; сульбактам — 250–1000 мг.

Механизм действия

Образование ацильной связи с активным центром транспептидазы бактерий (разрыв связи —CO—N— в β -лактамном кольце): необратимое ингибирование пенициллинсвязывающих белков бактерий, в том числе транспептидаз, участвующих в последней (3) стадии формирования клеточной стенки.

Фармакологические эффекты

Антибактериальный (бактерицидный).

Фармакокинетика

Цефоперазон. Хорошо проникает в желчь. Плохо проникает через ГЭБ, не создает терапевтических концентраций в СМЖ. Связь с белками плазмы — 82–93%. Биотрансформации в печени нет. $T_{1/2}$ (взрослые) — 1,6–2,4 ч, при печеночной недостаточности — 3–7 ч. У новорожденных с небольшой массой тела — 6–10 ч, к 1 мес жизни — 4–6 ч, 2–11 лет — 2,2 ч. Элиминация почками в неизменном виде — 20–30% за 12 ч (при холестазах и тяжелой печеночной недостаточности — до 90%), с фекалиями — 75%.

Сульбактам. Связь с белками плазмы — 38%. Распределение происходит в большинстве тканей и жидкостей организма. Биотрансформация в печени: менее 25%. $T_{1/2}$ ~1 ч, при нарушении функции почек — 9 ч.

Показания к применению и дозирование

- Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами;
- инфекции мочевыводящих путей, осложненные;
- внутрибрюшинные инфекции (перитонит);
- сепсис;
- профилактика и лечение инфекционных осложнений.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в том числе к другим цефалоспорином, пенициллинам и карбапенемам).
- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью, почечно-печеночная недостаточность, колит в анамнезе.

Побочные эффекты

- 7,5%, далее — см. Приложение ☉.

Передозировка

- Синдром нейрорефлекторной возбудимости, судороги, тошнота, рвота, диарея.
- Лечение симптоматическое, противосудорожная терапия.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉

Беременность

Цефоперазон. Рекомендации FDA категории В. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проведены.

Сульбактам. Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились.

Кормление грудью

Цефоперазон и сульбактам проникают в грудное молоко, обычно в низких концентрациях. Осложнения не зарегистрированы.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Парентеральное введение**

- Сульперацеф, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1000 мг+1000 мг № 1; 1000 мг+1000 мг № 5; 1000 мг+1000 мг № 50; 250 мг+250 мг № 1; 250 мг+250 мг № 5; 250 мг+250 мг № 50; 500 мг+500 мг № 1; 500 мг+500 мг № 5; 500 мг+500 мг № 50; 1000 мг+1000 мг — 2,18 г № 1; АБОЛмед ПФК ООО — РФ, далее — см. Приложение ☉.

Цефотаксим (Cefotaxime)**Фармакологический/химический класс**

β -Лактамные антибактериальные средства, другие/цефалоспорины третьего поколения.

Терапевтический класс

Антибактериальные средства для системного применения.

Механизм действия

Образование ацильной связи с активным центром транспептидазы бактерий (разрыв связи —CO—N— в β -лактамном кольце): необратимое ингибирование пенициллинсвязывающих белков бактерий, в том числе транспептидаз, участвующих в последней (3) стадии формирования клеточной стенки.

Фармакологические эффекты

Антибактериальный (бактерицидный).

Фармакокинетика

Связь с белками плазмы — 30–50%. Биотрансформация в печени и почках: 30–50% до активного (дезацетилцефотаксим) и неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ — 1 ч, активного метаболита — $2,2 \pm 0,3$ ч, при почечной недостаточности — 2,6–3,0 ч. Cl — $3,7 \pm 0,6$ мл/мин на 1 кг, снижение при ХПН, циррозе печени, у женщин. Элиминация почками в неизменном виде — 50–60% за 6 ч, в виде активного метаболита — 15–20%. Умеренно удаляется при гемодиализе.

Показания к применению и дозирование

- Инфекции органов малого таза;
- сепсис, далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в том числе к пенициллинам, другим цефалоспорином, карбапенемам).
- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью (в незначительных концентрациях выделяется с молоком), период новорожденности; ХПН, неспецифический язвенный колит.

Побочные эффекты

- 4–16%, далее — см. Приложение ☉.

Передозировка

- Синдром нейрорефлекторной возбудимости, судороги, тошнота, рвота, диарея;
- лечение симптоматическое — противосудорожная терапия.

Клинически значимые взаимодействия

- Аминогликозиды, флуконазол, лабеталол, ванкомицин, пентамидин, кальцийсодержащие растворы — фармацевтическая несовместимость; не смешивать в одном растворе, вводить в разные участки тела.
- Диуретики, аминогликозиды — потенцирование нефротоксичного эффекта цефотаксина.
- Средства, оказывающие нефротоксичное действие (петлевые диуретики, аминогликозиды) — риск токсичного действия на почки: контроль почечной функции.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проведены. Проникает через плаценту.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко, обычно в низких концентрациях. Осложнения не зарегистрированы.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Парентеральное введение**

- Клафоран, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1000 мг № 1; *Patheon Inc* — Великобритания, далее — см. Приложение ☉.

Цефтазидим (Ceftazidime)**Фармакологический/химический класс**

β -Лактамные антибактериальные средства, другие/цефалоспорины третьего поколения.

Терапевтический класс

Антибактериальные средства для системного применения.

Механизм действия

Образование ацильной связи с активным центром транспептидазы бактерий (разрыв связи —CO—N— в β -лактамном кольце) — необратимое ингибирование пенициллинсвязывающих белков бактерий, в том числе транспептидаз, участвующих в последней (3) стадии формирования клеточной стенки. Активация (относительная) эндогенных пептидогидролаз (аутолизин) бактерий.

Фармакологические эффекты

Антибактериальный (бактерицидный).

Фармакокинетика

F (внутримышечно) — 91%. Связь с белками плазмы — 15–20%. Не метаболизируется. $T_{1/2}$ — 1,4–2 ч, при почечной недостаточности — 13 ч.

С1 — $1,05 \times \text{СКФ} \times 0,12$ мл/мин/кг. Элиминация почками в неизменном виде — 80–90% за 24 ч.

Показания к применению и дозирование

- Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами;
- инфекции органов малого таза, особенно при гиперчувствительности к антибиотикам пенициллинового ряда;
- сепсис;
- инфекции мочевыводящих путей — 0,25 г 2 раза в сутки.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в том числе к другим цефалоспорином, пенициллинам и карбапенемам).
- *С осторожностью!* Почечная недостаточность, беременность (I триместр), период новорожденности, колит в анамнезе, пациенты с синдромом мальабсорбции (повышен риск снижения протромбиновой активности, особенно у больных с выраженной почечной и/или печеночной недостаточностью).

Побочные эффекты

- 12,2%, далее — см. Приложение ☉.

Передозировка

- Синдром нейрорефлекторной возбудимости, судороги, тошнота, рвота, диарея.
- Лечение симптоматическое — противосудорожная терапия.

Клинически значимые взаимодействия

- Аминогликозиды, флуконазол, лабеталол, ванкомицин, пентамидин, кальцийсодержащие растворы — фармацевтическая несовместимость. Не смешивать в одном растворе, вводить в разные участки тела.
- Диуретики, аминогликозиды — потенцирование нефротоксичного эффекта цефтазидима.
- Средства, оказывающие нефротоксичное действие (петлевые диуретики, аминогликозиды) — риск токсичного действия на почки: контроль почечной функции.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Проникает через плаценту. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проведены.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко, обычно в низких концентрациях. Осложнения не зарегистрированы.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Фортум, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 2 г № 1; 250 мг № 1; 500 мг № 1; 1000 мг № 1; *GlaxoSmithKline* — Италия, далее — см. Приложение ☉.

Цефтриаксон (*Ceftriaxone*)

Фармакологический/химический класс

β -Лактамные антибактериальные средства, другие/цефалоспорины третьего поколения.

Терапевтический класс

Антибактериальные средства для системного применения.

Механизм действия

Образование ацильной связи с активным центром транспептидазы бактерий (разрыв связи —CO—N— в β -лактамном кольце): необратимое ингибирование пенициллинсвязывающих белков бактерий, в том числе транспептидаз, участвующих в последней (3) стадии формирования клеточной стенки.

Фармакологические эффекты

Антибактериальный (бактерицидный).

Фармакокинетика

Хорошо проникает в ЦНС, желчь. Связь с белками плазмы — 86–95%. Биотрансформация в печени до неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ — 4,6–8,7 ч, при ХПН — 12–24 ч. Cl — $0,24 \pm 0,06$ мл/мин/кг, снижение при ХПН, у новорожденных и пожилых, увеличение при циррозе печени, муковисцидозе. Элиминация почками в неизмененном виде — 33–67%, с фекалиями в неизмененном виде и виде метаболитов.

Показания к применению и дозирование

- Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами;
- профилактика послеоперационной инфекции, далее — см. Приложение ☉.
- гонококковый цистоуретрит 250 мг в/м однократно (*уровень доказательности IA*).
- воспалительные заболевания органов малого таза 250 мг в сутки однократно + доксициклин 100 мг 2 раза в сутки + метронидазол 500 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней (*уровень доказательности IB*).

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в том числе к другим цефалоспорином, пенициллинам и карбапенемам).
- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью, гипербилирубинемия у новорожденных, недоношенные, почечная и/или печеночная недостаточность, неспецифический язвенный колит, энтерит или колит, связанный с применением антибактериальных средств.

Побочные эффекты

- Глухота, далее — см. Приложение ☉.

Передозировка

- Синдром нейрорефлекторной возбудимости, судороги, тошнота, рвота, диарея.
- Лечение симптоматическое — противосудорожная терапия.

Клинически значимые взаимодействия

- Аминогликозиды, флуконазол, лабеталол, ванкомицин, пентамидин, кальцийсодержащие растворы — фармацевтическая несовместимость. Не смешивать в одном растворе, вводить в разные участки тела.
- Диуретики, аминогликозиды — потенцирование нефротоксичного эффекта цефтриаксона.
- Средства, оказывающие нефротоксичное действие (петлевые диуретики, аминогликозиды) — риск токсичного действия на почки: контроль почечной функции.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Проникает через плаценту. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко, обычно в низких концентрациях. Осложнения не зарегистрированы.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Парентеральное введение**

- Цефтриаксон, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1000 мг № 10; 1000 мг № 25; 1000 мг № 50; 500 мг № 1; 500 мг № 10; 500 мг № 25; 500 мг № 50; 1000 мг № 1; Биотэк МФПДК ЗАО — РФ;
- роцефин, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 250 мг № 1; 500 мг № 1; 1000 мг № 1; *F. Hoffmann-La Roche Ltd* — Швейцария, далее — см. Приложение ☉.

Цефуроксим (Cefuroxime)**Фармакологический/химический класс**

β-Лактамные антибактериальные средства, другие/цефалоспорины второго поколения.

Терапевтический класс

Антибактериальные средства для системного применения.

Механизм действия

Образование ацильной связи с активным центром транспептидазы бактерий (разрыв связи —CO—N— в β-лактамом кольце) — необратимое ингибирование пенициллинсвязывающих белков бактерий, в том числе транспептидаз, участвующих в последней (3) стадии формирования клеточной стенки.

Фармакологические эффекты

Антибактериальный (бактерицидный).

Фармакокинетика

F — 52–68% (таблетки), увеличение с приемом пищи. Связь с белками плазмы — 30–50%. Биотрансформация в печени отсутствует. $T_{1/2}$ — 1,2–

1,9 ч, при почечной недостаточности — 3–17 ч. Cl — $0,94 \times \text{СКФ} + 0,28$ мл/мин/кг. Элиминация почками в неизменном виде. Умеренно выводится при гемодиализе.

Показания к применению

- Заболевания органов малого таза (эндометрит, аднексит, цервицит);
- гонорея;
- бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами;
- профилактика инфекционных осложнений при операциях;
- заболевания мочевыводящих путей.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в том числе к другим цефалоспорином, пеницилинам и карбапенемам).
- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью, период новорожденности, недоношенность, ХПН, кровотечения и заболевания ЖКТ (в том числе в анамнезе, неспецифический язвенный колит), ослабленные и истощенные пациенты.

Побочные эффекты

- 7,9–15,6%, далее — см. Приложение 6.

Передозировка

- Синдром нейрорефлекторной возбудимости, судороги, тошнота, рвота, диарея.
- Лечение симптоматическое — противосудорожная терапия, гемодиализ.

Клинически значимые взаимодействия

- Аминогликозиды — фармацевтическая несовместимость. Не смешивать в одном растворе, вводить в разные участки тела.
- Диуретики, аминогликозиды — потенцирование нефротоксичного эффекта цефуроксима.
- Ингибиторы агрегации тромбоцитов — риск желудочно-кишечного кровотечения.
- Пробенецид* — снижение канальцевой секреции цефалоспоринов, увеличение их концентрации и длительности циркуляции, риска токсичного действия, используют, когда необходимо длительное поддержание высоких концентраций.
- Средства, оказывающие нефротоксичное действие (петлевые диуретики, аминогликозиды) — риск токсичного действия на почки: контроль почечной функции.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Проникает через плаценту. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко, обычно в низких концентрациях. Осложнения не зарегистрированы.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Цефуроксим, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг № 10; 250 мг № 50; 750 мг № 1; 750 мг № 10; 750 мг № 50; 250 мг № 1; Отечественные лекарства ОАО — РФ, далее — см. Приложение ☉.

Ципрофлоксацин (*Ciprofloxacin*)**Фармакологический/химический класс**

Хинолоновые антибиотики/фторхинолоны.

Терапевтический класс

Антибактериальные средства для системного применения.

Механизм действия

Противомикробное средство широкого спектра действия; подавляет топоизомеразу II (ДНК-гиразу) и/или топоизомеразу IV — ферменты, необходимые для дупликации, транскрипции и репарации ДНК у бактерий, что нарушает синтез ДНК, рост, деление, вызывает выраженные морфологические изменения (в том числе клеточной стенки и мембран) и быструю гибель бактериальной клетки. Резистентность развивается крайне медленно.

Фармакологические эффекты

Антибактериальный (бактерицидный).

Фармакокинетика

Быстро и достаточно полно всасывается из ЖКТ (преимущественно в двенадцатиперстной и тощей кишке). F — 70–80% (замедляется в присутствии пищи, что, однако, не оказывает значительного влияния на C_{\max} и F). Концентрация ципрофлоксацина в нейтрофилах крови в 2–7 раз выше, чем в сыворотке крови. Связь с белками плазмы — 20–40%. Биотрансформация в печени (15–30%) с образованием малоактивных метаболитов (диэтилципрофлоксацин, сульфоципрофлоксацин, оксоципрофлоксацин, формилципрофлоксацин). TC_{\max} — 1–2 ч (при приеме внутрь), в конце инфузии (при внутривенном введении). Элиминация: почками (путем канальцевой фильтрации и канальцевой секреции, 40–50 и 50–70% в течение 24 ч при приеме внутрь и внутривенном введении соответственно в неизмененном виде), желчью (20–35 и 15% при приеме внутрь и внутривенном введении соответственно), небольшое количество — грудным молоком. Больным с тяжелой почечной недостаточностью необходимо назначать 1/2 суточной дозы. При гемо- и перитонеальном диализе удаляется 10% введенной дозы.

Показания к применению и дозирование

- Инфекции органов малого таза и половых органов (аднексит, сальпингит, оофорит, эндометрит, тубоовариальный абсцесс, пельвиоперитонит, хламидийная инфекция);

- гонорея (эндоцервикальная и уретральная);
- инфекции мочевыводящей системы (осложненные и неосложненные, в том числе цистит, вызванные чувствительными микроорганизмами);
- сепсис (вызванный *E. coli* или *S. typhi*, при парентеральном применении), далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- Беременность;
- кормление грудью;
- одновременный прием с тизанидином (риск выраженного снижения АД, сонливости).

С осторожностью! Болезни ЦНС, в том числе церебральный атеросклероз, психические заболевания, эпилепсия, нарушение мозгового кровообращения и другие состояния, предрасполагающие к судорогам.

Побочные эффекты

12,9–15% пациентов при системном применении, далее — см. Приложение ☉.

Передозировка

Специфического антидота не существует. Лечение поддерживающее и симптоматическое (промывание желудка, адекватная гидратация). Ципрофлоксацин недостаточно эффективно удаляется при гемо- и перитонеальном диализе.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA категории С. Контролируемые исследования на человеке не проводились. Проникает через плаценту.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Рекомендуют использовать только при невозможности назначения альтернативной антибиотикотерапии.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Ципрофлоксацин, таблетки по 250 мг № 20; 250 мг № 6; — РФ;
- ципробай, таблетки по 500 мг № 10; 250 мг № 10; *Bayer Schering Pharma AG* — Германия, далее — см. Приложение ☉.

Эритромицин (*Erythromycinum*)

Фармакологический/химический класс

Макролиды и азалиды

Терапевтический класс

Антибактериальные средства для системного применения.

Механизм действия

Противомикробное средство широкого спектра действия; обратимо связываясь с 50S-субъединицей рибосом в ее донорской части, блокирует

синтез белков чувствительных микробных клеток, так как нарушает процесс транслокации и образование пептидных связей между молекулами аминокислот.

Фармакологические эффекты

Антибактериальный (бактерицидный).

Фармакокинетика

Хорошо всасывается из ЖКТ, желудочное содержимое и кислая среда замедляют процесс абсорбции, C_{\max} составляет 0,8–4 мкг/мл и достигается через 2–3 ч после энтерального и спустя 20 мин после в/в введения. Связь с белками плазмы вариабельна. Хорошо проникает в полости организма (в плевральной, перитонеальной и синовиальной жидкостях концентрация составляет 15–30% таковой в крови), а в мышечной ткани, предстательной железе и семенной жидкости обнаруживается в концентрациях, равных плазменной. Диффундирует плохо в кровоснабжаемые органы и ткани (концентрация в среднем ухе составляет 50% обнаруживаемой в крови). Через неповрежденный ГЭБ практически не проникает; проходит через плацентарный барьер и секретируется в грудное молоко. $T_{1/2}$ составляет 1–1,2 ч. Подвергается биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов. Экскретируется в основном с желчью, причем 20–30% в активной форме и 2–8% с мочой. При в/в введении с мочой выводится до 12–15%.

Спектр противомикробной активности

Останавливает рост и развитие (вызывает бактериостаз) ряда грамположительных — *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитический стрептококк группы А), альфа-гемолитический стрептококк (группы *Viridans*), *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium minutissimum*, грамотрицательных бактерий — *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis* и некоторых других микроорганизмов — *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Entamoeba histolytica*, *Treponema pallidum*, *Listeria monocytogenes*.

Показания к применению и дозирование

Лечение урогенитальной хламидийной инфекции вне беременности:

- эритромицин 500 мг перорально 4 раза в сутки в течение 7 дней;
- эритромицин 250 мг перорально 4 раза в сутки в течение 14 дней (уровень доказательности В2).

Лечение урогенитальной хламидийной инфекции во время беременности и лактации:

- эритромицин 500 мг перорально 4 раза в сутки в течение 7 дней;
- эритромицин 250 мг перорально 4 раза в сутки в течение 14 дней (уровень доказательности IB).

Противопоказания

I триместр беременности, кормление грудью, гиперчувствительность, заболевания печени.

Побочные эффекты

Диспептические расстройства (тошнота, рвота, боли в животе и др.), нарушение функций печени, генерализованные судороги, галлюцинации, нарушения сознания, головокружение, обратимое снижение слуха, желудочная тахикардия, удлинение интервала QT.

Взаимодействие

Потенцирует эффекты и токсичность антигистаминных препаратов, алкалоидов спорыньи, теофиллина и бензодиазепинов, дигоксина, антикоагулянтов непрямого действия, карбамазепина, циклоспорина, гексобарбитала, фенитоина, алфентанила, дизопирамида, ловастатина и бромкриптина.

Передозировка

- Симптомы: нарушение функций печени, вплоть до острой печеночной недостаточности, и потеря слуха.
- Лечение: промывание желудка, форсированный диурез, гемо- и перитонеальный диализ. Проводится постоянный мониторинг жизненно важных функций (ЭКГ, электролитный состав крови).

Способ применения и дозы

Внутрь, за 1,5–2 ч до еды; 250–500 мг 4 раза в сутки; высшая разовая доза 500 мг, суточная — 2 г.

В/в вводят из расчета 15–20 мг/кг в сутки в виде постоянной или прерывистой инфузии. В тяжелых случаях возможно использование высшей дозы препарата — 4 г в сутки.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Данных об увеличении числа врожденных аномалий нет. Проходит через плаценту в низких концентрациях. Во время беременности противопоказан эритромицин эстолат.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко в низких концентрациях.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Эритроцин, Эрмицин, Эриин, Эритран, Эритроцин, Этромицин, Лубомиин, Пантомицинп, Тортроцин, Эрацин, Илозон, Эрик, Меромицин, Мономицин, Эригексал, Эритромен, Эритропед.

Для приема внутрь

- Таблетки по 0,1 и 0,25 г; таблетки по 0,1 и 0,25 г с кишечнорастворимым покрытием.

Для наружного применения

- Мазь 1%.

4.1.1. Противогрибковые препараты

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
Противогрибковые ЛС					
Итраконазол	1	Да	Нет данных	С	Нет
Кетоконазол	2	Да, интравагинально (II, III триместр)	Нет данных	С	Нет
Клотримазол	3	Да, интравагинально (II, III триместр)	Да	Нет данных	Нет данных
Сертаконазол	4	Нет данных	Нет данных	С	Нет данных
Флуконазол	5	Нет данных	Нет данных	С	Нет

Итраконазол (*Itraconazole*)

Фармакологический/химический класс

Противогрибковые средства для системного применения/производные триазола.

Терапевтический класс

Противогрибковые средства для системного применения.

Механизм действия

Ингибирует стерол-14-деметилазу (изофермент цитохрома P₄₅₀) грибковых клеток: нарушает синтез эргостерина, участвующего в построении мембран грибов; приводит к нарушению углеводородных цепей фосфолипидов, необходимых для нормального функционирования мембранных белков.

Фармакологические эффекты

- Противогрибковый;
- фунгистатический;
- фунгицидный;
- противопротозойный (предположительно).

Спектр противомикробной активности

- Активен в отношении дерматофитов (*Microsporium spp.*, *Trichophyton spp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Malassezia furfur*), дрожжевых грибов *Candida spp.* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*), плесневых грибов (*Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatidis*, *Coccidioides immitis*).
- Вероятная активность в отношении *Leishmania major*.

- Неэффективен в отношении *Mucor mucedo*, *Rhizopus spp.*, *Candida krusei*, *Aspergillus spp.*, бактерий, риккетсий и вирусов.

Фармакокинетика

F (капсулы) — 90–100% (при приеме с пищей), 40–55% (натощак); F (раствор) — 55% (при приеме с пищей) и 90–100% (натощак). Связь с белками плазмы — 99,8%. Биотрансформация происходит в печени (CYP3A) с образованием активного (гидроксиитраконазол) и неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ при однократном приеме капсул — 21 ч, при достижении равновесия — 64 ч, при приеме раствора — 37–39 ч. Элиминация с фекалиями. Не удаляется при гемодиализе.

Показания к применению и дозирование

- Вульвовагинальный кандидоз — по 200 мг 2 раза в сутки в течение одного дня или по 200 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней, далее — см. Приложение ☉.
 - Острый кандидозный вульвовагинит 200 мг 2 раза в течение 1 сут.
 - Поддерживающая терапия при рецидивирующем кандидозном вульвовагините — 200–400 мг 1 раз в месяц (уровень доказательности IA). Рецидивы на фоне лечения возникают у 35%.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, гиперчувствительность, сердечная недостаточность, дисфункция желудочков.
- *С осторожностью!* Алкоголизм, нарушение функции печени, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, нарушения электролитного баланса, заболевания клапанов сердца, одновременный прием лекарственных средств, влияющих на сердечный ритм, цирроз печени, хроническая почечная недостаточность.

Побочные эффекты — см. Приложение ☉

Передозировка

- Сердечно-легочная недостаточность.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA категории C. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Не применять или прекратить кормление грудью!

Отличительные характеристики

Прием итраконазола внутрь в течение 4 нед сопоставим с приемом тербинафина в течение 2 нед, флуконазола и кетоконазола в течение 4 нед. При приеме внутрь на протяжении 2 нед итраконазол уступает тербинафину (2 нед) по эффективности лечения грибкового поражения кожи стоп (микологическое излечение).

Самое гепатотоксичное противогрибковое средство.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Орунгал, капсулы 100 мг № 6; 100 мг № 14; 100 мг № 15; 100 мг № 28; 100 мг № 42; 100 мг № 84; 10 мг/мл — 150 мл № 1; *Janssen Pharmaceutica N.V.* — Италия, далее — см. Приложение ☉.

Производные имидазола являются препаратами выбора для лечения кандидозного вульвовагинита у беременных — уровень доказательности A (Young G., Jewell D. Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 1996. — Issue 1. Art. No.: CD000225. DOI: 10.1002/14651858.CD000225). Как правило, в случае кандидозного вульвовагинита назначают 5-дневные курсы лечения, однако у беременных обоснованным считается проведение более длительного 7-дневного курса (уровень доказательности A).

Кетоконазол (Ketoconazole)**Фармакологический/химический класс**

- Противогрибковые средства для системного применения/производные имидазола;
- противогрибковые средства для местного применения/производные имидазола и триазола;
- противомикробные средства и антисептики, исключая комбинации с глюкокортикостероидами/производные имидазола.

Терапевтический класс

- Противогрибковые средства для системного применения;
- противомикробные средства и антисептики для применения в гинекологии;
- противогрибковые средства для применения в дерматологии.

Механизм действия

Ингибирует стерол-14-деметилазу (изофермент цитохрома P450) грибковых клеток: нарушает синтез эргостерина, участвующего в построении мембран грибов; приводит к нарушению углеводородных цепей фосфолипидов, необходимых для нормального функционирования мембранных белков, в том числе АТФаз и ферментов дыхательной цепи. Ингибирует трансформацию бластофоров в инвазивный мицелий у *C. albicans*.

Фармакологические эффекты

- Противогрибковый;
- фунгистатический;
- фунгицидный;
- слабое неконкурентное ингибирование системы цитохрома P450 печени (СУР3А4)В;
- противопротозойный (предположительно);
- противоопухолевый;

- антиандрогенный: обратимое снижение уровня глюкокортикостероидов и тестостерона в крови (в дозе 800 мг/сут), полное подавление секреции тестостерона (в дозе 1,6 г/сут), снижение либидо, импотенция.

Спектр противомикробной активности

- Активен в отношении дерматофитов (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Malassezia furfur*), дрожжевых грибов *Candida spp.* (включая *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*), плесневых грибов (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatidis*, *Coccidioides immitis*).
- Вероятная активность в отношении *Leishmania major*.
- Умеренная устойчивость *Aspergillus spp.*, *Sporothrix schenckii*.
- Неэффективен в отношении *Mucor mucedo*, *Rhizopus spp.*, *Candida kru-sei*, бактерий, риккетсий и вирусов.

Фармакокинетика

При пероральном применении F — 75%. Связь с белками плазмы — 99%. Биотрансформация в печени (CYP3A, ингибирование CYP3A4). T_{1/2} — 8 ч. Элиминация почками — 13% и с фекалиями — 57%. При интравагинальном применении системная абсорбция незначительная.

Показания к применению

- Микозы половых органов, ЖКТ, глаз, далее — см. Приложение ☉.
– Поддерживающая терапия при кандидозном вульвагините 1 раз в сутки (уровень доказательности IA). Рецидивы возникают у 5%. При длительном лечении необходимо оценивать функцию печени, вследствие гепатотоксичности возможны нарушения 1:12000 при пероральном применении.

Противопоказания

При пероральном применении

- Беременность, кормление грудью, гиперчувствительность, печеночная и почечная недостаточность.
- *С осторожностью!* Одновременный прием потенциально гепатотоксичных средств, алкоголизм, ахлоргидрия, гипохлоргидрия, беременность, детский возраст до 2 лет (безопасность и эффективность применения не установлены), возраст старше 50 лет (женщины), недостаточность коры надпочечников и гипофиза.

При интравагинальном применении

- Гиперчувствительность к компонентам препарата, беременность (I триместр).

Побочные эффекты

- Гиперчувствительность (перекрестная со всеми азолами), другие анафилактические, анафилактоидные и аллергические реакции (в том числе синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, крапивница).

- Головокружение, головная боль, сонливость.
- Тошнота, рвота, запоры, диарея, потеря аппетита, боли в животе, гепатотоксичное действие (печеночно-клеточное и холестатическое; у одного из 10 000 пациентов, получающих лечение, наиболее опасен у женщин старше 40 лет), повышение активности аминотрансфераз (5–10%В), гепатит, печеночная недостаточность, сердечная недостаточность.
- Гипокалиемия (у 2–6% больных) с развитием фибрилляций желудочков, периферические отеки.
- Гипергликемия, гипертриглицеридемия, нейтропения, периферическая нейропатия, кожный зуд, отек легких, удлинение интервала Q–T, судороги, пируэтная тахикардия.
- Гинекомастия, нарушения менструального цикла.
- Фотофобия.

При интравагинальном применении

- Местные — зуд, жжение во влагалище, сыпь в области наружных половых органов; аллергические реакции.

Передозировка

Сердечно-легочная недостаточность. Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

См. итраконазол, флуконазол.

Беременность

Рекомендации FDA категории С.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Не применять или прекратить кормление грудью!

При интравагинальном применении — с осторожностью.

Отличительные характеристики — см. Приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Интравагинально

- Ливарол, супп. вагинальные 400 мг, №5, №10, ОАО «Нижфарм»; далее — см. Приложение ☉.

Клотримазол (Clotrimazole)

Фармакологический/химический класс

- Противомикробные средства и антисептики, исключая комбинации с глюкокортикостероидами/производные имидазола;
- противогрибковые средства для местного применения/производные имидазола и триазола.

Терапевтический класс

- Противомикробные средства и антисептики для применения в гинекологии;
- противогрибковые средства для применения в дерматологии.

Механизм действия

Ингибирует стерол-14-деметилазу (изофермент цитохрома P₄₅₀) грибковых клеток: нарушает синтез эргостерина, участвующего в построении мембран грибов. Ингибирует трансформацию бластофоров в инвазивный мицелий *C. albicans*.

Фармакологические эффекты

- Противогрибковый;
- фунгистатический;
- фунгицидный;
- неконкурентное ингибирование системы цитохрома P450 печени (CYP3A4);
- противопротозойный (предположительно).

Спектр противомикробной активности

- Активен в отношении дерматофитов (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Malassezia furfur*), дрожжевых грибов *Candida spp.* (включая *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*), плесневых грибов (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatidis*, *Coccidioides immitis*).
- Вероятная активность в отношении *Leishmania major*.
- Грамположительные (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium minutissimum*) и грамотрицательные микроорганизмы (*Bacteroides spp.*, *Gardnerella vaginalis*), простейшие (*Trichomonas vaginalis*).
- Умеренная устойчивость *Aspergillus spp.*, *Sporothrix schenckii*.
- Не влияет на *Mucor mucedo*, *Rhizopus spp.* и *Candida krusei*.

Фармакокинетика

Плохо всасывается через кожу (0,5%) и слизистые оболочки. Абсорбция при интравагинальном применении составляет 3–10%. Накапливается в эпидермисе. Подвергается биотрансформации до неактивных метаболитов в печени. Характерна индукция собственного метаболизма. Элиминация с фекалиями.

Показания к применению и дозирование

- Санация родовых путей перед родами.
- Интравагинально. Крем или гель в дозе 5 г вводят глубоко во влагалище 1 раз в день в течение 3 дней. Кандидозный вульвит — 2–3 раза в сутки в течение 1–2 нед. Вагинальные таблетки — по 500 мг однократно (по 200 мг в течение 3 дней; по 100 мг в течение 6–7 дней). Санация родовых путей — однократное введение таблетки. Уретрит — инстилляции 1% раствора в течение 6 дней, далее — см. Приложение ☉.
- Кандидозный вульвагинит интравагинально в течение 10–14 дней (уровень доказательности IA)
- Поддерживающая терапия при кандидозном вульвагините 500 мг в сутки интравагинально 1 раз в месяц (уровень доказательности IA).

Противопоказания

- Беременность (I триместр), гиперчувствительность, менструальный период (для вагинальных форм).
- *С осторожностью!* Кормление грудью.

Побочные эффекты

- Гиперчувствительность (перекрестная со всеми азолами), другие анафилактические, анафилактоидные и аллергические реакции (в том числе синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, крапивница).
- Головокружение, головная боль, сонливость.
- Тошнота, рвота, запоры, диарея, потеря аппетита, боли в животе, гепатотоксичное действие (печеночно-клеточное и холестатическое), повышение активности аминотрансфераз (15%), гепатит, печеночная и сердечная недостаточность.
- Гипергликемия, гипертриглицеридемия, нейтропения, периферическая нейропатия, кожный зуд, отек легких, удлинение интервала Q–T, судороги, пируэтная тахикардия.
- Местно: зуд, ощущение жжения во влагалище, кожная сыпь в области наружных половых органов; аллергические реакции.

Передозировка

- Сердечно-легочная недостаточность.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

См. флуконазол, итраконазол.

Беременность

Рекомендации FDA категории В (интравагинально) и С (внутрь, местно). Адекватные и хорошо контролируемые исследования в I триместре беременности не проводились; во II и III триместрах нарушения со стороны плода и матери не обнаружены. Не применять в I триместре беременности!

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Отличительные характеристики — см. Приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Местное и наружное применение

- Клотримазол, мазь для наружного применения 1% — 40 г № 1; 1% — 15 г № 1; Вертекс ЗАО — РФ, далее — см. Приложение ☉.

Сертаконазол (*Sertaconazole*)**Фармакологический/химический класс**

Противогрибковые средства для местного применения/производные имидазола и триазола.

Терапевтический класс

Противогрибковые средства для применения в дерматологии.

Механизм действия

Ингибирует стерол-14-деметилазу (изофермент цитохрома P₄₅₀) грибковых клеток. Вызывает нарушение синтеза эргостерина, участвующего в построении мембран грибов, и нарушение углеводородных цепей фосфолипидов, необходимых для нормального функционирования мембранных белков, в том числе АТФаз и ферментов дыхательной цепи. Ингибирует трансформацию бластофоров в инвазивный мицелий *C. albicans*.

Фармакологические эффекты

- Противогрибковый (фунгистатический и фунгицидный);
- слабое неконкурентное ингибирование системы цитохрома P₄₅₀ печени (CYP3A4);
- противопротозойный (возможен).

Спектр противомикробной активности

- Активен в отношении дерматофитов (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Malassezia furfur*), дрожжевых грибов *Candida spp.* (включая *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*), плесневых грибов (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatidis*, *Coccidioides immitis*).
- Вероятная активность в отношении *Leishmania major*.
- Умеренно устойчивы: *Aspergillus spp.*, *Sporothrix schenckii*.
- Не влияет на *Mucor mucedo*, *Rhizopus spp.* и *Candida krusei*.
- Грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium minutissimum*.

Фармакокинетика

Плохо всасывается через кожу и слизистые оболочки. В крови не обнаруживают. Накапливается в эпидермисе. Системная абсорбция после интравагинального применения отсутствует. Неизмененный сертаконазол не обнаруживается ни в плазме крови, ни в моче.

Показания к применению и дозирование

Местное лечение инфекций слизистой оболочки влагалища, вызываемых грибами рода *Candida* (кандидозный вульвовагинит).

- Один вагинальный суппозиторий вводят глубоко во влагалище, лежа на спине, перед сном. Если клинические симптомы сохраняются, второй вагинальный суппозиторий используют спустя 7 дней.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в том числе к другим имидазолам).
- *С осторожностью!* Беременность, детский возраст.

Побочные эффекты

- Редко: ощущение жжения, зуд во влагалище, которые проходят самостоятельно во время лечения и не требуют отмены препарата. Эти

побочные эффекты являются классическим для препаратов местного применения и отражают эффективность применения препарата. Возможны аллергические реакции.

Передозировка

Не установлена. При случайном приеме препарата внутрь необходимо промыть желудок и провести симптоматическое лечение.

Клинически значимые взаимодействия

Местное применение препарата может привести к ослаблению спермицидных препаратов (контрацептивов).

Беременность

Рекомендации FDA категории C. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились. *Применять с осторожностью!*

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. *Применять с осторожностью!*

Применение сертаконазола во время беременности и в период лактации возможно **только в том случае, если потенциальная польза для матери превосходит возможный риск для плода или ребенка.**

Отличительные характеристики

Синтетический имидазол для местного применения. Эффективность — 95–96%. При лечении вагинального кандидоза интравагинальные препараты по эффективности не отличаются от принимаемых внутрь. Выбор основывают на стоимости, предпочтительных методах лечения и противопоказаниях.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Местное и наружное применение

- Залаин, вагинальный суппозиторий 300 мг № 1; крем для наружного применения 2% — 20 г №1; 300 мг № 1; *Ferrer Internacional S.A.* — Испания.

Флуконазол (*Fluconazole*)

Фармакологический/химический класс

- Противогрибковые средства для системного применения/производные триазола;
- противогрибковые средства для местного применения/производные имидазола и триазола.

Терапевтический класс

- Противогрибковые средства для системного применения;
- противогрибковые средства для применения в дерматологии.

Механизм действия

Ингибирует стерол-14-деметилазу (изофермент цитохрома P450) грибковых клеток: вызывает нарушение синтеза эргостерина, участвующего в

построении мембран грибов; нарушение углеводородных цепей фосфолипидов, необходимых для нормального функционирования мембранных белков, в том числе АТФаз и ферментов дыхательной цепи. Ингибирует трансформацию бластофоров в инвазивный мицелий *C. albicans*.

Фармакологические эффекты

- Противогрибковый (фунгистатический и фунгицидный);
- противопротозойный (возможен);
- неконкурентное ингибирование системы цитохрома P450 печени (CYP3A4).

Спектр противомикробной активности

- Активен в отношении дерматофитов (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Malassezia furfur*), дрожжевых грибов *Candida spp.* (включая *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*), плесневых грибов (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatidis*, *Coccidioides immitis*).
- Умеренная устойчивость у *Sporothrix schenckii*.
- Вероятная активность в отношении *Leishmania major*.
- Неэффективен в отношении *Mucor mucedo* и *Candida krusei*, *Aspergillus spp.*, бактерий, риккетсий и вирусов.

Фармакокинетика

F — 90%. Проникает в ЦНС, ткани глаза. Связь с белками плазмы — 11–12%. Биотрансформация в печени (CYP3A) незначительная. $T_{1/2}$ — 30 ч, при ХПН — до 98–125 ч. Элиминация почками (более 80% в неизменном виде).

Показания к применению и дозирование

- Генитальный кандидоз, вагинальный кандидоз (острый или рецидивирующий) — однократно внутрь в дозе 150 мг; для снижения частоты рецидивов — 1 раз в месяц в дозе 150 мг в течение 4–12 мес, далее — см. Приложение ☉.
- Неосложненный кандидозный вульвовагинит: 150 мг однократно.
- Рецидивирующий кандидозный вульвовагинит: 150 мг 3 раза с интервалом 72 ч, эффективность 92% (уровень доказательности IA).
- Поддерживающая терапия при кандидозном вульвовагините 150 мг 1 раз в неделю (уровень доказательности IA). Рецидивы возникают в 10% случаев.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, гиперчувствительность (в том числе к другим азолам), одновременный прием терфенадина® или астемизола®.
- С осторожностью! Алкоголизм, нарушение функций печени, ИБС, хроническая обструктивная болезнь легких, нарушение электролитного баланса, заболевания клапанов сердца, цирроз печени, ХПН,

детский возраст (до 6 мес), возникновение сыпи на фоне применения флуконазола у пациентов с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными (системными) грибковыми инфекциями, одновременный прием терфенадина® и флуконазола в дозе менее 400 мг/сут, потенциально проаритмогенные состояния у пациентов с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, одновременный прием средств, вызывающих аритмии).

Побочные эффекты

- Гиперчувствительность (перекрестная со всеми азолами), другие анафилактические, анафилактоидные и аллергические реакции (в том числе синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, крапивница).
- Головокружение, головная боль, сонливость.
- Тошнота, рвота, запоры, диарея, потеря аппетита, боли в животе, повышение активности аминотрансфераз (гепатотоксичное действие), гепатит, печеночная и сердечная недостаточность.
- Гипокалиемия с развитием фибрилляций желудочков (особенно при использовании больших доз), периферические отеки.
- Гипергликемия, гипертриглицеридемия, нейтропения, периферическая нейропатия, кожный зуд, отек легких, удлинение интервала Q–T, судороги, пируэтная тахикардия.
- Зуд, ощущение жжения во влагалище, кожная сыпь в области наружных половых органов; аллергические реакции.

Передозировка

- Сердечно-легочная недостаточность.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☺

Беременность

Рекомендации FDA категории C. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Рекомендовано не применять или прекратить кормление грудью!

Отличительные характеристики — см. Приложение ☺

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Дифлюкан, капсулы 100 мг № 28; 150 мг № 1; 50 мг № 7; 50 мг № 28; 200 мг/5 мл № 1; Пфайзер — Франция;
- микосист, капсулы 100 мг № 7; 150 мг № 1; 50 мг № 7; 100 мг № 28; 150 мг № 2; Геден Рихтер — Венгрия, далее — см. Приложение ☺.

4.2. ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, В ТОМ ЧИСЛЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
Противовирусные ЛС					
Ацикловир	1	Возможно	С осторожностью	B	С осторожностью
Валацикловир	2	Возможно	С осторожностью	B	С осторожностью
Валганцикловир	3	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Ганцикловир	4	Нет данных	Нет данных	C	Нет данных
Вирамун	5	С осторожностью	Нет	C	С осторожностью
Зидовудин	6	С осторожностью	С осторожностью	C	С осторожностью
Ламивудин	7	С осторожностью	С осторожностью	C	С осторожностью
Нелфинавир	8	С осторожностью	Нет	B	Нет данных
Саквинавир	9	Нет данных	Нет	B	Нет данных
Фосфазид	10	После 14 нед	Нет	Нет данных	Нет данных

Ацикловир (Aciclovir)

Фармакологический/химический класс

- Противовирусные средства прямого действия/нуклеозиды и нуклеотиды (исключая ингибиторы обратной транскриптазы);
- противомикробные средства/противовирусные средства;
- химиотерапевтические средства для местного применения/противовирусные средства.

Терапевтический класс

- Противовирусные средства для системного применения;
- антибактериальные и химиотерапевтические средства.

Механизм действия

Захватывается и фосфорилируется с помощью вирусной тимидинкиназы, в результате чего образуется ацикловирмонофосфат, который избирательно накапливается в инфицированных вирусом клетках. Ацикловирмонофосфат под воздействием клеточных фосфорилаз превращается в

ацикловиртрифосфат, который подвергается конкурентному ингибированию ДНК-полимеразой вируса и встраивается в вирусную ДНК, что приводит к остановке репликации, связыванию дефектной ДНК с вирусной ДНК-полимеразой и ее необратимому ингибированию.

Фармакологические эффекты

Противовирусный.

Фармакокинетика

F — 15–30% (снижается при совместном приеме с пищей и увеличении дозы). Концентрация в ЦНС составляет 50% плазменной. Связь с белками плазмы — 9–33%. Биотрансформации в печени подвергается 15% препарата. $T_{1/2}$ — 2,5 ч, внутри клетки (в форме ацикловиртрифосфата) — 1 ч, у новорожденных — 3,8 ч, при хронической почечной недостаточности — 3–18 ч. Элиминируется почками (в неизменном виде — 85%, в виде метаболитов — менее 15%). При гемодиализе удаляется 60% препарата.

Показания к применению и дозирование

Наружно

- Генитальный герпес (первичный и рецидивирующий) — крем или мазь наносят на пораженные участки 5 раз в сутки (как можно раньше после начала инфекции). Курс лечения — не менее 5 дней, максимум — 10 дней.
- *Женщинам с рецидивирующим генитальным герпесом рекомендован ежедневный прием ацикловира, начиная с 36 нед беременности до родов, с целью профилактики обострения генитального герпеса к моменту родов — уровень доказательности A (рекомендации Британской королевского общества акушеров-гинекологов)*

Внутривенно капельно

- Инфекции, вызванные вирусом простого герпеса, — по 5 мг/кг. Лицам со сниженным иммунитетом, герпетическим энцефалитом, ветряной оспой или опоясывающим лишаем — по 10 мг/кг. Кратность введения — 3 раза в сутки (вводят на протяжении 1 ч и более), далее — см. Приложение ☉.

Рекомендуемые дозы при лечении герпеса у беременных

- Первый эпизод инфекции: 400 мг ацикловира внутрь 3 раза в сутки в течение 7–10 дней.
- Повторный эпизод инфекции: 400 мг ацикловира 3 раза в сутки в течение 5 дней или 800 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5 дней.
- Тяжелая или диссеминированная форма инфекции: 5–10 мг/кг ацикловира внутривенно каждые 8 ч в течение 2–7 дней, затем внутрь 400 мг 3 раза в сутки до 10 дней.
- Профилактика рецидива перед родами: 400 мг ацикловира внутрь 3 раза в сутки с 36 нед беременности до родов (*ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists №82. — June 2007. — P. 294–303.*)

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в том числе к валацикловиру).
- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью, дегидратация, почечная недостаточность, неврологические нарушения (в том числе в анамнезе), вызванные внутривенным введением цитотоксичных препаратов.

Побочные эффекты — см. Приложение ☉

Передозировка

- Головная боль, судороги, сонливость, кома, острая почечная недостаточность.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Зидовудин — возникновение усталости;
- интерферон α — риск развития почечной недостаточности;
- микофеноловая кислота — взаимное подавление элиминации (особенно на фоне хронической почечной недостаточности);
- нефротоксичные препараты — увеличение вероятности развития почечной недостаточности;
- пробеницид[®] — увеличение токсичного эффекта ацикловира.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проведены.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко (обычно — в низких концентрациях). Нарушения не зарегистрированы.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Ацикловир, таблетки 200 мг № 20; РФ, далее — см. Приложение ☉.

Валацикловир**Фармакологический/химический класс**

- Противовирусные средства прямого действия/нуклеозиды и нуклеотиды (исключая ингибиторы обратной транскриптазы);
- противомикробные средства/противовирусные средства;
- химиотерапевтические средства для местного применения/противовирусные средства.

Терапевтический класс

- Противовирусные средства для системного применения;
- антибактериальные и химиотерапевтические средства.

Фармакологическое действие — противовирусное. В организме быстро и почти полностью превращается в ацикловир, который после фосфори-

лирования приобретает специфическую активность. Ацикловир является структурным аналогом пуриновых нуклеозидов, взаимодействует с вирусной ДНК-полимеразой и блокирует размножение вирусов.

После приема внутрь валацикловира быстро адсорбируется из ЖКТ и в результате метаболизма при «первом прохождении» через кишечник и/или печень вследствие ферментативного гидролиза быстро и почти полностью превращается в ацикловир и L-валин.

$T_{1/2}$ валацикловира — 30 мин, $T_{1/2}$ ацикловира после приема валацикловира гидрохлорида составляет 2,5–3,3 ч (у здоровых добровольцев с нормальной функцией почек), у пожилых пациентов (65 лет — 83 года) — 3,3–3,7 ч. Валацикловир выводится с мочой (45,6%) и с фекалиями (47,12%) в течение 96 ч. Почечный клиренс — около 255 мл/мин.

Показания

Инфекции слизистых оболочек, вызванные вирусом простого герпеса (в том числе генитальный герпес); профилактика рецидивов заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса.

Противопоказания

Гиперчувствительность. Трансформация костного мозга, трансплантация почки.

Побочные действия

У пациенток с генитальным герпесом: тошнота, головная боль, рвота, головокружение, абдоминальная боль, дисменорея, артралгия, депрессия.

Взаимодействие

Клинически значимых взаимодействий у пациентов с нормальной функцией почек не установлено.

Передозировка

- Симптомы: отложение осадка ацикловира в почечных канальцах.
- Лечение: гемодиализ.

Способ применения и дозы

Внутрь. Наибольшая эффективность при начале лечения в течение 48 ч от первого появления признаков или симптомов заболевания. При опоясывающем лишае — по 100 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней. При простом герпесе по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5–10 дней. На фоне почечной недостаточности дозу снижают. В случае проведения гемодиализа препарат назначают после него.

Рекомендуемые дозы при лечении герпеса у беременных

- Первый эпизод инфекции: 1 г валацикловира внутрь 2 раза в сутки в течение 7–10 дней.
- Повторный эпизод инфекции: 500 мг валацикловира внутрь 2 раза в сутки в течение 3 дней или 1 г в сутки внутрь в течение 5 дней.
- Тяжелая или диссеминированная форма инфекции: 5–10 мг/кг валацикловира внутривенно каждые 8 ч в течение 2–7 дней, затем внутрь 400 мг 3 раза в сутки до 10 дней.

Профилактика рецидива герпеса перед родами

500 мг валацикловира внутрь 2 раза в сутки с 36 нед беременности до родов (*ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists №82. — June 2007. — P. 294–303*)

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Проходит через плаценту. Неблагоприятное действие на плод не выявлено.

Кормление грудью

Неблагоприятное действие на ребенка не выявлено.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

- Валтрекс, таб. п.о. 500 мг — №10; 500 мг — №42; ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А. — Польша.

Валганцикловир (Valganciclovir)**Фармакологический/химический класс**

Противовирусные средства прямого действия/нуклеозиды и нуклеотиды, исключая ингибиторы обратной транскриптазы.

Терапевтический класс

Противовирусные средства для системного применения.

Механизм действия

Пролекарство. Гидролизуется в кишечнике и печени до ацикловира. Последний захватывается и фосфорилируется с помощью вирусной тимидинкиназы, в результате чего образуется ацикловирмонофосфат, который избирательно накапливается в инфицированных вирусом клетках. Ацикловирмонофосфат под воздействием клеточных фосфорилаз превращается в ацикловиртрифосфат, который подвергается конкурентному ингибированию вирусной ДНК-полимеразой и встраивается в вирусную ДНК, что приводит к остановке репликации, связыванию дефектной ДНК с вирусной ДНК-полимеразой и ее необратимому ингибированию.

Фармакокинетика

F — 60% (увеличение на 25% при приеме с пищей). Биотрансформация до ганцикловира происходит в кишечнике и печени; далее — см. ганцикловир.

Показания к применению и дозирование

- Цитомегаловирусная инфекция.
- Профилактика цитомегаловирусной инфекции (резистентность цитомегаловируса практически не развивается, альтернатива ганцикловиру).
- Индукционная терапия (сопоставим по эффективности с ганцикловиrom, который вводят внутривенно). Поддерживающее лечение — по 900 мг 1 раз в сутки. При ухудшении течения курс индукционной терапии можно повторить.

- Профилактика цитомегаловирусной инфекции: по 900 мг 1 раз в сутки с 10-х по 100-е сутки после вмешательства.
- При ХПН дозу для индукционной и поддерживающей терапии корректируют в зависимости от клиренса креатинина: более 60 мл/мин — обычные дозы; 40–59 мл/мин — по 450 мг 2 раза в сутки и по 450 мг 1 раз в сутки; 25–39 мл/мин — по 450 мг 1 раз в сутки и в дозе 450 мг каждые 2 дня; 10–24 мл/мин — по 450 мг каждые 2 дня и по 450 мг 2 раза в неделю.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью.
- Гиперчувствительность (в том числе к ацикловиру, ганцикловиру).
- Гемоглобин ниже 80 г/л, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 10 мл/мин).
- *С осторожностью!* Миелодепрессия (в том числе на фоне сопутствующей лучевой или химиотерапии), хроническая почечная недостаточность, пожилой возраст (старше 65 лет — нет данных об эффективности и безопасности).

Побочные эффекты — см. Приложение

Передозировка

- Головная боль, судороги, сонливость, кома, острая почечная недостаточность.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Диданозин — увеличение риска развития токсичности (интервал между приемами препаратов должен быть более 2 ч).
- Зидовудин — возникновение усталости.
- Имипенем + циластатин — риск возникновения генерализованных судорог.
- Интерферон α — риск развития почечной недостаточности.
- Микофеноловая кислота — взаимное подавление элиминации (особенно на фоне хронической почечной недостаточности).
- Нефротоксичные препараты — увеличение вероятности развития почечной недостаточности.
- Препараты, угнетающие кроветворение, лучевая терапия — усиление миелодепрессии.

Беременность

Рекомендации FDA категории C. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проведены. Женщинам детородного возраста и мужчинам во время приема и в течение 90 дней после завершения курса лечения следует использовать барьерные методы контрацепции.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко (обычно в низких концентрациях). Нарушения не зарегистрированы.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Вальцит, таблетки по 450 мг № 60; *Patheon Inc* — Канада.

Ганцикловир (*Ganciclovir*)**Фармакологический/химический класс**

- Противовирусные средства прямого действия (нуклеозиды и нуклеотиды), исключая ингибиторы обратной транскриптазы;
- противомикробные средства/противовирусные средства.

Терапевтический класс

Противовирусные средства для системного применения.

Механизм действия

Захватывается и фосфорилируется с помощью вирусной тимидинкиназы, в результате чего образуется ганцикловирмонофосфат, который избирательно накапливается в инфицированных вирусом клетках. Ганцикловирмонофосфат под воздействием клеточных фосфорилаз превращается в ганцикловиртрифосфат, который подвергается конкурентному ингибированию вирусной ДНК-полимеразой и встраивается в вирусную ДНК, что приводит к остановке репликации, связыванию дефектной ДНК с вирусной ДНК-полимеразой и ее необратимому ингибированию.

Фармакологические эффекты

Противовирусный.

Фармакокинетика

F — 3–5% (увеличение при одновременном приеме с пищей). Концентрация в ЦНС составляет 20–70% плазменной. Связь с белками плазмы — 1–2%. Биотрансформация незначительна или отсутствует. $T_{1/2}$ при внутривенном введении — 2,5–3,6 ч. $T_{1/2}$ при приеме внутрь — 3,1–5,5 ч. $T_{1/2}$ внутри клетки в форме ганцикловиртрифосфата — 7–20 ч. Элиминируется в неизменном виде почками (90–100%). Удаляется при гемодиализе (50%).

Показания к применению и дозирование

Лечение и профилактика цитомегаловирусной инфекции у лиц с ослабленным иммунитетом, при СПИДе, иммунодепрессивной терапии (в том числе после операций по трансплантации органов), химиотерапии злокачественных новообразований: внутривенно по 5 мг/кг с постоянной скоростью в течение 1 ч каждые 12 ч (суточная доза — 10 мг/кг в сутки). Курс лечения — 14–21 дней. Длительное поддерживающее лечение — по 6 мг/кг в сутки в течение 5 дней или по 5 мг/кг в сутки ежедневно (проводят в том числе у больных из группы риска возникновения рецидива). Профилактическое лечение — по 1 г 3 раза в сутки.

Противопоказания

- Период лактации, гиперчувствительность (в том числе к валганцикловиру);
- врожденная или неонатальная цитомегаловирусная инфекция.

С осторожностью! Миелодепрессия (в том числе на фоне сопутствующей лучевой или химиотерапии), хроническая почечная недостаточность, пожилой возраст (старше 65 лет; нет данных об эффективности и безопасности применения препарата), беременность (возможно назначение только по жизненным показаниям).

Побочные эффекты — см. Приложение ☉

Передозировка

- Головная боль, судороги, сонливость, кома, острая почечная недостаточность.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Диданозин — увеличение риска токсичности (интервал между приемами более 2 ч).
- Зидовудин — возникновение усталости.
- Имипенем, циластатин — риск возникновения генерализованных судорог.
- Интерферон α — риск развития почечной недостаточности.
- Микофеноловая кислота — взаимное подавление элиминации (особенно на фоне хронической почечной недостаточности).
- Нефротоксичные препараты — увеличение вероятности развития почечной недостаточности.
- Средства, угнетающие кроветворение, лучевая терапия — усиление миелодепрессии.

Беременность

Рекомендации FDA категории C. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проведены. Женщинам детородного возраста и мужчинам во время приема и в течение 90 дней после завершения курса лечения следует использовать барьерные методы контрацепции.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко (обычно — в низких концентрациях). Осложнения не зарегистрированы.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Цимевен, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 мг № 1; *F. Hoffmann-La Roche Ltd* — Швейцария.

Вирамун (*Viramune*)

Фармакологический/химический класс

Противовирусные средства.

Терапевтический класс

Противовирусные средства для системного применения.

Механизм действия

- Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ-1;
- непосредственно связывается с обратной транскриптазой и блокирует активность РНК-зависимой и ДНК-зависимой ДНК-полимеразы, вызывая разрушения каталитического сайта этого фермента;
- не ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-2 и ДНК-полимеразы клеток эукариот.

Фармакологические эффекты

Противовирусный.

Фармакокинетика

Быстро адсорбируется после приема внутрь. C_{\max} в плазме крови достигается через 4 ч. Прием пищи не оказывает влияния на абсорбцию. Быстро проникает через плацентарный барьер и может быть обнаружен в грудном молоке.

Активно биотрансформируется в печени и выводится с мочой.

Показания

- Лечение ВИЧ-инфекции в комбинации с другими антиретровирусными препаратами;
- для предупреждения передачи ВИЧ-1 от матери к ребенку, у беременных, которые не получают антиретровирусную терапию в период родов.

Способ применения и дозы

В начальном периоде назначают в дозе 200 мг 1 раз в сутки в течение первых 14 дней, затем дозу увеличивают до 200 мг 2 раза в сутки (в комбинации с 2 антиретровирусными препаратами).

Для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку — однократно беременной во время родов (как можно раньше после начала родов) 200 мг с последующим однократным пероральным введением новорожденному в течение 72 ч после рождения в дозе 2 мг/кг массы тела.

Побочные действия

Тошнота, утомляемость, лихорадка, головная боль, рвота, диарея, боль в животе и миалгии, очень редко анемия, нейтропения и артралгия, наиболее часто — сыпь (в первые 6 нед лечения). Сообщалось о случаях желтухи. Наиболее серьезными являются синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, тяжелый гепатит/печеночная недостаточность и синдром гиперчувствительности с сыпью, лихорадкой, артралгиями, миалгиями, лимфаденопатией и симптомами поражения внутренних органов (гепатит, эозинофилия, гранулоцитопения и дисфункция почек).

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженные нарушения функции печени или в случае исходного увеличения уровня АСТ или АЛТ, более чем в 5 раз превышающего ВГН.

Передозировка

Симптомы: отеки, узловая эритема, утомляемость, лихорадка, головная боль, бессонница, тошнота, инфильтраты в легких, сыпь, головокружение, рвота, увеличение уровня трансаминаз и снижение массы тела. После отмены препарата отмечено обратное развитие всех симптомов.

Взаимодействие

- Способен индуцировать изоферменты *CYP3A* и *CYP2B*, в результате возможно уменьшение концентраций в плазме крови препаратов, применяющихся в составе комбинированной терапии, которые активно метаболизируются с их помощью.
- Не следует применять совместно с кетоконазолом, который приводит к увеличению концентрации невирапина в плазме (на 15–28%).
- Одновременное применение с флуконазолом приводит к увеличению воздействия невирапина на 100%.
- При одновременном применении с варфарином необходим частый контроль протромбинового времени.
- Рифампицин существенно уменьшает AUC (на 58%), C_{\max} (на 50%) и C_{\min} (на 68%) невирапина.
- Препараты, содержащие зверобой, снижают концентрацию невирапина ниже терапевтического уровня.
- При использовании пероральных противозачаточных средств, содержащих эстроген/прогестерон, возникает риск неэффективной контрацепции.
- Невирапин может снижать концентрацию метадона в плазме крови путем усиления его метаболизма в печени.

Беременность

Рекомендации FDA категории C. Проходит через плаценту, соотношение концентраций в крови матери и в плаценте — 1,0.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко, *применять с осторожностью!*

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Вирамун, невирапин, таб. 200 мг: 60 или 100 шт.

- Сусп. д/приема внутрь 50 мг/5 мл: фл. 240 мл.

Зидовудин (*Zidovudine*)

Фармакологический/химический класс

Противовирусные средства.

Терапевтический класс

Противовирусные средства для системного применения.

Механизм действия

Ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ. Действует на вирусную ДНК-полимеразу (обратную транскриптазу), нарушая синтез вирусной

ДНК и снижая репликацию вирусов. Обратная транскриптаза ВИЧ в 20–30 раз более чувствительна к ингибирующему действию зидовудина, чем полимеразы клеток млекопитающих.

Фармакологические эффекты

Противовирусный.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в кишечнике и проникает в большинство тканей и жидкостей организма, включая цереброспинальную, где его концентрация достигает около 60% содержания в сыворотке. $T_{1/2}$ из плазмы — 1,1 ч, активной формы в клетке — 3 ч. 15–20% зидовудина экскретируется в неизменном виде с мочой, 75% метаболизируется в печени с образованием глюкуронидов и последующим выведением через почки.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженная нейтропения, гипохромная анемия, миопатия, гепатомегалия с жировой дистрофией.

Побочные действия

Миелосупрессия (анемия, нейтропения, лейкопения), анорексия, рвота, боль в животе, диспепсия, повышение температуры тела, головная боль, бессонница, слабость, парестезия, миалгия, сыпь.

Способ применения и дозы

Внутрь. Взрослым, начальная доза — по 200 мг каждые 4 ч (1200 мг/сут). Диапазон дозировок — 500–1500 мг/сут. Поддерживающая доза — 1000 мг в день в 4–5 приемов.

Беременность

Рекомендации FDA категории C. Проходит через плаценту, соотношение концентраций в крови матери и в плаценте — 0,85. Применяется в период беременности для профилактики передачи ВИЧ-инфекции ребенку инфицированной матери. Ограниченные исследования показывают отсутствие тератогенного эффекта.

Назначение монотерапии зидовудином при беременности для профилактики вертикальной передачи ВИЧ возможно у женщин с сохраненным иммунитетом, нормальным числом лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузкой ниже 1000 копий/мл, а также при непереносимости трехкомпонентной схемы АРВ-профилактики.

Зидовудин назначается перорально по 0,2 г (200 мг) каждые 8 ч (3 раза в сутки, суточная доза 0,6 г). При невозможности или неудобстве трехразового приема зидовудин может назначаться по 0,3 г (300 мг) каждые 12 ч (2 раза в сутки, суточная доза 0,6 г) ежедневно. Зидовудин принимают на протяжении всей беременности, во время родов, а также вводят новорожденным в течение первых 4–6 нед жизни, что позволяет снизить частоту вертикальной передачи ВИЧ с 25–30% до 2% (уро-

вень доказательности А, рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов).

Комбинированные схемы лечения во время беременности применяются при прогрессировании заболевания (снижение уровня CD4 клеток $<350 \times 10^6/\text{л}$) или выявлении высокой вирусной нагрузки (10 000–20 000 копий/мл; уровень доказательности А, рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов):

1. Зидовудин (300 мг) + ламивудин (150 мг) + нелфинавир (1250 мг) 2 раза в сутки;

2. Зидовудин (300 мг) + ламивудин (150 мг) + невирапин (200 мг) 2 раза в сутки;

3. Зидовудин (300 мг) + ламивудин (150 мг) + саквинавир/ритонавир (1000/100 мг) 2 раза в сутки.

Лактация

Хорошо проникает в грудное молоко, в котором создает концентрации, равные плазменным. *Применение с осторожностью!*

Торговые наименования, формы выпуска и производители

- Азидотимидин; виро-Зет; вудазидин; зайдовин; зидо-Эйч; зидовирин; зидовудин; зидовудин-Ферейн; ретровир АЗиТи; тимазид.
- **Лекарственные формы:** капсулы, раствор для приема внутрь, раствор для инфузий.

Ламивудин (Lamivudine)

Фармакологический/химический класс

Противовирусные средства.

Терапевтический класс

Противовирусные средства для системного применения.

Механизм действия

Ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ. Обладает вирусостатическим эффектом в отношении ВИЧ-1. Проникает в клетки, индуцированные вирусом, переходит в активную форму ламивудин 5-трофосфат, подавляет активность обратной транскриптазы. Ингибирует альфа-, бета- и гамма-ДНК-полимеразы. Устойчивые штаммы вируса появляются через 12 нед монотерапии; резистентность обусловлена заменой в 184 положении обратной транскриптазы изолейцина на валин.

Фармакологические эффекты

Противовирусный.

Фармакокинетика

После приема внутрь быстро и практически полностью всасывается. Присутствие пищи в желудке замедляет абсорбцию. Связывание с белками плазмы составляет 36%; на поверхности эритроцитов адсорбируется до 57% дозы. Объем распределения 1,3 л/кг. Подвергается незначительной (5%) биотрансформации в печени с образованием неактивного транссуль-

фоксид метаболита. Экскретируется почками в основном в неизмененном виде; частично выделяется с грудным молоком. $T_{1/2}$ — 3–5 ч. У больных клиренс снижается пропорционально падению скорости клубочковой фильтрации.

Показания

ВИЧ-инфекция.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

Головная боль, головокружение, бессонница, слабость, нарушение сна, гипотимия, нейропатия, кашель, гриппоподобный синдром, анорексия, тошнота, диарея, рвота, боль в эпигастральной области, некротический панкреатит (возможен летальный исход), миалгия, артралгия, лейкопения, анемия, лихорадка, потливость, аллергические реакции.

Взаимодействие

Триметоприм повышает концентрацию в крови.

Передозировка

Лечение: симптоматическое, промывание желудка, назначение активированного угля, форсированный диурез, мониторинг жизненно важных функций.

Способ применения и дозы

Внутрь. Взрослые и подростки (12–16 лет): 250 мг 2 раза в сутки, при массе тела менее 50 кг — 2 мг/кг 2 раза в сутки; детям (от 3 мес до 12 лет) из расчета 4 мг/кг 2 раза в сутки, максимальная разовая доза 150 мг. Назначается только в комбинации с зидовудином.

Беременность

Рекомендации FDA категории С. Проходит через плаценту, соотношения концентраций в крови матери и в плаценте — 1,0.

Кормление грудью

С осторожностью!

Торговые наименования, формы выпуска и производители

- Зеффикс, эпивир, эпивир ТриТиСи, таблетки по 0,1 и 0,15 г (№ 14); 0,5% и 1% растворы для приема внутрь во флаконах по 240 мл.

Нелфинавир (Nelfinavir)**Фармакологический/химический класс**

Противовирусные средства.

Терапевтический класс

Противовирусные средства для системного применения.

Механизм действия

Ингибирует протеазу ВИЧ. Селективно ингибирует ВИЧ-протеиназы, необходимые для протеолиза полипротеиновых предшественников вируса, белковых фрагментов, включающихся в состав способного к инфи-

цированию ВИЧ. Связывается с активным участком ВИЧ-протеиназы и обуславливает появление дефектных вирусных частиц, неспособных инфицировать другие клетки. Активен в отношении широкого спектра лабораторных и клинических штаммов ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Фармакологические эффекты

Противовирусный.

Фармакокинетика

Быстро и полно всасывается из ЖКТ (около 78% дозы). C_{max} достигается через 2–4 ч. Прием во время еды увеличивает концентрацию в плазме и АУС в 2–3 раза по сравнению с приемом натощак. Степень связывания с белком — 98%. Проходит через гистогематические барьеры и распределяется в тканях, при этом в головном мозге уровень ниже, чем в других органах. $T_{1/2}$ — 2,5–5 ч. Биотрансформация осуществляется в печени при участии изоферментов цитохрома P450, в том числе CYP3A. Оксипроизводное обладает фармакологической активностью. Выводится кишечником.

Применение

ВИЧ-1 инфекции у взрослых и детей.

Противопоказания

Гиперчувствительность, беременность, кормление грудью.

Побочные действия

Диарея, метеоризм, тошнота, боли в животе, астения, нейтропения, лимфоцитоз, повышение в крови активности креатинкиназы и АЛТ, сыпь.

Передозировка

Лечение: невсосавшуюся часть можно удалить индукцией рвоты или промыванием желудка; рекомендуется назначение активированного угля.

Способ применения и дозы

Внутрь, предпочтительно во время еды. По 750 мг (3 таблетки по 350 мг) 3 раза в сутки.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Адекватные данные о безопасности отсутствуют.

Кормление грудью

Грудное вскармливание запрещено.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Вирасепт: таблетки 250 мг; порошок 50 мг/г во флаконах 144 г; Ф. Хоффманн-Ля Рош — Франция.

Саквинавир (Saquinavir)

Фармакологический/химический класс

Противовирусные средства.

Терапевтический класс

Противовирусные средства для системного применения.

Механизм действия

Ингибирует протеазу ВИЧ. Является пептидоподобным структурным миметиком специфических участков связывания протеаз на вирусных белках-предшественниках. Ингибирует протеазу ВИЧ, расщепление вирусных белков-предшественников в инфицированных клетках и образование активных белков, необходимых для окончательного формирования вирусных частиц, способных вызвать инфекционный процесс. Непосредственно действует на фермент-мишень вируса и не нуждается в метаболической активации, поэтому обладает широким спектром действия, включающим клетки, находящиеся в покое.

Фармакологические эффекты

Противовирусный.

Фармакокинетика

Всасывается не полностью (около 30%). Прием высококалорийной пищи увеличивает время достижения C_{\max} и ее значение. Абсолютная биодоступность в присутствии пищи — в среднем 4%, выражен эффект «первого прохождения» через печень. При многократном приеме АUC и C_{\max} в 2,5 раза выше, чем после однократного.

Хорошо распределяется по тканям организма. Связывание с белками плазмы составляет 98%, не зависит от концентрации в диапазоне 15–700 нг/мл. Плохо проникает в спинномозговую жидкость.

Подвергается интенсивному метаболизму в печени. Выводится преимущественно кишечником (96% в течение 48 ч), незначительно — с мочой (1%).

Применение

Комбинированная терапия ВИЧ-инфекции в сочетании с противоретровирусными средствами.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

- Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль, периферическая нейропатия, парестезия, онемение конечностей, головокружение, депрессия, слабость, астенический синдром, спутанность сознания, сонливость, атаксия, судороги, суицидальная попытка.
- Со стороны ССС и крови: гипертензия, гипотензия, цианоз, синкопе, тромбоз, тромбоз, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения.
- Со стороны органов ЖКТ: диарея, тошнота, язвенный стоматит, дискомфорт в брюшной полости, рвота, абдоминальная боль, метеоризм, хейлит, дисфагия, диспепсия, запор, кишечная непроходимость, гепатит, желтуха, портальная гипертензия.
- Со стороны обмена веществ: гипергликемия, сахарный диабет, кетоацидоз, ожирение, дегидратация.

- Со стороны мочеполовой системы: нефролитиаз.
- Со стороны кожных покровов: кожные высыпания, зуд, дерматит, эритема, бородавки, синдром Стивенса–Джонсона.
- Прочие: оссалгия, миалгия, ксерофтальмия, лихорадка, повышение активности трансаминаз и креатинфосфокиназы.

Взаимодействие

Одновременный прием с ранитидином во время еды увеличивает AUC на 67% по сравнению с таковой при приеме только с пищей. Индукторы печеночных ферментов понижают концентрацию и активность. Одновременный прием бензодиазепинов может сопровождаться пролонгированием седативного действия.

Способ применения и дозы

Внутрь, 1200 мг 3 раза в сутки, не позже чем через 2 ч после еды.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Адекватные данные о безопасности отсутствуют.

Кормление грудью

Нет данных. Грудное вскармливание запрещено.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Инвираз таб., покр. оболочкой 500 мг: 120 шт., Фортоваза капс. 200 мг: 180 шт.

Фосфазид (*Phosphazide*)

Фармакологический/химический класс

Противовирусные средства.

Терапевтический класс

Противовирусные средства для системного применения.

Механизм действия

Ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ. Обладает анти-ВИЧ-активностью. Включается в вирусную ДНК, нарушает элонгацию цепочки ДНК, останавливает рост молекулы вирусной ДНК, ингибирует обратную транскрипцию в процессе ретровирусной репликации. Блокирует ключевой процесс репликации других ретровирусов, обладает антимикробной активностью в отношении *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*.

Фармакологические эффекты

Противовирусный.

Фармакокинетика

Не оказывает тератогенного, мутагенного, ДНК-повреждающего, канцерогенного и аллергизирующего действия.

Хорошо всасывается из ЖКТ (полностью абсорбируется в течение 3 ч), относительная биодоступность — 83,7%, проходит через ГЭБ и плаценту, концентрация в спинномозговой жидкости составляет 15–64% дозы. Ме-

таболизируется в печени с образованием глюкуронида, который выводится из организма почками. $T_{1/2}$ — 2,5 ч.

Показания

ВИЧ-инфекция в стадии вторичных заболеваний, в стадии острой инфекции, при первичных клинических проявлениях, при снижении уровня Т-лимфоцитов CD4 менее $0,3-0,4 \times 10^9/\text{л}$ и повышении содержания РНК ВИЧ более 20 000 копий на 1 мл (при определении методом RT-PCR), в стадии инкубации. Профилактика при наличии риска ВИЧ-инфицирования загрязненным биологическим материалом.

Противопоказания

Беременность (первые 14 нед), кормление грудью, выраженная тошнота, рвота, анемия (ниже 50 г/л), повышение активности трансаминаз (более чем в 5 раз), гиперкреатининемия, нейтропения (ниже $0,5 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения (менее $25 \times 10^9/\text{л}$).

Побочные действия

Тошнота, рвота, головная боль, редко — диарея (на ранних стадиях лечения).

Передозировка

- Симптомы: рвота, выраженная тошнота.
- Лечение: прекращение приема до консультации с врачом.

Способ применения и дозы

Внутрь, перед едой, запивая стаканом воды, 2 раза в сутки. Взрослым 0,6–1,2 г/сут.

Беременность

Запрещено в I триместре, в остальных — с осторожностью.

Согласно Приказу МЗ №606, при непереносимости зидовудина для профилактики вертикальной передачи ВИЧ можно использовать фосфазад, однако в настоящее время отсутствуют доказательные данные об эффективности этой схемы.

Фосфазад перорально 0,2 г каждые 8 ч (3 раза в сутки, суточная доза 0,6 г) ежедневно весь период беременности до родов.

Кормление грудью

Запрещено.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

- Никавир, субстанция-порошок 0,5 кг, АЗТ Производственно-коммерческая ассоциация ЗАО — Россия;
- никавир, капсулы 200 мг № 10, 200 мг № 20, 200 мг № 30, 200 мг № 60, таблетки 200 мг № 10, 200 мг № 20, 200 мг № 30, 200 мг № 60, АЗТ ФАРМА К.Б. ООО — Россия;
- никавира таблетки, таблетки 200 мг № 10, 200 мг № 50, 200 мг № 100, 400 мг № 10, 400 мг № 20, 400 мг № 50, АЗТ ФАРМА К.Б. ООО — Россия.

4.3. ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
Противопротозойные ЛС					
Метронидазол	1	Нет	Нет	В	Нет
Орнидазол	2	Во II и III триместре	Нет	Нет данных	Нет дан- ных
Тинидазол	3	Во II и III триместре	Нет	С	Нет

Метронидазол (*Metronidazole*)

Фармакологический/химический класс

- Антибиотики и антисептики, исключая сочетания с глюкокортико-стероидами/производные имидазола;
- прочие антибиотики/производные имидазола;
- антипротозойные средства/производные нитроимидазола.

Терапевтический класс

- Антибиотики и антисептики, используемые в гинекологии;
- антибиотики для системного применения;
- противопротозойные средства.

Механизм действия

Пролечарство. Проникает внутрь анаэробов или микроаэрофилов, где активируется путем восстановления нитрогруппы. Нитрогруппа метронидазола отнимает электрон от ферродоксина (белка микроорганизмов с высокой восстановительной способностью) и превращается в высоко-реактогенный свободный радикал, повреждающий ДНК микроба. После окисления ДНК радикал вновь восстанавливается до нитрогруппы с образованием метронидазола, цикл повторяется многократно.

Фармакологические эффекты

Противопротозойный, антибактериальный.

Спектр противомикробной активности

- Простейшие: *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Lambliia spp.*, *Leishmania spp.*
- Возбудители анаэробных инфекций: *Bacteroides spp.*, в том числе *B. fragilis*, *B. melaninogenicus*, *Clostridium spp.*, в том числе *C. difficile*,

Fusobacterium spp., *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis*; а также *Helicobacter pylori*.

- Неэффективен в отношении *Propionibacterium acnes*.
- Также активен против *Mobiluncus spp.*, *Mycoplasma hominis*, простейших — *Balantidium coli*; неэффективен в отношении факультативных анаэробов, облигатных аэробов, видов *Actinomyces spp.*, *Candida albicans*. В сочетании с амоксициллином активен против *Helicobacter pylori* (амоксициллин подавляет развитие резистентности к метронидазолу). К метронидазолу нечувствительны аэробные микроорганизмы и факультативные анаэробы, но в присутствии смешанной флоры (аэробы и анаэробы) метронидазол действует синергично с антибиотиками, эффективными против обычных аэробов.

Фармакокинетика

Относительная биодоступность вагинального геля в 2 раза выше биодоступности одноразовой дозы (500 мг) влагалищных таблеток; крем и гель для кожного применения всасываются минимально. Препарат обладает высокой проникающей способностью и при системном применении достигает бактерицидных концентраций в большинстве тканей и жидкостей организма. Связь с белками плазмы — 20%. Биотрансформация — в печени с образованием активных метаболитов; около 30–60% метронидазола метаболизируется в организме путем гидроксирования, окисления и глюкуронизации; основной метаболит (2-оксиметронидазол) оказывает противопрозоидное и противомикробное действие, его активность составляет 30% активности исходного соединения. $T_{1/2}$ при нормальной функции печени — 8 ч (6–12 ч). $T_{C_{max}}$ (237 нг/мл) вагинального геля — 6–12 ч. C_{max} — 6–40 мкг/мл в зависимости от дозы; C_{max} при нанесении 1 г геля, эквивалентного 7,5 мг метронидазола — до 66 нг/мл. Элиминация почками — 60–80% (20% в неизмененном виде), 6–15% — с фекалиями. Метронидазол и его основные метаболиты быстро удаляются при гемодиализе ($T_{1/2}$ — 2,6 ч); при перитонеальном диализе метронидазол выводится в незначительных количествах.

Показания к применению и дозирование

- Урогенитальный трихомониаз: однократно внутрь 2 г (уровень доказательности IA) или внутрь по 500 мг в сутки 2 раза в день в течение 7 дней (уровень доказательности IA). Эффективность обеих схем составляет 82–88%, при одновременном лечении полового партнера — 95%. Метронидазол в виде геля неэффективен. Во время курса лечения избегать половых отношений.
- Неспецифический вагинит различной этиологии, подтвержденный клиническими и микробиологическими данными, — интравагинально однократно 2 г или по 500 мг в сутки 2 раза в день в течение 10 дней.
- Трихомонадный вагинит — внутрь по 250 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней или по 400 мг 2 раза в сутки в течение 5–8 дней. Дополни-

тельно назначают метронидазол в форме вагинальных свечей или таблеток, при необходимости курс лечения повторяют или повышают дозу до 0,75–1 г в сутки; перерыв между курсами — 3–4 нед с проведением повторных лабораторных исследований. Альтернативная схема — 2 г однократно пациенту и его половому партнеру; беременным — по 2 г однократно.

- *Метронидазол — препарат выбора для лечения трихомонадного вагинита у беременных — уровень доказательности А, однако может повышать риск преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела — уровень доказательности В (Gülmezoglu A.M. Interventions for trichomoniasis in pregnancy // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2002. — Issue 3. Art. No.: CD000220. DOI: 10.1002/14651858.CD000220).*
- Урогенитальный трихомониаз у беременных: внутрь однократно 2 г (уровень доказательности IA) или по 500 мг в сутки 2 раза в день в течение 7 дней (уровень доказательности IA). Снижается ли при этом частота осложнений беременности не доказано.
- Бактериальный вагиноз: метронидазол 500 мг 2 раза в сутки внутрь 7 дней или гель 0,75% 5,0 г (полный аппликатор) интравагинально 1 раз в сутки в течение 5 дней. Альтернативная схема: метронидазол 2,0 г однократно внутрь.
- Рецидивирующий бактериальный вагиноз: метронидазол 500 мг 2 раза в сутки 10–14 дней (уровень доказательности IIIB).
- Метронидазол внутрь так же эффективен, как метронидазол в виде геля интравагинально (эффективность — 75–85%; уровень доказательности IA).
- Метронидазол 2,0 г так же эффективен, как и основные 2 схемы (около 85%), однако частота рецидивов выше составляет 35–50% против 20–33%; уровень доказательности IA).
- Инфекции органов малого таза. Внутрь по 400 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней, далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- I триместр беременности, кормление грудью, гиперчувствительность; лейкопения в анамнезе, органические поражения ЦНС, в том числе эпилепсия, печеночная недостаточность (в случае назначения больших доз).
- *С осторожностью!* II–III триместры беременности, почечная и/или печеночная недостаточность.

Побочные эффекты

- Частота побочных эффектов в целом — 6,5–83,2%; лечение потребовалось в 7,5% случаев, далее — см. Приложение ☉.

Передозировка

- Тошнота, рвота, судороги.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Антикоагулянты, производные индандиола и этил бискумацетата — подавление метаболизма антикоагулянтов и усиление их эффекта.
- Метронидазол для внутривенного введения не рекомендуют смешивать с другими препаратами, далее — см. Приложение ☉.
- Во время приема метронидазола и в течение 24 ч после отмены необходимо избегать приема алкоголя вследствие риска антабусной реакции.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Препарат быстро проникает через плаценту.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко; возможно канцерогенное воздействие на ребенка.

Отличительные характеристики

- Эффективен при трихомониазе (местное и системное применение), в том числе у беременных, лямблиозе, в составе комбинированного лечения для эрадикации *Helicobacter pylori*, при остром панкреатите, послеродовом эндометрите, для профилактики послеоперационных инфекций, в том числе после кесарева сечения, медицинского аборта, аппендэктомии, в качестве радиосенсибилизирующего средства при лучевой терапии опухолей, для лечения перитонита, амебиоза, балантидиоза, госпитальных инфекций дыхательной системы и органов таза, псевдомембранозного колита.
- Лечение бактериального вагиноза во время беременности не рекомендовано.
- При лечении трихомонадного вагинита женщинам необходимо воздерживаться от половой жизни. Обязательно одновременное лечение половых партнеров. Лечение не прекращают во время менструации. После лечения трихомониаза следует провести контрольные пробы до и после менструации в течение трех менструальных циклов, далее — см. Приложение ☉.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Метронидазол, таблетки 250 мг № 20; 250 мг № 30; 250 мг № 10; Биотэк МФПДК ЗАО — РФ;
- клион, таблетки 250 мг № 20; 200 мг № 20; Гедон Рихтер — РФ;
- трихопол, таблетки 250 мг № 20; *Polpharma Pharmaceutical Works S.A.* — Польша, далее — см. Приложение ☉.

Орнидазол (Ornidazole)**Фармакологический/химический класс**

- Антибиотики и антисептики, исключая сочетания с глюкокортикоидными/производными имидазола;

- другие антибиотики/производные имидазола;
- противоамебные препараты и другие антипротозойные средства/производные нитроимидазола.

Терапевтический класс

- Антибиотики и антисептики, используемые в гинекологии;
- антибиотики для системного применения;
- антипротозойные средства.

Механизм действия

См. метронидазол.

Фармакологические эффекты

Противопротозойный, антибактериальный.

Спектр противомикробной активности

См. метронидазол.

Фармакокинетика

F — 90%. Проникает в грудное молоко и большинство тканей, проходит через ГЭБ и плаценту. Связь с белками плазмы — 15%. Метаболизируется в печени путем гидроксирования, окисления и глюкуронизации. $T_{1/2}$ — 12–14 ч. Элиминация — 60–70% почками в виде метаболитов, 20–25% — с фекалиями, 5% — в неизменном виде.

Показания к применению и дозирование

- Трихомоноз — 0,5 г 2 раза в сутки (утром и вечером) в течение 5 дней; также одновременно назначают по 1 вагинальной таблетке (500 мг) на ночь (после гигиенической обработки наружных половых органов таблетку следует вводить глубоко во влагалище).
- Профилактика анаэробных инфекций в гинекологии — 1 г перед операцией, затем — 0,5 г 2 раза в сутки в течение 2–5 дней (в сочетании с цефтриаксоном), далее — см. Приложение 8.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью, алкоголизм, заболевания ЦНС, в том числе эпилепсия и рассеянный склероз.

Побочные эффекты

- Частота побочных эффектов в целом — 15,8–74,4%.
- Головная боль, головокружение (6,9–16,3%), нарушения сознания (тошнота, головокружение, сонливость — до 70%), тремор, ригидность, дискоординация движений, судороги, сенсорная или смешанная периферическая нейропатия; нарушения вкусовых ощущений; утомляемость.
- Тошнота, рвота (10,5%), диарея, изменение активности ферментов печени.
- Аллергические реакции.

Передозировка

- Симптомы — эпилептиформные судороги, депрессия, периферический неврит.
- Лечение симптоматическое; при судорогах — диазепам.

Клинически значимые взаимодействия

- Антикоагулянты кумаринового ряда — усиление эффекта и кровоточивости.
- Векурония бромид — удлинение миорелаксирующего действия.
- Совместим с этанолом — не ингибирует ацетальдегиддегидрогеназу, в отличие от других нитроимидазолов не вызывает дисульфирамоподобных реакций.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проведены. Препарат противопоказан в I триместре беременности.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Резюме и дополнительные сведения**Общие сведения**

См. метронидазол.

Отличительные характеристики

- Активен в отношении некоторых простейших, анаэробной флоры.
- Эффективен при лечении трихомониаза, лямблиоза, амебиаза, для профилактики послеоперационных инфекций.
- Орнидазол можно применять в комбинированном лечении для эрадикации *H. pylori*.
- Совместим с этанолом — в отличие от других производных имидазола, например метронидазола, не ингибирует ацетальдегиддегидрогеназу.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Тиберал, таблетки по 500 мг № 10; 500 мг № 3; *F. Hoffmann-La Roche Ltd* — Швейцария, далее — см. Приложение ☉.

Тинидазол (Tinidazole)**Фармакологический/химический класс**

- Другие антибиотики/производные имидазола;
- средства для лечения амебиаза и других заболеваний, вызванных простейшими/производные нитроимидазола.

Терапевтический класс

- Антибиотики системного действия;
- противопротозойные средства.

Механизм действия

См. метронидазол.

Фармакологические эффекты

Противопротозойный, антибактериальный — микробицидный.

Спектр противомикробной активности

Trichomonas vaginalis, *Entamoeba histolytica*, *Lambliа*; возбудители анаэробных инфекций (*Bacteroides spp.*, в том числе *Bacteroides fragilis*, *Prevotella melaninogenica*; *Clostridium spp.*, *Eubacter spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*).

Фармакокинетика

F — практически 100%. V_D — 0,7 л/кг; проникает через ГЭБ, плаценту; выделяется с грудным молоком в течение 72 ч после приема. Связь с белками плазмы — 12%. Биотрансформация в печени, метаболиты активны. $T_{1/2}$ — 12–14 ч. $T_{C_{max}}$ — 2 ч. C_{max} после приема внутрь 2 г — 40–51 мкг/мл, через 24 ч — 11–19 мкг/мл, через 72 ч — 1 мкг/мл. Элиминация — 50% с фекалиями; почками в неизменном виде — 25%, в виде метаболитов — 12%; подвергается обратному всасыванию в почечных канальцах.

Показания к применению и дозирование

- Трихомониаз уrogenитальный — 2 г однократно, по 150 мг 3 раза в день 5 дней или по 150 мг 2 раза в день 7 дней; вагинальный — необходимо дополнительное местное лечение, эффективность увеличивается при лечении обоих сексуальных партнеров.
- Неспецифический вагинит — 2 г однократно или по 2 г в течение 2 дней.
- Перитонит (в сочетании с другими препаратами по 400 мг тинидазола каждые 12 ч в течение 8 дней), абсцесс, эндометрит, эндомиометрит, пиосальпинкс — 0,8 г в сутки в сочетании с ампициллином, амикацином или нетилмицином.
- Сепсис, далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

Беременность (I триместр), кормление грудью, гиперчувствительность, органические заболевания ЦНС, нарушения кроветворения, детский возраст до 12 лет.

Побочные эффекты

- Частота побочных эффектов в целом — 12,1–53%, лечение требуется в 1,2% случаев, далее — см. Приложение ☉.

Передозировка

- Атаксия, тошнота, рвота, судороги.
- Лечение симптоматическое, гемодиализ.

Клинически значимые взаимодействия

- Антибиотики (аминогликозиды, рифампицин, цефалоспорины, эритромицин) и сульфаниламиды совместимы с тинидазолом.
- При одновременном применении с тинидазолом эффект непрямых антикоагулянтов усиливается, поэтому их дозу снижают на 50%, далее — см. Приложение ☉.

Беременность

Рекомендации FDA категории C. Проходит через плаценту, противопоказан в I триместре беременности.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко, применение у кормящих женщин противопоказано. Кормление грудью не рекомендовано во время лечения и в течение 72 ч после приема последней дозы. После лечения единственной дозой кормление грудью прекращают на 12–24 ч.

Резюме и дополнительные сведения

См. метронидазол.

Отличительные характеристики — см. Приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Тинидазол, таблетки по 500 мг № 4; *Polpharma Pharmaceutical Works S.A.* — Польша;
- тиниба, таблетки по 300 мг № 10; 500 мг № 4; *Cadila Pharmaceuticals Limited* — Индия;
- тинидазол-Акри, таблетки по 500 мг № 4; Акрихин ХФК ОАО — РФ.

4.4. КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Наименование препарата	РЛС		Критерии безопасности (FDA)		
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
Азитромицин + секнидазол + флуконазол	1	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Метронидазол + миконазол	2	Во II, III триместре	Нет	Нет данных	Нет данных
Тернидазол + неомицина сульфат + нистатин + преднизолон	3	Во II, III триместре	Нет	Нет данных	Нет данных

Азитромицин + секнидазол + флуконазол (*Azithromycin + Secnidazole + Fluconazole*)

Состав

Флуконазол, табл. 150 мг, азитромицин, табл. 1 г, секнидазол 2 табл. по 1 г.

Фармакологические эффекты

- Противомикробный;
- противопротозойный;
- противогрибковый (фунгистатический и фунгицидный)

Спектр противомикробной активности

- Активен в отношении:
 - *Streptococcus pneumoniae*, *St. pyogenes*, *St. agalacticae*, стрептококков групп С, F, G, *Staphylococcus aureus*, *St. viridans*; грамотрицательных бактерий: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, *Legionella pneumophila*, *H. ducrei*, *Campylobacter jejuni* и *Gardnerella vaginalis*; некоторых анаэробных микроорганизмов: *Bacteroides bivius*, *Clostridium perfringens* *Peptostreptococcus spp*; а также *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*;
 - дерматофитов (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Malassezia furfur*), дрожжевых грибов *Candida spp.* (включая *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*), плесневых грибов (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatidis*, *Coccidioides immitis*).
 - облигатных анаэробных бактерий (споро- и неспорообразующих), возбудителей некоторых протозойных инфекций: *Trichomonas spp.*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*.

Показания к применению и дозирование

- Сочетанные инфекции мочеполового тракта, трихомониаз, хламидийная инфекция, грибковые инфекции, а также сопровождающие их специфические и неспецифические циститы, уретриты.

Внутрь. Принимают все 4 таблетки, входящие в состав блистера (за 1 ч до еды или спустя 2 ч после) однократно.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к азитромицину (в том числе и к другим макролидам), секнидазолу (в том числе и к другим нитроимидазолам), флуконазолу (в том числе и к другим азольным соединениям).
- *С осторожностью!* При одновременном приеме с цизапридом, рифабутином.

Побочные эффекты

- Гиперчувствительность, другие анафилактические, анафилактоидные и аллергические реакции.
- Головокружение, головная боль.
- Тошнота, рвота, запоры, диарея, потеря аппетита, боли в животе, повышение активности аминотрансфераз (гепатотоксичное действие), гепатит, печеночная и сердечная недостаточность.
- Гипокалиемия с развитием фибрилляций желудочков (особенно при использовании больших доз), периферические отеки.

- Гипергликемия, гипертриглицеридемия, нейтропения, периферическая нейропатия, кожный зуд, отек легких, удлинение интервала $Q-T$, судороги, пируэтная тахикардия.
- Зуд, ощущение жжения во влагалище, кожная сыпь в области наружных половых органов; аллергические реакции.

Беременность и кормление грудью

Рекомендовано не применять!

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Сафоцид, 4 таблетки в одном блистере: Лайка Лэбс Лимитед — Индия, дистрибьюция ООО «Штада Маркетинг».

Метронидазол + миконазол (*Metronidazole + Miconazole*)

Состав

Метронидазол, табл. 500 мг (750 мг), миконазола нитрат 100 мг (200 мг).

Фармакологические эффекты

- Противомикробный;
- противопротозойный;
- противогрибковый (фунгистатический и фунгицидный)

Спектр противомикробной активности

- Активен в отношении:
 - *Gardnerella vaginalis* и анаэробных бактерий, включая анаэробный стрептококк и *Trichomonas vaginalis*;
 - грамположительных бактерий.

Показания к применению и дозирование

- Вагинальный кандидоз; трихомонадный вульвовагинит; бактериальный вагиноз; смешанная вагинальная инфекция.

Интравагинально. По 1 суппозиторию на ночь и утром в течение 7–14 дней.

Противопоказания

- Беременность (I триместр); гиперчувствительность к активным компонентам препарата или их производным; порфирия; эпилепсия; тяжелые нарушения функции печени; возраст до 18 лет (недостаточно данных о применении в этой возрастной категории).

Побочные эффекты

- Гиперчувствительность, другие анафилактические, анафилактоидные и аллергические реакции.
- Головокружение, головная боль, боль в животе.
- Зуд, ощущение жжения во влагалище, кожная сыпь в области наружных половых органов; аллергические реакции.

Беременность и кормление грудью

Препарат можно применять после I триместра беременности под наблюдением врача при условии, что предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

На время лечения следует прекратить грудное вскармливание, поскольку метронидазол проникает в грудное молоко. Кормление грудью можно возобновить через 24–48 ч после окончания лечения.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для интравагинального введения

- Нео-Пенотран, супп. вагинальные №7, №14; *Bayer Schering Pharma AG* — Германия;
- нео-пенотран форте, супп. вагинальные №7; *Bayer Schering Pharma AG* — Германия.

Тернидазол + неомицина сульфат + нистатин + преднизолон (*Ternidazole + Neomycin + Nistatin + Prednisolone*)

Состав

Тернидазол 200 мг, неомицина сульфат 100 мг, нистатин 100 000 ЕД, преднизолон метасульфобензоат натрия 3 мг.

Фармакологические эффекты

- Противомикробный;
- противовоспалительный;
- противогрибковый (фунгистатический и фунгицидный).

Спектр противомикробной активности

- Тернидазол активен в отношении большинства анаэробов — как грамотрицательных, так и грамположительных: бактериоидов (включая *B. fragilis*), клостридий (включая *C. difficile*), *Fusobacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *P. niger*, *G. vaginalis*. Устойчивым является *P. acnes*.
- Неомицин эффективен по отношению ко многим грамположительным и грамотрицательным микробам, (*Staph.*, *Strept. u m.d.*), среднеэффективен против аэробных микроорганизмов (*Corinebacterium diphtheriae*, *Listeria monocitogenes*); энтеромикробов. Неактивен в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, анаэробных микроорганизмов. Резистентность бактерий к неомицину практически не развивается.
- Нистатин оказывает фунгистатическое и фунгицидное действие в отношении дрожжей и дрожжеподобных грибов, особенно *Candida* spp. (в том числе *Candida albicans*), а также *Aspergillus* spp. При местном применении действует преимущественно на *Candida* spp.

Показания к применению и дозирование

- Бактериальные вагиниты, вызванные банальной пиогенной флорой; трихомонадные вагиниты, грибковые вагиниты, вызванные *Candida albicans*; вагиниты, вызванные смешанной инфекцией (трихомонадами, анаэробной инфекцией и дрожжеподобными грибами).
- Для профилактики развития инфекций: перед оперативным лечением гинекологических заболеваний; перед родами или абортom; до и

после установки противозачаточной спирали; перед внутриматочными исследованиями.

Интравагинально. По 1 таблетке на ночь в течение 10–20 дней.

Противопоказания

- Беременность I триместр, кормление грудью, гиперчувствительность к активным компонентам препарата.

Побочные эффекты

- Аллергические реакции.
- Ощущение жжения во влагалище, местное раздражение

Беременность и кормление грудью

Возможно применение препарата в периоды беременности и лактации только в тех случаях, когда польза от лечения превышает потенциальный риск для плода или младенца.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для интравагинального введения

- Тержинан, таблетки вагинальные №6, №10; *Laboratoires Bouchara-Recordati* — Франция.

ИММУНОТРОПНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЗУС-КОНФЛИКТА

Иммунотропные препараты активно изучают. Однако однозначных данных об их эффективности нет. Отдельные работы свидетельствуют о локальных изменениях продукции факторов иммунной защиты. Так или иначе, существование этой группы разрешенных к использованию лекарственных средств дает возможность каждому специалисту сделать свое заключение о целесообразности использования данных препаратов несмотря на отсутствие доказательной базы.

100-летний опыт использования «иммуноагрессивных» средств для «деблокирования» иммунной системы при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза демонстрирует их эффективность, особенно в случаях персистирующего прогрессивного течения воспалительного процесса, сопряженного, как правило, с аутоиммунными нарушениями.

В начале XX века на смену употреблявшемуся в качестве пирогена коровьему молоку пришла гоновакцина, а затем пирогенал и продигозан, весьма успешно зарекомендовавшие себя для лечения хронических ВЗОМТ.

Что касается беременных, то с середины прошлого столетия традиционное использование антирезус RhD иммуноглобулина в послеродовом периоде сменилось активной иммунопрофилактикой резус-конфликта при уже наступившей беременности, сохранив методологию профилактики резус-конфликта при последующих беременностях.

Распространившаяся в последние годы иммунотерапия беременных, имеющая целью противoinфекционное и иммуностимулирующее действие, также не имеет доказательной базы. Тем не менее ее широко используют при носительстве патогенных и условно-патогенных инфектов, а также при наличии очагов воспаления во влагалище, шейке матки, экстрагенитальных очагов воспаления у беременных.

Наиболее изучены интерферон альфа-2, иммуноглобулин человеческий, октагам, габриглобин, пентаглобин. Последние два из них хорошо зарекомендовали себя при лечении послеродовых септических заболеваний. Несмотря на отсутствие исследований, позволяющих получить достоверный результат, многочисленные работы продемонстрировали эффективность включения интраглобина, пентаглобина в комплекс противосептической терапии.

Иммуномодуляторы составляют группу разных по химическому строению и механизму действия лекарственных препаратов, оказывающих направленное корригирующее действие на иммунную систему. Ситуация, когда собственные защитные механизмы организма дают сбой, может возникнуть при хронических воспалительных заболеваниях, вирусных инфекциях, а так же как исход других тяжелых заболеваний, сопровождаемых вторичной иммунной недостаточностью. Клинически это может проявляться часто рецидивирующими вирусными, бактериальными или грибковыми инфекциями, не поддающимися традиционным методам лечения.

Современные иммуномодуляторы делят на три основные группы:

- **эндогенного** происхождения, которые, в свою очередь, подразделяют на *иммунорегуляторные пептиды*, полученные из центральных органов иммунитета — тимуса (тактивин, тималин), костного мозга (миелопид); *цитокины* — продуцируемые активированными иммунокомпетентными клетками и служащие регуляторами межклеточных взаимодействий; *интерфероны* — вещества белковой природы, вырабатываемые клетками в ответ на проникновение вирусов, а также на воздействие ряда других природных или синтетических соединений (индукторов интерферона); *иммуноглобулины* — высокоочищенные белковые фракции, обладающие функцией переносчиков антител, иммуномодулирующая роль которых активно изучается в настоящее время;
- **экзогенного** происхождения, к ним относят препараты *бактериального* происхождения, такие как пирогенал, продигиозан, обладающие способностью усиливать функциональную активность нейтрофилов и макрофагов;
- **синтетические**, среди которых выделяют вещества, полученные с помощью направленного химического синтеза (полиоксидоний); известные препараты, обладающие иммуномодулирующим действием (левамизол), аналоги иммуномодуляторов эндогенного происхождения (ликопид, имунофан).

Использование препаратов данной группы в акушерско-гинекологической практике обусловлено необходимостью комплексной терапии хронических и острых воспалительных заболеваний.

Иммунотропные лекарственные средства

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
Интерлейкин-2	1	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Интерферон бета-1a	2	Нет	Нет	С	Нет данных
Интерферон альфа-2	3	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Интерферон альфа-2a	4	Нет	Нет	С	Нет данных
Интерферон альфа-2b	5	Нет	Нет	С	Нет данных
Меглюмина акридон-ацетат	6	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Оксодигидроакридин-ацетат натрия	7	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Аминодигидрофтала-зиндион натрия	8	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Имуноглобулин человека нормальный	9	Нет	Нет	С	Нет данных
Рибонуклеат натрия (ри-достин*)	10	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Дезоксирибонуклеат натрия (деринат*)	11	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Тилорон (лавомакс*, амиксин*)	12	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Инозин пранобекс	13	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Вобэнзим	14	Да	Да	Нет данных	Нет данных
Пирогенал	15	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Продигиозан	16	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Азоксимера бромид (полиоксидоний*)	17	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Левамизол (декарис*)	18	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Глюкозаминил мурамил-дипептид (ликопид*)	19	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Имунофан*	20	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Имуноглобулин человека антирезус Rho[D]	21	Да	Да	Нет данных	Нет данных

Интерлейкин-2 (*Interleukin-2*)

Фармакологический/химический класс

Иммуностимулирующее средство.

Терапевтический класс

Иммуностимулирующее средство.

Механизм действия

Природный гликопротеин, содержащий 133 аминокислотных остатка, с молекулярной массой 15 000. Играет ключевую роль в процессах инициации и развития иммунного ответа, оказывает множественное действие на различные компоненты и звенья иммунной системы. Стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, активирует их, вызывая трансформацию в Т-киллеры, при этом спектр их лизирующего действия расширяется, и они способны уничтожать разнообразные патогенные микроорганизмы и малигнизированные клетки. Усиливает образование иммуноглобулинов В-лимфоцитами, активирует функцию моноцитов и тканевых макрофагов.

Фармакологические эффекты

Иммуностимулирующий.

Показания к применению и дозирование

- Септические состояния, сопровождающиеся иммунодепрессией (акушерско-гинекологический, хирургический сепсис).
– Вводят внутривенно капельно (в течение 4–6 ч) по 1–2 млн МЕ/сут. При необходимости выполняют 2–3 повторных введения с перерывами в 2–3 дня.

Противопоказания

- Беременность, болезнь Крона (возможен рецидив).
- Гиперчувствительность.
- Тяжелые и осложненные формы сердечно-сосудистых заболеваний.

Побочные эффекты

- Зависят от дозы и пути введения; возможно развитие тяжелой токсичности; описаны летальные исходы, далее — см. Приложение ☉.

Передозировка

- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Глюкокортикоиды — возможно снижение противоопухолевой активности интерлейкина-2. Следует избегать комбинирования при назначении больным со злокачественными опухолями.
- НПВС (особенно индометацин, ибупрофен) — возможно усиление нефротоксичности при одновременном применении.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Ввиду потенциальной угрозы для плода женщинам детородного возраста во время лечения интерлейкином-2 рекомендовано использование контрацептивов.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Ввиду потенциального риска нежелательного воздействия на ребенка во время лечения интерлейкином-2 кормление грудью рекомендовано прекратить.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Ронколейкин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузии 0,2 мг — №2; 0,2 мг — №5; 0,2 мг — №10; 0,5 мг — №10; 1 мг — №2; 1 мг — №5; 1 мг — №10; 2 мг — №2; 2 мг — №5; 2 мг — №10; 3 мг — №2; 3 мг — №5; 3 мг — №10; 5 мг — №2; 5 мг — №5; 5 мг — №10; — РФ.
- Ронколейкин, раствор для внутривенного и подкожного введения 0,1 мг/мл — 1 мл №5; 0,25 мг/мл — 1 мл №5; 0,5 мг/мл — 1 мл №5; 1 мг/мл — 1 мл №5; Биотех ООО — РФ.

Интерферон бета-1а (*Interferon beta-1a*)

Фармакологический/химический класс

Цитокины и иммуномодуляторы/интерфероны.

Терапевтический класс

Иммуностимуляторы.

Механизм действия

Цитокин, интерферон I типа. Связывается со специфическими рецепторами на клеточной мембране, запускает каскад межклеточных взаимодействий, приводящих к экспрессии многочисленных генных продуктов и маркеров: белка Мх, 2',5'-олигоденилатсинтетазы, неоптерина. Их роль в реализации эффектов интерферона бета-1а при рассеянном склерозе не выяснена.

Фармакологические эффекты

- Противовирусный.
- Иммуностимулирующий.
- Антипролиферативный.

Фармакокинетика

Биодоступность при внутримышечном введении — 40%, при подкожном — в 3 раза ниже (подкожное введение не может заменить внутримышечную инъекцию). При внутримышечном введении время достижения максимальной концентрации (совпадает с пиком противовирусной активности) составляет 9,8 ч (3–15 ч), при подкожном введении — 7,8 ч (3–18 ч). $T_{1/2}$ — 10 ч при внутримышечном введении, 8,6 ч — при подкожном введении. Биологический ответ возникает при введении в дозе 15–75 мкг.

Показания к применению и дозирование

- Острые и хронические воспалительные заболевания, в том числе и органов репродуктивной системы.
- Лечение остроконечных кондилом.

- Вводят внутримышечно 30 мкг (6 млн МЕ) один раз в неделю в одно и то же время (в один и тот же день недели); место инъекции следует менять каждую неделю.

Противопоказания

- Беременность.
- Лактация.
- Гиперчувствительность.
- *С осторожностью!* Почечная и (или) печеночная недостаточность, угнетение костномозгового кроветворения; стенокардия, тяжелая сердечная недостаточность, аритмии.

Побочные эффекты

- Гриппоподобный синдром: головная боль, лихорадка, озноб, миалгия, ощущение усталости, недомогание, в меньшей степени — артралгия.
- Тахикардия, сердцебиение, повышение артериального давления, кардиалгия, аритмия, кардиомиопатии.
- Боль в животе, головокружение, тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, гепатит.
- Головная боль, головокружение, обморочные состояния, бессонница, нарушение речи, опоясывающий герпес, атаксия, суицидальные идеи, миастения (вплоть до обратимого паралича мышц), деперсонализация, судороги.
- Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, гиперемия кожи (в том числе приливы крови к лицу и верхней части грудной клетки).

Клинически значимые взаимодействия

- Средства, подавляющие функцию костного мозга, — усиление миелосупрессивного эффекта.
- Совместим с глюкокортикоидами, АКТГ. Интерфероны снижают активность ферментов, связанных с цитохромом P450.
- Следует соблюдать осторожность при назначении вместе с лекарственными средствами, клиренс которых в значительной степени зависит от системы цитохрома P450 (противоэпилептические препараты, антидепрессанты).

Беременность

Рекомендации FDA категории C. Не применять.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Иммуноглобулин человека нормальный, раствор для внутримышечного введения 15 мл/доза; ампула 1,5 мл; Микроген НПО ФГУП МЗ РФ — Россия;
- авонекс, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 30 мкг; Бен Венью Лабораторис Инк — США;

- авонекс, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 30 мкг; Пьер Фабр Медикамент Продакшн — Франция;
- авонекс, раствор для внутримышечного введения 60 мкг/мл — 0,5 мл №4; Веттер Фарма-Фертигунг ГмБХ и Ко.КГ — Германия;
- ребиф, раствор для подкожного 22 мкг — 0,5 мл №3; 22 мкг — 0,5 мл №12; 44 мкг — 0,5 мл №3; 44 мкг — 0,5 мл №12; Индустрия Фарма-сьютика Сероно С.п.А. — Италия.

Интерферон альфа-2 (*Interferon alfa-2*)

Фармакологический/химический класс

Не определен.

Терапевтический класс

Не определен.

Механизм действия

Интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2 (смесь подтипов). В сочетании с антиоксидантами (аскорбиновая кислота, витамин Е) противовирусная активность возрастает в 10–14 раз, а также усиливается иммуномодулирующее действие на Т- и В-лимфоциты. При введении суппозиторий отмечены большая, по сравнению с инъекционным применением, длительность циркуляции интерферона в сыворотке крови и отсутствие побочных явлений (гриппоподобного синдрома), возникающих при парентеральном введении. При этом к рекомбинантному интерферону альфа-2 не образуются антитела и нормализуется функционирование эндогенной системы интерферона.

Фармакологические эффекты

- Противовирусный.
- Противомикробный.
- Иммуномодулирующий.
- Антипролиферативный.

Фармакокинетика

Не всасывается из ЖКТ. При внутримышечном и подкожном введении биодоступность превышает 80%. Объем распределения при C_{ss} после внутривенного введения — 0,4 л/кг. При парентеральном введении подвергается метаболизму. Не проникает через ГЭБ. $T_{1/2}$ при внутримышечном введении — 6–8 ч, при внутривенной инфузии — 3,7–8,5 ч. $T_{C_{max}}$ после внутримышечного и подкожного введения — 3,8 и 7,3 ч соответственно. После ректального введения через 12 ч отмечают снижение концентрации препарата в сыворотке крови, что обуславливает необходимость его повторного введения. Элиминируется почками (метаболиты практически полностью реабсорбируются в канальцах); в системной циркуляции определяют лишь незначительные количества неизмененного интерферона.

Показания к применению и дозирование

Дозы приведены в международных единицах (МЕ).

- Вирусные (гриппозные, аденовирусные, энтеровирусные, герпетические, паротитные), вирусно-бактериальные инфекции.
- Герпетические поражения кожи и слизистых оболочек.
 - Препарат применяют наружно (в виде мази). Лечение начинают при возникновении первых признаков герпетических поражений кожи и слизистых оболочек и в первые 2–3 дня рецидива герпеса различной локализации с образованием эритемы, отечности, пузырьков, жжения (лечение продолжают 5–7 дней). Мазь наносят тонким слоем на очаги поражения и осторожно втирают 2–3 раза в сутки, далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- Беременность; тяжелые формы аллергических заболеваний.
- Гиперчувствительность, в том числе к продуктам, содержащим какао (важно для назначения препарата в виде ректальных суппозиторий).

Побочные эффекты

См. Приложение ☉.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

См. Приложение ☉.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко у человека. У мышей интерфероны альфа проникают в грудное молоко. Ввиду потенциального риска возникновения серьезных побочных эффектов у ребенка во время лечения интерфероном альфа-2 кормление грудью рекомендовано прекратить.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Реаферон-ЕС-Липинт, лиофилизат для приготовления суспензии
Для приема внутрь 1 млн МЕ — №1; 1 млн МЕ — №3; 1 млн МЕ — №5, далее — см. Приложение ☉.

Интерферон альфа-2a (Interferon alfa-2a)**Фармакологический/химический класс**

Цитокины и иммуномодуляторы/интерфероны.

Терапевтический класс

Противоопухолевые и иммуномодулирующие средства/иммуностимуляторы.

Механизм действия

Синтетический рекомбинантный интерферон альфа-2 (подтип а) — полипептид, содержащий 165 аминокислотных остатков (лизин в 23-й и гистидин в 34-й позиции), получаемый в процессе рекомбинации ДНК генетически модифицированных *Escherichia coli*. Влияет на синтез РНК, ДНК и клеточных белков (включая онкогены). Точный механизм противоопухолевого действия неизвестен, предполагается его связь с противовирусным, антипролиферативным или иммуномодулирующим действием. Многие эффекты, в отличие от таковых других белков человека, частично или полностью исчезают при его испытании на животных. Тем не менее у макака резус обнаружена его значительная активность против вируса осповакцины.

Фармакологические эффекты

- Противовирусный.
- Иммуномодулирующий.

Фармакокинетика

Не всасывается из ЖКТ. При введении в очаг поражения в плазме крови не определяется, но присутствующие системные эффекты свидетельствуют о его некоторой системной абсорбции. При внутримышечном и подкожном введении биодоступность превышает 80%. VD (после внутривенной инфузии в дозе 36 млн МЕ) при C_{ss} — 0,22–0,75 л/кг (в среднем — 0,4 л/кг). Не проникает через ГЭБ. Полностью фильтруется клубочками и быстро расщепляется во время канальцевой реабсорбции. $T_{1/2}$ при внутримышечном введении — 6–8 ч (возможна кумуляция), при внутривенной инфузии — 3,7–8,5 ч (в среднем — 5,1 ч). Максимальный эффект при лечении остроконечных кондилом отмечают через 4–8 нед после начала терапии. $T_{C_{max}}$ после однократного внутримышечного и подкожного введения — 3,8 и 7,3 ч соответственно

Показания к применению и дозирование

Дозы приведены в международных единицах (МЕ).

- Остроконечные кондиломы.

— Внутримышечно или подкожно по 1–3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 1–2 мес, далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Декомпенсированные заболевания сердца (в том числе в анамнезе).
- Тяжелая почечная или печеночная недостаточность.
- Хронический гепатит, сопровождающийся выраженной декомпенсацией или циррозом печени.
- Хронический гепатит у больных, получающих или недавно получавших иммунодепрессанты (за исключением кратковременного лечения глюкокортикоидами).
- Хронический миелолейкоз (в случае предстоящей или возможной аллогенной трансплантации костного мозга в ближайшем будущем).

Побочные эффекты

См. Приложение ☉.

Передозировка

- Повторное введение в больших дозах может сопровождаться глубокой летаргией, вялостью, прострацией и комой (0,4%).
- Лечение: симптоматическая и поддерживающая терапия.

Клинически значимые взаимодействия

- Снижает активность микросомальных ферментов печени системы цитохрома P450 (необходимо учитывать при одновременном назначении препаратов, метаболизируемых этим путем).
- Снижает клиренс теофиллина.
- Усиливает нейротоксичное и кардиотоксичное действие лекарственных средств, назначавшихся ранее или одновременно.

Беременность

Рекомендации FDA категории C. Контролируемые исследования на человеке не проведены. При назначении непосредственно перед родами или кесаревым сечением следует помнить о токсичном воздействии на недоношенных детей.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко человека. Ввиду потенциального риска кормление грудью рекомендовано прекратить.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Парентеральное введение**

- Роферон-А, раствор для внутримышечного и подкожного введения 18 млн МЕ — 0,6 мл №1; Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ и Ко.КГ — Германия;
- роферон-А, раствор для подкожного введения 3 млн МЕ — 0,5 мл №1; 4,5 млн МЕ — 0,5 мл №1; 6 млн МЕ — 0,5 мл №1; 9 млн МЕ — 0,5 мл №1; Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд — Швейцария.

Интерферон альфа-2b (*Interferon alfa-2b*)**Фармакологический/химический класс**

Цитокины и иммуномодуляторы/интерфероны.

Терапевтический класс

Противоопухолевые и иммуномодулирующие средства/иммуностимуляторы.

Механизм действия

Синтетический рекомбинантный интерферон альфа-2 (подтип b) — полипептид, содержащий 165 аминокислотных остатков (аргинин в 23-й и гистидин в 34-й позиции), получаемый в процессе рекомбинации ДНК генетически модифицированных *Escherichia coli*. Взаимодействуя со специфическими рецепторами на поверхности клеток, влияет на синтез РНК, ДНК и клеточных белков (включая онкогены). Точный механизм проти-

воопухолевого действия неизвестен, предполагают его связь с противовирусным, антипролиферативным или иммуномодулирующим эффектом.

Фармакологические эффекты

- Противовирусный.
- Иммуномодулирующий
- Антипролиферативный.

Фармакокинетика

Не всасывается из ЖКТ. При внутримышечном введении системной абсорбции подвергается более 70% дозы. При внутримышечном и подкожном введении биодоступность превышает 80%. Не проникает через ГЭБ. Биотрансформация осуществляется почками (полностью фильтруется клубочками и быстро расщепляется при канальцевой реабсорбции). $T_{1/2}$ при внутримышечном введении — 6–8 ч, при внутривенной инфузии — 3,7–8,5 ч (в среднем — 5,1 ч). Элиминируется почками (метаболиты практически полностью реабсорбируются в канальцах).

Показания к применению и дозирование

Дозы приведены в международных единицах (МЕ), соответствующих противовирусной активности стандартного международного препарата человеческого лейкоцитарного интерферона, установленной ВОЗ.

- Острые и хронические гинекологические воспалительные заболевания.
— Острые (легкая, среднетяжелая и тяжелая формы): по 1 млн МЕ 2 раза в сутки в течение 5–6 дней, затем дозу снижают до 1 млн МЕ/сут и вводят еще в течение 5 дней, далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- Беременность.
- Лактация.
- Гиперчувствительность (к рекомбинантному интерферону альфа-2b или любому другому компоненту препарата).
- Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (неконтролируемая ХСН, недавно перенесенный инфаркт миокарда, выраженные нарушения сердечного ритма).
- Тяжелая почечная и (или) печеночная недостаточность (в том числе вызванная метастазами).
- Эпилепсия и другие тяжелые нарушения функции ЦНС, особенно выражающиеся депрессией, суицидальными мыслями и попытками (в том числе в анамнезе).
- Хронический гепатит с декомпенсированным циррозом печени и у больных, получающих или получавших недавно лечение иммуносупрессивными препаратами (не считая заверченный кратковременный курс лечения глюкокортикоидами).

Побочные эффекты

См. Приложение ☉.

Передозировка

Не описана.

Клинически значимые взаимодействия

- Общие для всех интерферонов альфа — см. интерферон альфа-2.
- Совместим с 0,9% раствором хлорида натрия, раствором Рингера, лактатсодержащим раствором Рингера, растворами аминокислот и 5% раствором натрия гидрокарбоната.

Беременность

Рекомендации FDA категории С.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко человека. Ввиду потенциального риска возникновения серьезных побочных эффектов у ребенка во время лечения кормление грудью рекомендовано прекратить.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Парентеральное введение**

- Интерферон альфа-2 человеческий рекомбинантный, 17 млн МЕ/мл; бут. 50 мл, 100 мл, 150 мл — Вектор-Медика — Россия;
- альтевир, раствор для инъекция 1 млн МЕ — 0,5 мл №1; №5; №10; 5 млн МЕ — 1 мл №10; Фармапарк ООО — РФ;
- альфарона, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения 1 млн МЕ — №1; №5; №10; 5 млн МЕ — №10; Фармаклон НПП ООО — РФ;
- интрон А, раствор для подкожного введения 10 млн МЕ — 1 мл №1; Шеринг-Плау (Бринни) Компани — Ирландия;
- лайфферон, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и закапывания в глаз 1 млн МЕ — №10; №5; 3 млн МЕ — №10; Вектор-Медика ЗАО — РФ;
- реальдирон, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения 1 млн МЕ — №5; 18 млн МЕ — №5; 3 млн МЕ — №5; 5 млн МЕ — №5; 6 млн МЕ — №5; 9 млн МЕ — №5; Лемери С.А. Де С.В. — Мексика;
- реаферон-ЕС, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения 1 млн МЕ — №10; №5; 3 млн МЕ — №10; Вектор-Медика ЗАО — РФ.

Меглюмина акридонат (Meglumine acridonacetate)**Фармакологический/химический класс**

Иммуномодулятор.

Терапевтический класс

Иммуномодулирующее, иммуностимулирующее средство.

Механизм действия

Низкомолекулярный индуктор интерферона. Основные клетки-мишени — Т- и В-лимфоциты, стимуляция продукции интерферонов

α -, β - и γ -интерферонов (60–80 ЕД/мл и выше) лейкоцитами, макрофагами, эпителиальными клетками, а также тканями селезенки, печени, легких, мозга.

Фармакологические эффекты

- Иммуномодулирующий.
- Иммуностимулирующий.
- Противовирусный.
- Противовоспалительный.

Фармакокинетика

Проникает через ГЭБ. $T_{1/2}$ — 4–5 ч. C_{\max} — через 1–2 ч, постепенно снижается в течение 7 ч. Элиминация в течение 24 ч. Не кумулирует.

Показания к применению и дозирование

- Цитомегаловирусная и герпетические инфекции.
 - 10 инъекций по приведенной схеме (курсовая доза — 2,5 г), повторный курс (для закрепления эффекта) — 5–7 инъекций или по 0,3–0,6 г (курсовая доза — 3–6 г) через 10–12 дней; возможно применение в сочетании с другими противогерпетическими препаратами, далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- Беременность.
- Лактация.
- Гиперчувствительность, цирроз печени (в стадии декомпенсации).

Побочные эффекты

- Аллергические реакции.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Совместим со всеми лекарственными средствами.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Противопоказан.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Циклоферон, таблетки, покрытые оболочкой 150 мг — №10; 150 мг — №50; РФ, далее — см. Приложение ☉.

Оксодигидроакридинацетат натрия (Sodium oxodihydroacridinylacetate)

Фармакологический/химический класс

Иммуностимулирующее средство.

Терапевтический класс

Иммуностимулирующее средство системного действия.

Механизм действия

Индукция синтеза эндогенных интерферонов. Активация эффекторных звеньев Т-клеточного иммунитета и макрофагов, стимуляция активности полиморфноядерных лейкоцитов, натуральных киллеров, стволовых клеток костного мозга. Формирование резистентности клеток к вирусам, индукция иммунных реакций, направленных на уничтожение вируса и пораженных клеток.

Фармакологические эффекты

- Иммуностимулирующий — максимальная активность интерферонов в крови и тканях отмечается через несколько часов после внутримышечного введения и сохраняется в течение 16–20 ч.
- Противовирусный.
- Противоопухолевый.

Фармакокинетика

Элиминация почками в неизменном виде.

Показания к применению и дозирование

- Герпетическая инфекция различной локализации (в том числе рецидивирующая).
– Внутрь по 6 таблеток одновременно за 0,5 ч до еды (не разжевывать) на 1-, 3-, 6-, 9- и 12-й дни приема; курс лечения — 12 дней, далее — см. Приложение ☉.
- Цервицит и сальпингит хламидийной этиологии (в сочетании с фторхинолонами).

Противопоказания

- Гиперчувствительность, тяжелая почечная недостаточность (клиренс менее 30 мл/мин), аутоиммунные заболевания.

Побочные эффекты

- Субфебрилитет, аллергические реакции, болезненность в месте инъекции.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Физико-химической несовместимости и других видов нежелательного взаимодействия не обнаружено.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Неовир, таблетки, покрытые оболочкой 125 мг — №6; 125 мг — №12; 125 мг — №24; РФ.

Парентеральное введение

- Неовир, раствор для внутримышечного введения 125 мг/мл — 2 мл №5; — РФ;
- неовир, раствор для внутримышечного введения 125 мг/мл — 2 мл №3; 125 мг/мл — 2 мл №5; Российский кардиологический НПК ФГУ Росмедтехнологий — Экспериментальное производство медико-биологических препаратов — РФ.

Аминодигидрофталазиндион натрия
(Aminodihydrophthalasindione sodium)**Фармакологический/химический класс**

Не определен.

Терапевтический класс

Не определен.

Механизм действия

Не установлен.

Фармакологические эффекты

- Иммуностимулирующий: подавляет (обратимо на 6–8 ч) активность макрофагов, продукцию белков острой фазы, ответственных за развитие интоксикационного синдрома и диареи.
- Нормализует функциональное состояние макрофагов, восстанавливает их антигенпредставляющую и регулирующую функции. Увеличивает антибактериальную активность нейтрофилов, облегчает фагоцитоз и повышает неспецифическую защиту организма.
- Противовоспалительный.

Фармакокинетика

$T_{1/2}$ — 15–30 мин. Элиминация преимущественно почками.

Показания к применению и дозирование

- Острые и хронические воспалительные заболевания.
 - Суппозитории ректальные (дополнительно): хронический рецидивирующий фурункулез, хроническая рецидивирующая герпесвирусная инфекция (по 0,1 г ежедневно в течение 20 дней), послеоперационные гнойно-септические осложнения (в составе комплексной терапии по 0,1 г через день, курс — 15–20 суппозиториев).
 - Внутримышечно, ректально. В остром периоде заболевания начальная доза — 0,2 г, затем по 0,1 г 2–3 раза в день (через каждые 4–6 ч); при хронических заболеваниях по 0,1 г 2 раза в день (через 6–8 ч) до исчезновения симптомов интоксикации и/или диареи. Курс лечения до 10 дней.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, гиперчувствительность.
- *С осторожностью!* Воспалительные заболевания прямой кишки.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Не описаны.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Не применять!

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Парентеральное введение**

- Галавит, порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 100 мг — №1; 100 мг — №5; — РФ, далее — см. Приложение ☉.

**Иммуноглобулин человека нормальный
(Immunoglobulin human normal)****Фармакологический/химический класс**

Иммуноглобулины/иммуноглобулин человека нормальный.

Терапевтический класс

Иммунные сыворотки и иммуноглобулины.

Механизм действия

- Основным компонентом препаратов нормального человеческого иммуноглобулина является иммунологически активная фракция белка сыворотки крови человека. Около 95–96% общего белка представлено IgG.
- Иммуноглобулин обладает широким спектром свойств антител против бактерий, вирусов и других возбудителей инфекционных заболеваний. У больных, страдающих первичными или вторичными синдромами иммунодефицита, иммуноглобулин обеспечивает восполнение недостающих антител класса IgG, что снижает риск инфекции. При применении в адекватных дозах возможно восстановление патологически низкого уровня IgG до нормального.
- Иммуноглобулин человека нормальный обладает также неспецифической и иммунорегуляторной активностью, проявляющейся в повышении резистентности организма и противовоспалительном действии.

Фармакологические эффекты

Иммуностимулирующий, восполнение иммуноглобулинов.

Фармакокинетика

При внутривенной инфузии биодоступность иммуноглобулина человека нормального составляет 100%. Иммуноглобулин G сравнительно быстро распределяется между плазмой и внесосудистой жидкостью. Через

3–7 дней достигается равновесие между сосудистой и внесосудистой системами. Время биологического полувыведения иммуноглобулина G составляет в среднем 21–34 дня. Существуют значительные индивидуальные вариации значений $T_{1/2}$, которые могут быть важны при определении дозового режима для конкретного больного.

Показания к применению и дозирование

- В качестве средства для иммуномодуляции и снижения активности воспалительного процесса.
 - Иммуноглобулин человека нормальный вводится путем медленной внутривенной капельной инфузии (в течение 15–30 мин). Концентрация в растворе для внутривенного вливания может варьировать от 3 до 12% в зависимости от используемого объема. Разовая доза иммуноглобулина составляет 0,05–0,2 г/кг массы тела (2,5–10 г). В отдельных случаях, при тяжелых септико-токсемических состояниях, суточная доза иммуноглобулина может быть увеличена до 1 г/кг массы тела. Курс лечения состоит из 3–10 инфузий, проводимых через 24 ч (в зависимости от тяжести заболевания).
- Для заместительной терапии с целью профилактики инфекций у больных с синдромами первичного иммунодефицита.
- В качестве заместительной терапии для профилактики инфекций у больных с синдромом вторичного иммунодефицита с гипогаммаглобулинемией и повторными инфекциями.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к препаратам человеческого иммуноглобулина, препаратам крови.
- Наличие антител к IgA (у больных с дефицитом IgA за счет образования к нему антител).
- В случаях тяжелого сепсиса единственным противопоказанием для введения иммуноглобулина является анафилактический шок на препараты крови в анамнезе.
- *С осторожностью!* Беременность и кормление грудью, декомпенсированная ХСН, сахарный диабет, почечная недостаточность, обострение аллергического процесса, заболевания, в генезе которых ведущими являются иммунопатологические механизмы: коллагеноз, иммунные заболевания крови, нефрит; мигрень.

Передозировка

- Симптомы: при внутривенном введении возможны гиперволемия, повышенная вязкость крови (особенно у пациентов с нарушением функции почек или в пожилом возрасте).
- Лечение симптоматическое.

Побочные эффекты

- Гриппоподобный синдром: повышение температуры тела, озноб, головная боль, слабость.

- Далее — см. Приложение ④.

Клинически значимые взаимодействия

- Трансфузионная терапия иммуноглобулином для внутривенного введения может сочетаться с другими лекарственными средствами: антибиотиками, цитокинами, бактериофагами.
- Иммуноглобулин человека нормальный не следует смешивать ни с какими другими лекарственными средствами и всегда следует вливать, используя отдельную капельницу.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Парентеральное введение**

- Габриглобин (иммуноглобулин человека нормальный), лиофилизат для приготовления раствора для инфузии 2,5 г — №1; Ивановская областная станция переливания крови ГУЗ — РФ.

Рибонуклеат натрия (*Sodium ribonucleate*)**Фармакологический/химический класс**

Иммуномодулятор.

Терапевтический класс

Иммуномодулирующее, иммуностимулирующее средство.

Механизм действия

Индукция синтеза интерферона, стимуляция фагоцитоза, повышение устойчивости организма к инфекциям. Препарат активен в отношении некоторых вирусов и хламидий.

Фармакологические эффекты

- Иммуномодулирующий.
- Иммуностимулирующий.
- Противовирусный.

Фармакокинетика

Не изучена.

Показания к применению и дозирование

- При инфекционных урогенитальных заболеваниях — по 8 мг 1 раз в 2 дня; курс лечения — 4 инъекции.
 - Для профилактики рецидивов — по 8 мг однократно через каждые 2 дня, начиная в межрецидивный период или в момент рецидива; курс лечения — 4 инъекции. При необходимости курс повторить через 2–3 мес.
 - Перед подкожным или внутримышечным введением содержимое ампулы (флакона) растворить в 2 мл 0,5% раствора прокаина или воды для инъекций.

- При простом, генитальном и опоясывающем герпесе — по 8 мг 1 раз в 3 дня; курс лечения — три инъекции.
 - Для профилактики рецидивов — по 8 мг однократно через каждые 2 дня, начиная в межрецидивный период или в момент рецидива; курс лечения — четыре инъекции. При необходимости курс повторить через 2–3 мес.

Противопоказания

Гиперчувствительность, печеночная и (или) почечная недостаточность, беременность, детский возраст (до 7 лет).

Побочные эффекты

Аллергические реакции.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Не описаны.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Противопоказан.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Парентеральное введение**

- Ридостин, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения 5 мг — 8 мг №4; 5 мг — 8 мг №5; 5 мг — 8 мг №10; — РФ.
- Ридостин, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения 5 мг — 8 мг №4; 5 мг — 8 мг №5; 5 мг — 8 мг №10; Диафарм ООО — РФ.

Дезоксирибонуклеат натрия (*Deoxiribonucleate sodium*)**Фармакологический/химический класс**

Иммуномодулятор.

Терапевтический класс

Иммуномодулирующее средство.

Механизм действия

Активирует противовирусный, противогрибковый и противомикробный иммунитет, повышает резистентность организма к инфекциям, оказывает иммуномодулирующее действие на клеточном и гуморальном уровнях: стимулирует В-лимфоциты, активирует Т-хелперы и т.д. Деринат повышает неспецифическую резистентность организма, приводит к оптимизации воспалительной реакции и специфического иммунного ответа на антигены. Стимулирует репарацию и регенерацию: ускоряет заживление ран и язвенно-некротических поражений кожи и слизистых оболочек, активирует рост грануляций и эпителия.

Фармакологические эффекты

- Иммуномодулирующий.
- Регенерирующий.
- Репаративный.

Фармакокинетика

Быстро всасывается и распределяется в органах и тканях с участием энтолимфатического пути транспорта. При внутримышечном введении C_{\max} достигается через 0,5 ч. $T_{1/2}$ — 72 ч. При изотопных исследованиях деринат обнаруживается практически во всех органах, проникает через гематоэнцефалический барьер. Наибольшая концентрация препарата выявляется в лимфатических узлах, костном мозге, селезенке, тимусе; в меньшей степени — в печени, головном мозге, желудке, тонком и толстом кишечнике. Выводится в неизменном виде и в виде метаболитов преимущественно с мочой (60%) и частично с калом (15%).

Показания к применению и дозирование

- Хронические рецидивирующие заболевания женских половых органов.
- По 1 инъекции через день (всего 10 инъекций).
- Вирусные, бактериальные инфекции.

Противопоказания

- Беременность.
- Лактация.
- Индивидуальная непереносимость.

Побочные эффекты

- У больных сахарным диабетом — возможно гипогликемическое действие.

Передозировка

Не описана.

Клинически значимые взаимодействия

- Применение в комплексной терапии позволяет повысить эффективность и сократить продолжительность лечения при значительном уменьшении доз антибиотиков и противовирусных средств с увеличением периодов ремиссии.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Противопоказан.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Парентеральное введение**

- Деринат, раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл; флакон 5 мл; Техномедсервис — Россия.

Тилорон (*Tiloron*)

Фармакологический/химический класс

Иммуномодулятор; низкомолекулярный синтетический индуктор эндогенного интерферона ароматического ряда, относящийся к классу флуоренонов.

Терапевтический класс

Иммуномодулирующее средство.

Механизм действия

Стимуляция образования α -, β -, γ -интерферонов; стимуляция стволовых клеток костного мозга, усиление антителообразования, увеличение соотношения высокоavidные/низкоavidные антитела, уменьшение иммунодепрессии, восстановление соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры.

Фармакологические эффекты

- Иммуномодулирующий.
- Противовирусный (опосредован образованием интерферонов).

Фармакокинетика

Быстро абсорбируется из ЖКТ. F — 60%. Связь с белками плазмы — 80%. Широко распределяется в органах, тканях и биологических жидкостях. Не биотрансформируется. $T_{1/2}$ — 48 ч. Элиминация в неизменном виде с фекалиями — 70% и почками — 9%.

Показания к применению и дозирование

- Инфекции, вызванные *Herpes simplex* I и II типов, как первичные, так и рецидивирующие (генитальный герпес); ЦМВ- и хламидийные инфекции, их сочетания.

— Внутрь после еды в дозе 125–250 мг (1–2 таблетки) в сутки в течение двух дней, затем — по 125 мг через 48 ч. Курс лечения — 4 нед., далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

Беременность, кормление грудью; возраст пациента (до 7 лет); гиперчувствительность.

Побочные эффекты

- Иммунопатологические реакции: кратковременный озноб, повышение общего тонуса.
- Редко: диспепсия, аллергические реакции.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Совместим с антибиотиками и средствами традиционного лечения вирусных и бактериальных инфекций.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Противопоказан.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Лавомакс, таблетки, покрытые оболочкой 125 мг — №6; таблетки, покрытые оболочкой 125 мг — №10; ОАО «Нижфарм», далее — см. Приложение ☉.

Инозин пранобекс (*Inosine pranobex*)**Фармакологический/химический класс**

Иммуномодулятор.

Терапевтический класс

Иммуномодулирующее, иммуностимулирующее средство.

Механизм действия

Увеличивает суммарное число Т-лимфоцитов и выработку ими интерлейкина-2, нормальных клеток-киллеров и Т-хелперов, улучшает соотношение хелпер/супрессор; стимулирует хемотаксическую и фагоцитарную активность моноцитов, макрофагов (синтез в них интерлейкина-1) и полиморфноядерных клеток; усиливает синтез РНК и рибосомального белка. Одновременно подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов посредством связывания с рибосомами клетки.

Фармакологические эффекты

- Иммуномодулирующий.
- Противовирусный.

Фармакокинетика

После приема внутрь в дозе 1500 мг C_{\max} инозина достигается через 1 ч и составляет 600 мкг/мл. Инозин метаболизируется с образованием мочевой кислоты. $T_{1/2}$ инозина — 50 мин, $T_{1/2}$ 1-(диметиламино)-2-пропанол-4-(ацетиламино) бензоата (второй составляющей комплекса) — 3–5 ч. Выводится почками в виде метаболитов.

Показания к применению и дозирование

- Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов, мочевыводящей системы.
- Обычная суточная доза для взрослых — 50 мг/кг (при необходимости дозу увеличивают до 100 мг/кг) в 3–4 приема. Обычный курс лечения 5–10 дней, в тяжелых случаях — до 15 дней, при необходимости курс повторяют.
- Вирусные инфекции у пациенток с нормальной и ослабленной иммунной системой, в том числе заболевания, вызванные вирусами простого герпеса типов 1 и 2, папилломы человека.
- Острые и хронические вирусные гепатиты В и С.

Противопоказания

- Беременность.

- Лактация.
- Гиперчувствительность, печеночная и (или) почечная недостаточность.
- Аутоиммунные заболевания в анамнезе.

Побочные эффекты

- Со стороны нервной системы и органов чувств: головокружение, ощущение переутомления, головная боль.
- Со стороны органов ЖКТ: в начале лечения диспептические явления (тошнота, рвота, диарея).
- Прочие: проходящее повышение содержания мочевой кислоты в крови и моче, аллергические реакции, в отдельных случаях — повышение уровня печеночных трансаминаз, артралгия.

Клинически значимые взаимодействия

Иммунодепрессанты снижают эффективность (следует избегать одновременного применения).

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Противопоказан.

Кормление грудью

На время лечения необходимо прекратить грудное вскармливание.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Гроприносин, таблетки 500 мг; Гродзиский фармацевтический завод «Польфа» О.О.О. — Польша.
- изопринозин, таблетки 500 мг; Фармацевтический завод «Тева» Прайвет Ко.Лтд. — Венгрия.

Вобэнзим (*Wobenzym*)

Фармакологический/химический класс

Иммуномодулятор.

Терапевтический класс

Иммуномодулирующее, иммуностимулирующее средство.

Механизм действия

Осуществляет стимуляцию и регуляцию уровня функциональной активности моноцитов-макрофагов, естественных киллерных клеток, стимулирует противоопухолевый иммунитет, цитотоксические Т-лимфоциты, фагоцитарную активность клеток. Вобэнзим регулирует механизмы неспецифической защиты (выработка интерферонов), тем самым проявляя противовирусное и противомикробное действие. Под воздействием вобэнзима снижается количество циркулирующих иммунных комплексов и происходит выведение мембранных депозитов иммунных комплексов из тканей. Вобэнзим ускоряет лизис токсичных продуктов обмена веществ и некротизированных тканей. Улучшает рассасывание гематом и отеков, нормализует проницаемость стенок сосудов.

Фармакологические эффекты

- Иммуномодулирующий.
- Противовоспалительный.
- Фибринолитический.

Фармакокинетика

При введении в организм до 90% фиксируется на поверхности циркулирующих лейкоцитов крови, около 10% остается в циркулирующей плазме и некоторое количество адсорбируется на мембранах эритроцитов.

Показания к применению и дозирование

- Хронические воспалительные заболевания женских половых органов.

— В начале лечения рекомендуется доза от 5 до 10 драже 3 раза в день. Поддерживающая доза составляет от 3 до 5 драже в день. Препарат рекомендуется принимать не менее чем за 30 мин до еды. С целью повышения эффективности антибиотиков и профилактики дисбактериоза вобэнзим следует применять на протяжении всего курса антибиотикотерапии в дозе по 5 таблеток 3 раза в день. После прекращения курса антибиотиков вобэнзим следует назначать по 2–3 таблетки 3 раза в день в течение 2–3 нед. При применении вобэнзима с профилактической целью доза препарата составляет 2–3 таблетки 3 раза в день, курс 1,5 мес с повторением 2–3 раза в год.

- Предотвращение побочных эффектов заместительной гормональной терапии, гормональной контрацепции.
- Профилактика и лечение послеоперационных осложнений (воспалений, тромбозов, отеков), спаечной болезни, посттравматических и лимфатических отеков.

Противопоказания

Заболевания, связанные с повышенной вероятностью кровотечений (гемофилия, тромбоцитопения и др.).

Побочные эффекты

В отдельных случаях отмечают незначительные изменения консистенции и запаха кала, кожные высыпания в виде крапивницы.

Клинически значимые взаимодействия

При одновременном приеме вобэнзима с другими лекарствами случаи несовместимости неизвестны. Повышает концентрацию антибиотиков в плазме крови и очаге воспаления.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Применять под контролем врача.

Кормление грудью

Применять под контролем врача.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Вобэнзим, таблетки (драже), в упаковке по 40, 200 или 800 шт.; *Micos pharma* — Германия.

Пирогенал (*Pyrogenalum*)**Фармакологический/химический класс**

Иммуномодулятор.

Терапевтический класс

Иммуномодулирующее, иммуностимулирующее средство.

Механизм действия

Индукция синтеза интерферона, стимуляция фагоцитоза, стимуляция активности гиалуронидазы и подавление образования коллагеновых волокон в фибробластах.

Фармакологические эффекты

- Иммуномодулирующий.
- Противовоспалительный.
- Десенсибилизирующий.
- Пирогенный.

Фармакокинетика

При введении в организм до 90% фиксируется на поверхности циркулирующих лейкоцитов крови, около 10% остается в циркулирующей плазме и некоторое количество адсорбируется на мембранах эритроцитов.

Показания к применению и дозирование

- Хронические воспалительные заболевания женских половых органов.
 - При назначении пирогенала для пиротерапии препарат вводят внутримышечно 1 раз в сутки, начиная с 10–25 мкг, с постепенным повышением дозы до 100–150 мкг. Инъекции проводят через день или с большими промежутками (2–3 дня). Дозы необходимо подбирать индивидуально. Начальная доза составляет 25–50 МПД (минимальная пирогенная доза). Устанавливают дозу, вызывающую повышение температуры тела до 37,5–38,0 °С, и вводят ее до прекращения повышения температуры, после чего дозу постепенно повышают на 25–50 МПД. Максимальная разовая доза для взрослых 1000 МПД. Курс лечения состоит из 10–30 инъекций.
 - При применении суппозиторий в виде монотерапии для иммунопрофилактики и иммунореабилитации при неполном выздоровлении после перенесенного острого бактериального и вирусного заболевания рекомендуется использовать суппозитории по 50 или 100 мкг. Курс лечения — от 5 до 10 суппозиторий. Разовая доза 1 суппозиторий в сутки.

- С целью рассасывания спаек при спаечном процессе в брюшной полости.
- В комплексной терапии больных инфекционными заболеваниями, особенно при их затяжном, рецидивирующем течении.

Противопоказания

- Беременность.
- Лактация.
- Гиперчувствительность, печеночная и (или) почечная недостаточность, беременность, детский возраст (до 7 лет). при некоторых аллергических заболеваниях (бронхиальная астма).
- Аутоиммунные заболевания в анамнезе.

Побочные эффекты

Могут появиться озноб, повышение температуры тела, головная боль, рвота, боль в пояснице. Эти реакции продолжаются обычно 6–8 ч, после чего температура тела понижается и побочные явления исчезают.

Передозировка

При передозировке рекомендуется уменьшить дозу.

Клинически значимые взаимодействия

Препарат совместим и хорошо сочетается со всеми применяемыми при лечении указанных заболеваний ЛС.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Противопоказан.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Пирогенал, раствор для внутримышечного введения 10 мкг/мл; 25 мкг/мл; 50 мкг/мл; 100 мкг/мл; ампулы. — ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН (филиал «Медгамал») — РФ.

Ректальное введение

- Пирогенал, суппозитории ректальные 50 мкг; 100 мкг; 150 мкг — ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН (филиал «Медгамал») — РФ.

Продигиозан (*Prodigiosanum*)

Фармакологический/химический класс

Иммуномодулятор.

Терапевтический класс

Иммуномодулирующее, иммуностимулирующее средство.

Механизм действия

Индукция синтеза интерферона, стимуляция фагоцитоза, активирует Т-систему иммунитета и функцию коры надпочечников

Фармакологические эффекты

- Иммуномодулирующий.

- Противовоспалительный.
- Пирогенный.

Показания к применению и дозирование

- Хронические воспалительные заболевания женских половых органов.
 - Вводят внутримышечно. Дозу продигиозана устанавливают индивидуально в зависимости от характера и тяжести заболевания, переносимости и эффективности лечения.
 - Предварительно определяют переносимость препарата, вводят внутримышечно взрослым 15 мкг препарата. При хорошей переносимости через 3 дня начинают курс лечения. Обычная разовая доза для взрослых составляет 25–30 мкг (0,5–0,6 мл 0,005% раствора). Вводят с интервалами от 4 до 7 дней. Курс лечения состоит из 3–6 инъекций. Иногда разовые дозы увеличивают до 50 и 100 мкг (не более).
- Стимулирование восстановительных процессов при хронических воспалительных процессах, в послеоперационном периоде, при лечении антибиотиками (особенно при хроническом течении заболевания), при вяло заживающих ранах, лучевой терапии и др.

Противопоказания

- Беременность.
- Лактация.
- Гиперчувствительность, печеночная и (или) почечная недостаточность, беременность, детский возраст (до 7 лет). при некоторых аллергических заболеваниях (бронхиальная астма).
- Поражения ЦНС, инфаркт миокарда.

Побочные эффекты

Через 2–3 ч после инъекции у некоторых больных повышается температура тела, появляются головная боль, ломота в суставах, общее недомогание. Отмечается лейкопения, сменяющаяся лейкоцитозом. Эти явления проходят обычно через 2–4 ч. При ингаляциях возможны также повышение температуры тела, озноб, боли в мышцах. При последующих ингаляциях эти явления обычно проходят.

Передозировка

При передозировке рекомендуется уменьшить дозу.

Клинически значимые взаимодействия

Препарат совместим и хорошо сочетается со всеми применяемыми при лечении указанных заболеваний ЛС.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Противопоказан.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Продигиозан, ампулы по 1 мл 0,005% раствора для инъекций в упаковке, №10.

Азоксимера бромид (*Azoximer bromide*)

Фармакологический/химический класс

Иммуностимулятор.

Терапевтический класс

Иммуностимулирующее средство.

Механизм действия

Повышение иммунной резистентности организма в отношении локальных и генерализованных инфекций; антиоксидантная активность (определяется полимерной природой препарата): повышение устойчивости мембран клеток к цитотоксичному действию, снижение токсичности лекарственных средств при совместном введении.

Фармакологические эффекты

- Иммуностимулирующий.
- Дезинтоксикационный.

Фармакокинетика

F (ректально) — 89%. Быстро распределяется по всем органам и тканям. Подвергается биотрансформации. $T_{1/2}$ в быстрой фазе — 30 мин, в медленной фазе — 36,2 ч. $T_{C_{max}}$ — 1 ч. $T_{C_{max}}$ в крови при внутривенном введении — 40 мин. Элиминацию осуществляют почки.

Показания к применению и дозирование

- Комплексное лечение заболеваний, сопровождающихся угнетением иммунитета: гнойно-септические заболевания; острые и хронические вирусные и бактериальные инфекции; хронический сальпингоофорит, эндометрит, кольпит (бактериальный и неспецифический) и др.; профилактика инфекционных осложнений у хирургических больных.
 - Подкожно или внутримышечно — по 6–12 мг 1 раз в сутки. Курс лечения — 5–10 инъекций (при необходимости — 2–3 мес по 6–12 мг 1 раз в неделю). Перед введением порошок растворяют в 1,0–1,5 мл 0,9% раствора хлорида натрия, воды для инъекций или 0,25–0,5% раствора прокаина.
 - Ректально — по 0,1–0,2 мг/кг 1 раз в день (на ночь) после очищения кишечника. В первые 3 дня — ежедневно, затем — с интервалом 48 ч. Курс лечения — 9 суппозиторийев. При необходимости курс повторяют через 3–4 мес.

Противопоказания

Беременность, кормление грудью, гиперчувствительность.

Побочные эффекты

Болезненность в месте введения.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Полиоксидоний, таблетки 12 мг — №10; 12 мг — №20; Петровакс Фарм НПО ООО — РФ, далее — см. Приложение ☉.

Левамизол (Levamisole)**Фармакологический/химический класс**

Иммуномодулятор.

Терапевтический класс

Иммуномодулирующее, иммуностимулирующее средство.

Механизм действия

Оказывает иммуномодулирующее действие, что обусловлено его способностью усиливать функции Т-лимфоцитов и клеток системы фагоцитирующих мононуклеаров. При контакте с гельминтом вызывает блокаду его нервных ганглиев и развитие мышечного паралича.

Фармакологические эффекты

- Иммуномодулирующий.
- Антигельминтный.

Фармакокинетика

После приема внутрь в дозе 150 мг препарат быстро абсорбируется из ЖКТ. Максимальная концентрация активного вещества в плазме отмечается через 1–2 ч (около 0,7 мкг/мл).

Левамизола гидрохлорид подвергается метаболизму в печени. Период полувыведения из плазмы составляет 4 ч; в течение 2 дней полностью выводится из организма.

Показания к применению и дозирование

- Хронические воспалительные заболевания женских половых органов.
— В качестве иммуномодулятора назначают по 150 мг в сутки в течение 3 дней подряд с последующими 2-недельными интервалами или по 150 мг в сутки 1 раз в неделю.
- Инфекционные заболевания (рецидивирующий простой герпес).

Противопоказания

- Беременность.
- Лактация.
- Гиперчувствительность.
- Агранулоцитоз.

Побочные эффекты

- Со стороны ЖКТ: при однократном приеме в отдельных случаях — тошнота, рвота, диарея, боли в животе.

- Аллергические и иммунопатологические реакции: при длительном применении возможны кожная сыпь, крапивница, гриппоподобные симптомы, неврологические расстройства, агранулоцитоз.

Клинически значимые взаимодействия

Следует соблюдать осторожность при одновременном приеме с препаратами, которые могут вызывать лейкопению (например, с производными пиразолона).

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Противопоказан.

Кормление грудью

При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Декарис, табл. 50 мг; 150 мг упаковка; Гедеон Рихтер — Венгрия.

Глюкозаминил мурамилдипептид (*Glucoseminil muramildipeptide*)

Фармакологический/химический класс

Иммуномодулятор.

Терапевтический класс

Иммуномодулирующее, иммуностимулирующее средство.

Механизм действия

Биологическая активность препарата обусловлена наличием специфических рецепторов (NOD-2) к глюкозаминилмурамилдипептиду (ГМДП), локализованных в эндоплазме фагоцитов и Т-лимфоцитов. Препарат стимулирует функциональную (бактерицидную, цитотоксическую) активность фагоцитов (нейтрофилов, макрофагов), усиливает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, повышает синтез специфических антител. Фармакологическое действие осуществляется посредством усиления выработки интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12), фактора некроза опухолей-альфа, гамма-интерферона, колониестимулирующих факторов. Препарат повышает активность естественных киллерных клеток.

Фармакологические эффекты

Иммуномодулирующий.

Фармакокинетика

Биодоступность препарата при пероральном приеме составляет 7–13%. Степень связывания с альбуминами крови — слабая. Активных метаболитов не образует. T_{\max} — 1,5 ч, $T_{1/2}$ — 4,29 ч. Выводится из организма в неизменном виде, в основном через почки.

Показания к применению и дозирование

- Острые и хронические гнойно-воспалительные заболевания.
- Поражение шейки матки вирусом папилломы человека.
 - По 10 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 10 дней, далее — см. Приложение ④.

Противопоказания

- Беременность.
- Лактация.
- Гиперчувствительность.

Побочные эффекты

Повышение температуры тела до субфебрильной.

Клинически значимые взаимодействия

При одновременном применении повышает клиническую эффективность противомикробных, противовирусных и противогрибковых ЛС.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Противопоказан.

Кормление грудью

При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Ликопид, таб. 1 мг — №10; 1 мг — №20; 1 мг — №30; 1 мг — №40; 1 мг — №100; 10 мг — №10; 10 мг — №20; 10 мг — №30; 10 мг — №40; 10 мг — №100; — РФ;
- ликопид, таб. 1 мг — №10; 1 мг — №20; 10 мг — №10; 10 мг — №20; Пептек ЗАО — РФ.

**Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин
(Agrinil-alfa-aspartil-lisil-valil-tirosil-arginin)****Фармакологический/химический класс**

Иммуномодулятор.

Терапевтический класс

Иммуномодулирующее, иммуностимулирующее средство.

Механизм действия

Не установлен.

Фармакологические эффекты

- Иммуностимулирующий.
- Антибактериальный, противовирусный (вследствие цитолиза).
- Дезинтоксикационный: начало — через 2–3 ч (быстрая фаза), продолжительность — до 2–3 сут.
- Гепатопротекторный.
- Иммунорегулирующий: начало — через 2–3 ч (быстрая фаза), продолжительность — до 4 мес (средняя и медленная фазы).
- Инактивация свободных радикалов и перекисных соединений.
- Предотвращение цитолиза.
- Снижение активности трансаминаз и содержания билирубина в сыроворотке крови.

Фармакокинетика

Полная абсорбция из места инъекции, быстрое разрушение до составляющих аминокислот.

Показания к применению и дозирование

Инфекции (ЦМВ- и герпетическая инфекция, токсоплазмоз, хламидиоз, пневмоцистоз, криптоспоридиоз) — по 1 мл 1 раз в 3 дня [курс — 10–15 инъекций (10–15 суппозиторий)], далее — см. Приложение 6.

Противопоказания

Беременность, гиперчувствительность, детский возраст (до 2 лет).

Побочные эффекты

Аллергические реакции (не зарегистрированы).

Клинически значимые взаимодействия

Можно назначать в сочетании со стероидными и НПВС.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования не проводились. Применение противопоказано.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Парентеральное введение**

- Имунофан, раствор для внутримышечного и подкожного введения 50 мкг/мл — 1 мл №5; — РФ.
- Имунофан, раствор для внутримышечного и подкожного введения 50 мкг/мл — 1 мл №5; 50 мкг/мл — 1 мл №10; 50 мкг/мл — 1 мл №20; Бионокс НПП ООО — РФ.

Ректальное введение

- Имунофан, суппозитории ректальные 0,1 мг — №5; 0,1 мг — №10; 0,1 мг — №20; Бионокс НПП ООО — РФ.

Интраназальное введение

- Имунофан, спрей назальный дозированный 50 мкг/доза — 8,5 мл №1; Бионокс НПП ООО — РФ.

Иммуноглобулин человека антирезус Rho[D]**Показания к применению**

- Профилактика резус-конфликта
 - У резус-отрицательных женщин, не sensibilizированных к антигену Rho(D) (т.е. не выработавшим резус-антител) при условии первой беременности и рождения резус-положительного ребенка, кровь которого совместима с кровью матери по группам крови системы АВ0. *Антирезусный иммуноглобулин вводится всем резус-отрицательным женщинам при отсутствии АТ в сро-*

ках 28 и 34 нед в дозе минимум 500 МЕ (уровень доказательности А). После родов антирезусный иммуноглобулин вводится всем резус-отрицательным беременным при условии отсутствия сенсибилизации, положительного резуса новорожденного в течение 72 ч в дозе минимум 500 МЕ (уровень доказательности А). Если профилактика иммунизации не была проведена в послеродовом периоде в течение 72 ч, она должна быть проведена в течение 9–10 дней после рождения резус-положительного ребенка, так как введение анти-D-иммуноглобулина в эти сроки снижает риск развития резус-конфликта при последующей беременности, хотя и в меньшей степени, чем при проведении профилактики в течение 72 ч после родов (уровень доказательности В).

- При искусственном прерывании беременности у резус-отрицательных женщин, также не сенсибилизированных к Rho(D)-антигену, в случае резус-положительной принадлежности крови мужа. Профилактика резус-конфликта проводится вне зависимости от срока беременности, в котором выполняется прерывание беременности, и метода прерывания беременности (уровень доказательности В).
- При внематочной беременности у резус-отрицательных женщин (уровень доказательности В).
- При самопроизвольном прерывании беременности — всем резус-отрицательным женщинам, если прерывание беременности произошло после 12 нед, до 12 нед беременности — если после самопроизвольного прерывания беременности было проведено выскабливание слизистой полости матки (уровень доказательности С).
- При угрожающем аборте в сроке после 12 нед в случае наличия кровянистых выделений (уровень доказательности С). Если кровотечение продолжается, то повторные введения следует проводить через 6-недельный интервал (уровень доказательности С).
- После сенсибилизирующих «происшествий»: инвазивная пренатальная диагностика, эмбриоредукция, кровотечение, наружный акушерский поворот, закрытая травма живота, внутриутробная гибель плода (уровень доказательности В). До 20 нед беременности рекомендуемая доза антирезусного иммуноглобулина 250 МЕ, после 20 нед — 500 МЕ.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, резус-отрицательные родильницы, сенсибилизированные к антигену Rh0(D), в сыворотке крови которых обнаружены резус-антитела; новорожденные.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- ГиперРОУ С/Д, раствор для внутримышечного введения 1,5 тыс МЕ — 1 мл №1; Талекрис Биотерапьютикс Инк — США;

- иммуноглобулин G анти-резус Rh0 (D), раствор для внутримышечного введения 0,15 мг/мл — 1 мл №20; — РФ;
- иммуноглобулин G анти-резус Rh0 (D), раствор для инъекций 1 мл №10; 2 мл №10; — РФ;
- иммуноглобулин человека антирезус Rho (D), раствор для внутримышечного введения 1 мл №10; 2 мл №10; Ивановская областная станция переливания крови ГУЗ — РФ;
- партобулин СДФ, раствор для внутримышечного введения 1,25 тыс. МЕ/мл — 1 мл №1; Бакстер АГ — Австрия;
- резоклон, раствор для инъекций 0,3 мг/мл — 2 мл №1; 0,3 мг/мл — 2 мл №5; 0,3 мг/мл — 2 мл №10; 0,3 мг/мл — 2 мл №20; — РФ.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Материнская смертность от экстрагенитальных заболеваний занимает первое-второе место в цивилизованных странах мира, при этом реальное снижение этого показателя возможно только путем оздоровления больных женщин вне и во время беременности. Решению этой благородной задачи подчинена деятельность врачей многих специальностей: терапевтов, кардиологов, кардиохирургов, нефрологов, гематологов и т.д.

Профилактика акушерских и перинатальных осложнений у больных беременных — важнейшая задача всей системы здравоохранения. В случае наступления беременности у женщин с соматическими или инфекционными заболеваниями основной задачей врача является решение вопроса о возможности вынашивания данной беременности с проведением профилактики и лечения фетоплацентарной недостаточности, развивающейся при всех случаях болезней женщины, либо определение способа прерывания данной беременности.

Лечение экстрагенитальных заболеваний — исключительная прерогатива врача-специалиста. Так, анемию должны лечить терапевты и гематологи, гипертоническую болезнь — терапевты и кардиологи, пиелонефрит — терапевты и урологи и т.д. В неосложненных случаях это лечение могут провести семейные врачи (там, где они есть). Задача акушера — совершенно иная, а именно: профилактика акушерских и перинатальных осложнений у больных женщин в соответствии со спецификой экстрагенитальных заболеваний. Акушер не должен лечить пороки сердца и связанные с этим нарушения кровообращения. Он должен знать патогенез этих болезней, а главное — патогенез осложнений гестации, их критические сроки, клиническую картину и диагностику для своевременного предотвращения состояний, угрожающих беременной, плоду и новорожденному.

Особенности применения лекарственных средств при экстрагенитальных заболеваниях во время беременности и лактации обязывают иметь четкое представление о характеристиках препаратов, возможностях их взаимодействия и побочных эффектах.

6.1. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс	1	Во II и III триместрах	Да	B	Нет данных
Железа [III] гидроксид полиизомальтозат	2	Да	Да	Нет данных	Нет данных
Железа сульфат + аскорбиновая кислота	3	Да	Да	Нет данных	Нет данных
Железа [III] гидроксид полимальтозат	4	Во II и III триместрах	Да	Нет данных	Нет данных

Соли двухвалентного железа всасываются лучше, чем соли трехвалентного железа, несмотря на то что последние сразу всасываются слизистой двенадцатиперстной кишки (уровень доказательности C). [Effectiveness and tolerability of oral liquid ferrous gluconate in iron-deficiency anemia in pregnancy and in the immediate post-partum period: comparison with other liquid or solid formulations containing bivalent or trivalent iron] [Article in Italian].

Casparis D., Del Carlo P., Branconi F., Grossi A., Merante D., Gafforio L. Unità Operativa di Ematologia, Università degli Studi di Firenze. — PMID: 9005381 [PubMed — indexed for MEDLINE].

Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс (*Ferric hydroxide sucrose complex*)

Фармакологический, химический класс

Трехвалентное железо/препараты для парентерального применения.

Терапевтический класс

Антианемические препараты.

Механизм действия

Компонент гемоглобина, миоглобина, кофактор основных ферментов (включая цитохромы). Стимулирует эритропоэз, участвует в транспорте кислорода.

Фармакологические эффекты

- Антианемический;
- восполнение дефицита железа.

Фармакокинетика

V_D (сахароза) — 7,9 л. Удаление из плазмы крови осуществляют клетки ретикулоэндотелиальной системы. Диссоциирует на железо и сахарозу. $T_{1/2}$ — 6 ч. Элиминируется почками (5% в течение 24 ч).

Показания к применению

- Железодефицитные состояния.
- Железодефицитная анемия у беременных*.
- Послеродовая железодефицитная анемия.
- Гемодиализ.
- Перитонеальный диализ.
- Послеоперационная анемия.
- Неэффективность или непереносимость терапии пероральными препаратами железа.

Парентеральное железо:

1. терапия 2-й линии при неэффективности перорального приема препаратов железа в течение 2 нед;
2. терапия 1-й линии при тяжелой железодефицитной анемии в любом триместре беременности после 14 нед;
3. терапия 1-й линии при железодефицитной анемии в III триместре.

Дозирование

- Дозу рассчитывают индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа в организме.
- Вводится внутривенно медленно, капельно или непосредственно в венозную линию диализатора.
- Перед началом лечения необходимо ввести тест-дозу.
- Инфузия: развести 0,9% раствором хлорида натрия в соотношении 1:20.
- Струйное введение: в виде неразведенного раствора внутривенно медленно со скоростью не более 1 мл/мин (20 мг/мин).
- Максимальная разовая доза взрослым и пожилым больным (для струйного введения) — 10 мл (200 мг железа), продолжительность — не менее 10 мин. Для капельного введения (в зависимости от показа-

* Milman N. *Prepartum anaemia: prevention and treatment* // *Ann. Hematol.* — 2008. — Vol. 87(12). — P. 949–959.

PMID: 18641987 [PubMed — indexed for MEDLINE].

ний) разовая доза (вводят один раз в неделю) может быть увеличена до 0,35 мл/кг (7 мг железа на 1 кг массы тела).

- Если общая терапевтическая доза превышает максимально допустимую разовую дозу, рекомендовано дробное введение препарата. При отсутствии эффекта через 1–2 нед после начала лечения (гематологические показатели) необходимо пересмотреть первоначальный диагноз.

Противопоказания

- Анемия, не связанная с дефицитом железа.
- Гемохроматоз.
- Гемосидероз.
- Нарушения синтеза гемоглобина (анемия, вызванная отравлением свинцом, сидеробластная анемия).
- Декомпенсированный цирроз печени.
- Инфекционный гепатит.
- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Побочные эффекты

- Аллергические реакции, боль в пояснице, боку, паху; мышечная боль, озноб, головокружение, лихорадка с гипергидрозом, головная боль, металлический привкус, тошнота, рвота, онемение, покалывание и боль в руках и ногах, боль в груди, гипотензия, седшебиение, гиперемия, боль и гиперемия в месте инъекции.
- Диплопия, недомогание, слабость, парестезии, расстройства ЖКТ, миалгия, лихорадка, гипергидроз, крапивница, периферические отеки.
- Анафилактическая реакция, реакция в месте инъекции (включая флебит).
- При длительном приеме: спазмы в мышцах ног, коричневое окрашивание кожи, изжога.

Передозировка

- Симптомы:
 - гемосидероз.Возможен летальный исход.
- Лечение: симптоматическая терапия. Специфический антидот железа — дефероксамин.

Клинически значимые взаимодействия

Фармакологически совместим только с 0,9% раствором хлорида натрия.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Не рекомендовано назначение на ранних сроках беременности. Доказано отсутствие влияния на репродуктивную функцию и плод.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Предостережение перед приемом.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Парентеральное введение**

- Венофер, раствор для внутривенного введения 20 мг/мл по 2,0 и 5,0.

**Железа [III] гидроксид полиизомальтозат
(*Ferric(III)-hydroxide polyisomaltosate*)****Фармакологический/химический класс**

Железо трехвалентное; препараты для приема внутрь.

Терапевтический класс

Антианемические препараты.

Механизм действия

Железо — компонент гемоглобина, миоглобина, кофактор основных ферментов (включая цитохромы). Стимулирует эритропоэз, участвует в транспорте кислорода.

Фармакологические эффекты

- Антианемический;
- восполнение дефицита железа.

Показания к применению

- Лечение и профилактика железодифицитных состояний:
 - беременность;
 - период лактации;
 - кровопотеря;
 - неполноценное и несбалансированное питание.

Дозирование

- Дозировка подбирается индивидуально, зависит от степени дефицита железа. Суточная доза может быть разделена на несколько приемов или принята однократно.
- Таблетки.
 - Клинически выраженный дефицит: по 1 таблетке 1–3 раза в день в течение 3–5 мес до нормализации концентрации гемоглобина.
 - Беременным — по 1 таблетке 2–3 раза в сутки (до нормализации содержания гемоглобина) с последующим приемом по 1 таблетке в сутки до родов.
 - Латентный дефицит железа и профилактика его недостаточности — по таблетке в сутки.
- Капли.
 - Клинически выраженный дефицит железа: по 40–120 капель в сутки; беременным — по 80–120 капель в сутки. Длительность лечения — не менее 2 мес.
 - Латентный дефицит железа: по 20–40 капель в сутки; беременным — по 40 капель в сутки. Профилактика — по 4–6 капель в сутки; беременным — по 6 капель в сутки.

- Сироп.

- Клинически выраженный дефицит железа — взрослым и кормящим назначают по 10–30 мл/сут, беременным — по 20–30 мл/сут.
- Латентный дефицит железа — 5–10 мл/сут и 10 мл/сут.
- Профилактика: беременным — 5–10 мл/сут.

Противопоказания

- Анемия, не связанная с дефицитом железа.
- Гемохроматоз, гемосидероз.
- Гиперчувствительность.
- Нарушения механизмов утилизации железа.

Побочные эффекты

- Тошнота, рвота, диарея, запор, изжога, боль в желудке (животе).
- Контактное раздражение: при глотании (боль в горле, груди), в зонах язвенных поражений.
- При длительном приеме: потемнение мочи, окрашивание эмали зубов.

Передозировка

- Гемосидероз.
- Лечение: симптоматическая терапия. Специфический антидот железа — дефероксамин.

Клинически значимые взаимодействия

- Тетрациклины и Д-пеницилламины — уменьшается абсорбция железа. Образуют комплексные соединения — хелаты.
- Антациды — ограничение абсорбции железа, интервал между приемом должен быть не менее 2 ч.
- Аскорбиновая кислота — увеличивает усваиваемость железа.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Парентеральное введение**

- Феррум Лек, р-р для в/м введ. 50 мг/мл — 2 мл №5; 50 мг/мл — 2 мл №50; Лек д.д. — Словения.

**Железа сульфат + аскорбиновая кислота
(*Ferrous sulfate + Ascorbic acid*)****Фармакологический/химический класс**

Железо в других комбинациях.

Терапевтический класс

Антианемические препараты.

Механизм действия

Компонент гемоглобина, миоглобина, кофактор основных ферментов (включая цитохромы). Стимулирует эритропоэз, участвует в транспорте кислорода.

Фармакологические эффекты

- Антианемический — синтез гемоглобина, ферритина;
- восполнение дефицита (дополнение) железа.

Фармакокинетика

Всасывание преимущественно в дистальном отделе тонкой кишки. Максимальная концентрация в плазме крови — через 7 ч, сохраняется повышенной в течение суток. Аскорбиновая кислота способствует всасыванию железа. Абсорбируется 10–20% принимаемой дозы. Всасывание увеличивается при снижении запасов железа в организме.

Показания к применению

- Железодефицитная анемия (латентная фаза, период манифестации).
- Длительные кровотечения.
- Повышенная потребность в железе (беременность, кормление грудью, период интенсивного роста и реконвалесценции после длительных тяжелых заболеваний).
- Уменьшение всасывания железа при хронической диарее; неполноценное и несбалансированное питание.

Дозирование

- Сорбифер дурулес* (1 таблетка содержит 320 мг железа сульфата и 60 мг аскорбиновой кислоты): взрослым — по 2 таблетки 3 раза в сутки. При анемии в I–II триместрах беременности — по 1 таблетке 1 раз в сутки, в III триместре и при кормлении грудью — по 1 таблетке 2 раза в сутки.
- Ферроплекс* (1 драже содержит 50 мг железа и 30 мг аскорбиновой кислоты): взрослым — по 2 драже 3 раза в сутки.
- После нормализации концентрации гемоглобина лечение проводят еще в течение 1–3 мес (до полного насыщения депо железом). Средняя доза: взрослым (лечение) — 100–200 мг/сут, для профилактики и поддерживающей терапии — 100 мг/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Гемохроматоз, гемосидероз, нарушение утилизации железа (апластическая анемия), состояние после резекции желудка, кровотечения.
- Детский возраст (до 6 лет — для тардиферона*, до 12 лет — для сорбифера дурулес*).
- *С осторожностью!* Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Побочные эффекты

- Тошнота, рвота, диарея, запор, изжога, боль в желудке (животе).

- Контактное раздражение: при глотании (боль в горле, груди), в зонах язвенных поражений.
- При длительном приеме: потемнение мочи, окрашивание эмали зубов.

Передозировка

- Гемосидероз.
- Лечение: симптоматическая терапия. Специфический антидот железа — дефероксамин.

Клинически значимые взаимодействия

- Тетрациклины и Д-пеницилламины — уменьшается абсорбция железа. Образуют комплексные соединения — хелаты.
- Антациды — ограничение абсорбции железа, интервал между приемом должен быть не менее 2 ч.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Сорбифер дурулес, таблетки покрытые оболочкой 100 мг+60 мг, 50 мг+30 мг.

Железа [III] гидроксид полимальтозат (*Ferric(III)-hydroxide polymaltosate*)

Фармакологический/химический класс

Железо трехвалентное; препараты для приема внутрь.

Терапевтический класс

Антианемические препараты.

Механизм действия

Железо — компонент гемоглобина, миоглобина, кофактор основных ферментов (включая цитохромы). Стимулирует эритропоэз, участвует в транспорте кислорода.

Фармакологические эффекты

- Антианемический;
- восполнение дефицита железа.

Показания к применению

- Лечение и профилактика железодефицитных состояний:
 - беременность;
 - период лактации;
 - кровопотеря;
 - неполноценное и несбалансированное питание.

Показания к применению

Пероральные формы: лечение железодефицитной анемии различного генеза и латентного дефицита Fe; повышенная потребность в Fe (беременность, кормление грудью, донорство, период интенсивного роста, вегетарианство, пожилой возраст).

Противопоказания

Гиперчувствительность, избыток Fe в организме (гемохроматоз, гемоsiderоз), анемия, не связанная с дефицитом Fe (гемолитическая анемия или мегалобластная анемия, вызванная недостатком цианокобаламина, апластическая анемия), нарушение механизмов утилизации Fe (свинцовая анемия, сидеробластная анемия, талассемия, поздняя порфирия кожи). Раствор для в/м введения (дополнительно): беременность (I триместр), инфекционные болезни почек в острой стадии, неконтролируемый гиперпаратиреоз, декомпенсированный цирроз печени, инфекционный гепатит, ранний детский возраст (до 4 мес).

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Мальтофер, капли для пр. внут. 50 мг/мл — 10 мл №1; 50 мг/мл — 30 мл №1; Вифор (Интернэшнл) Инк — Швейцария;
- мальтофер, р-р для пр. внут. 20 мг/мл — 5 мл №10; Геймонат — Италия;
- мальтофер, сироп 10 мг/мл — 75 мл №1; 10 мг/мл — 150 мл №1; Вифор (Интернэшнл) Инк — Швейцария;
- мальтофер, таб. жеват. 100 мг — №10; 100 мг — №30; 100 мг — №12000; Вифор (Интернэшнл) Инк — Швейцария;
- фенюльс Комплекс, капли для пр. внут. 50 мг/мл — 30 мл №1; Ранбакси Лабораториз Лимитед — Индия;
- фенюльс Комплекс, сироп 50 мг/5 мл — 150 мл №1; Ранбакси Лабораториз Лимитед — Индия;
- ферри, сироп 50 мг/5 мл — 150 мл №1; Эмкюр Фармасьютикалз Лтд — Индия;

Парентеральное введение

- Мальтофер, р-р для в/м введ. 50 мг/мл — 2 мл №5; Вифор (Интернэшнл) Инк — Швейцария.

6.2. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беремен- ность	лактация
		при бере- менности	при лактации		
Амоксициллин	1	Да	Нет	В	С
Амоксициллин + клавулановая кислота	2	Да	Да	В	Нет данных
Спирамицин	3	Да	Да	Нет данных	Нет данных
Цефотаксим	4	Нет	Нет	В	В
Цефтриаксон	5	Нет	Нет	В	В
Цефуроксим	6	Нет	Нет	В	В
Нитрофурантоин	7	Нет	Нет	В	В
Фосфомицин	8	Нет	Нет	В	В
Канефрон Н*	9	Да	Да	Нет данных	Нет данных
Фитолизин*	10	Да	Да	Нет данных	Нет данных

Амоксициллин (*Amoxicillin*)

См. главу 4.1. Антибактериальные средства.

Амоксициллин + клавулановая кислота (*Amoxicillin + Clavulonic Acid*)

См. главу 4.1. Антибактериальные средства.

Спирамицин (*Spiramycin*)

См. главу 4.1. Антибактериальные средства.

Цефотаксим (*Cefotaxime*)

См. главу 4.1. Антибактериальные средства.

Цефтриаксон (*Ceftriaxone*)

См. главу 4.1. Антибактериальные средства.

Цефуроксим (*Cefuroxime*)

См. главу 4.1. Антибактериальные средства.

Нитрофурантоин (*Nitrofurantoin*)

Фармакологический/химический класс

Другие антибиотики/производные нитрофурана.

Терапевтический класс

Антибиотики для системного применения.

Механизм действия

Под влиянием бактериальных флавопротеинов нитрофурантоин восстанавливается в активные продукты, инактивирует или изменяет белки бактериальных рибосом, подавляет метаболизм и синтез бактериальной ДНК и РНК, клеточной стенки и белков. Приобретенная резистентность к нитрофурантоину отсутствует. Нитрофурантоин достигает терапевтических концентраций только в моче.

Фармакологические эффекты

- Антибактериальный — бактерицидный.

Спектр противомикробной активности

- *Escherichia coli*, энтерококки, *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* и *Proteus spp.*, *Shigella spp.*
- Неактивен в отношении *Pseudomonas spp.* Некоторые штаммы *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* резистентны.

Фармакокинетика

Абсорбция полная. Биодоступность увеличивается при приеме нитрофурантоина с пищей; препарат достигает высоких концентраций в моче и почках, проходит ГЭБ. Связь с белками плазмы — 60%. $T_{1/2}$ — 0,3–1 ч. Элиминация — 30–40% почками в неизмененном виде, с фекалиями. Удаляется при гемодиализе.

Показания к применению и дозирование

- Бактериальные инфекции мочевыводящих путей: пиелит, пиелонефрит, цистит, уретрит.
 - Пиелонефрит — по 100 мг 3 раза в сутки.
 - Цистит — по 100 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней или по 100 мг 4 раза в сутки в течение 3 дней.
 - Уретрит — по 100 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней.
- Профилактика инфекций при урологических операциях или обследовании: цистоскопия, катетеризация (2 дозы) и других.
 - Цистоскопия — по 100 мг 3 раза в сутки в течение 3 дней.
- Внутрь по 0,1–0,15 г 3–4 раза в сутки, запивая большим количеством воды. Высшая разовая доза — 0,3 г, высшая суточная доза — 0,6 г. При острых инфекциях мочевыводящих путей продолжительность

лечения — 7–10 дней; профилактическое и противорецидивное лечение — 3–12 мес, суточная доза — 1–2 мг/кг.

Противопоказания

- Беременность.
- Кормление грудью.
- Гиперчувствительность.
- ХПН.
- Сердечная недостаточность II–III степени.
- Цирроз печени, хронический гепатит.

Побочные эффекты

- Гиперчувствительность: анафилаксия, ангионевротический отек, артралгия, озноб, лихорадка, экзема, миалгия, зуд кожи, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона, мультиформная эритема.
- Гематологические: гранулоцитопения, лейкопения, мегалобластная анемия, тромбоцитопения, апластическая анемия, гемолитическая анемия, метгемоглобинемия.
- Нервная система: нейротоксичное действие, полиневропатия, парестезии лица, мышечная слабость, неврит зрительного нерва, доброкачественное повышение внутричерепного давления, головная боль, депрессии, психотические реакции.
- ЖКТ: диарея, тошнота, рвота, гепатотоксичность, гепатит, холестатическая желтуха, некроз печени, панкреатит; псевдомембранозный колит.
- Изменение окраски мочи от ржаво-желтой до коричневой, не требующее отмены препарата.

Клинически значимые взаимодействия

- Пробеницид или сульфинпиразон — подавляют канальцевую секрецию нитрофурантоина, увеличивают его концентрацию в крови и длительность циркуляции в организме, усиливают токсичное действие и снижают концентрацию нитрофурантоина в моче.
- Средства, вызывающие гемолиз, повышают риск токсичных эффектов нитрофурантоина.
- Средства, оказывающие нейротоксичное действие, увеличивают риск нейротоксичного действия нитрофурантоина.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Препарат проходит через плаценту и может вызвать гемолитическую анемию у плода.

Кормление грудью

При использовании нитрофурантоина кормящей матерью у ребенка возможна гемолитическая анемия.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Фурадонин, таблетки 100 мг — №10; 100 мг — №20; 100 мг — №30; 100 мг — №40; 100 мг — №50; 100 мг — №60; 100 мг — №80; 100 мг — №100; 100 мг — №150; 100 мг — №200; 100 мг — №250; 50 мг — №10; 50 мг — №20; 50 мг — №30; 50 мг — №40; 50 мг — №50; 50 мг — №60; 50 мг — №80; 50 мг — №100; 50 мг — №150; 50 мг — №200; 50 мг — №250. РФ, далее — см. Приложение ☉.

Фосфомицин (*Fosfomicin*)**Фармакологический/химический класс**

Другие антибиотики/другие антибиотики.

Терапевтический класс

Антибиотики для системного применения.

Механизм действия

Инактивирует енолпирувилтрансферазу, необратимо блокирует конденсацию уридин-дифосфат-N-ацетилглюкозамина с фосфоенолпируватом, ингибирует синтез клеточной стенки бактерий и уменьшает адгезию бактерий к эпителиальным клеткам мочевыводящих путей.

Фармакологические эффекты

Антибактериальный — бактерицидный.

Спектр противомикробной активности

- Большинство штаммов *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli*, *in vitro* — *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus spp.*, некоторые штаммы *Streptococcus spp.* и *Pseudomonas aeruginosa*; сальмонеллы и шигеллы.
- Не действует на анаэробную флору.
- Перекрестная резистентность бактерий к фосфомицину, β-лактамам антибиотикам и аминогликозидам не отмечена.

Фармакокинетика

Быстро всасывается при приеме внутрь и диссоциирует на фосфомицин и трометамол (не активен). F — 37% натощак, при приеме одновременно с пищей — 30%. V_D — $1,98 \pm 0,6$ л/кг; распределяется в ткани мочевого пузыря, почек, железы и семенных пузырьков, цереброспинальной жидкости, небольшие количества найдены в грудном молоке и желчи. Не связывается с белками плазмы. Далее — см. Приложение ☉.

Показания к применению и дозирование

- Бактериальные инфекции мочевыводящих путей различной локализации, вызываемые чувствительными микроорганизмами, в том числе бактериальный цистит (острый и рецидивирующий), бактериальный неспецифический уретрит, бессимптомная массивная бактериурия у беременных, послеоперационные инфекции.

- Неосложненные инфекции мочевыводящих путей у женщин: внутрь 3 г однократно у беременных.
- Профилактика инфекций мочевыводящих путей после хирургического вмешательства и трансуретральных диагностических исследований: внутрь 3 г однократно.
- Внутрь однократно, за 2 ч до или после приема пищи, предпочтительно перед сном, предварительно опорожнив мочевой пузырь. Для профилактики инфекций мочевыводящих путей при хирургическом вмешательстве, диагностических процедурах указанные выше дозы принимают 2 раза — за 3 ч до вмешательства и через 24 ч после него. При почечной недостаточности уменьшают дозы и удлиняют интервалы между введениями.
- Порошок для приготовления раствора для внутривенного или внутримышечного введения.
 - Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами, в том числе с множественной лекарственной резистентностью: септицемия, бронхит, бронхолит, бронхоэктатическая болезнь, острая и хроническая пневмония, абсцедирующая пневмония и гнойный плеврит, пиоторакс, перитонит, пиелонефрит, цистит, аднексит, инфекции малого таза, параметрит, бартолинит: парентерально (в/м и внутривенно), суточная доза для взрослых — 2–4 г, разделенная на 2 введения; курс лечения 7–10 дней.
 - Суточную дозу для внутримышечного введения (4 г) делят на 2 введения с интервалом 2 ч либо вводят по 2 г одновременно в каждую ягодицу.
 - Внутривенная инфузия: дозу разводят в 100–500 мл воды для инъекций и вводят в течение 1–2 ч.
 - Внутривенно струйно: суточную дозу вводят 2–4 отдельными дозами, предварительно разводя в 20 мл воды для инъекций или 5% растворе декстрозы по 1–2 г препарата; вводят в течение 5 мин.

Противопоказания

- Кормление грудью, гиперчувствительность; для применения в виде гранул — тяжелая ХПН (КК менее 10 л/мин), детский возраст до 5 лет; для парентерального применения — детский возраст до 12 лет.
- *С осторожностью!* Беременность, для парентерального применения — аллергические заболевания в анамнезе, заболевания печени, ХСН, ХПН, АГ, пожилой возраст.

Побочные эффекты

- Вагинит, альгодисменорея; далее — см. Приложение ☉.

Клинически значимые взаимодействия

- Метоклопрамид и другие препараты, усиливающие моторику кишечника — вероятность снижения концентрации фосфомицина в сыворотке из-за усиления моторики кишечника и снижения всасывания препарата.
- Циметидин не влияет на фармакокинетику фосфомицина.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Препарат проходит через плаценту.

Кормление грудью

При использовании фосфомицина у кормящих небольшие количества препарата были обнаружены в грудном молоке.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Монурал, гранулы для приготовления раствора. 2 г — №1; 2 г — №2; 2 г — 6 г №1; 2 г — 6 г №2; 2 г — 8 г №1; 2 г — 8 г №2; 3 г — 6 г №1; 3 г — 6 г №2; 3 г — 8 г №1; 3 г — 8 г №2; Замбон Швейцария Лтд — Швейцария.

Парентеральное введение

- Урофосфабол, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 1 г — №1; 1 г — №5; 1 г — №50; 2 г — №1; 4 г — №1; 4 г — №5; 4 г — №50; Аболмед ООО [г. Москва] — РФ;
- урофосфабол, порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 1 г — №1; 1 г — №5; 1 г — №50; Аболмед ООО [г. Москва] — РФ.

Канефрон Н***Состав (на 1 драже)**

- Активные компоненты
 - Измельченное лекарственное растительное сырье.
 - Золототысячника трава (*Centaureum umbellatum*, *Gentianaceae*) 18 мг.
 - Любистка лекарственного корня (*Levisticum officinale*, *Apiaceae*) 18 мг.
 - Розмарина листья (*Rosmarinus officinale*, *Lamiaceae*) 18 мг.
 - Дополнительные ингредиенты: кремния диоксид коллоидный, лактозы моногидрат, повидон, железа оксид красный, рибофлавин Е 101, кальция карбонат, декстроза, крахмал кукурузный, крахмал кукурузный модифицированный, воск горный гликолевый, касторовое масло, сахароза, шеллак, тальк, титана диоксид.

Фармакологические эффекты

- Мочегонное,
- спазмолитическое,
- противовоспалительное,
- противомикробное действие.

Показания к применению

Препарат применяется в комплексной терапии при лечении хронических инфекций мочевого пузыря (цистита) и почек (пиелонефрита), при неинфекционных хронических воспалениях почек (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит), в качестве средства, препятствующего образованию мочевых камней (также после удаления мочевых камней).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Способ применения и дозы

- Внутрь, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды.
- Взрослым: по 2 драже 3 раза в день.
- После ослабления остроты заболевания следует продолжить лечение канефроном Н^{*} в течение 2–4 нед.

Побочные действия

Возможны аллергические реакции.

Передозировка

На настоящий момент данные о передозировке и интоксикации отсутствуют.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

Комбинация с антибактериальными лекарственными средствами возможна и целесообразна. Взаимодействия с другими лекарственными средствами на настоящий момент неизвестны.

Применение при беременности и лактации

Применение канефрона Н^{*} во время беременности и в период грудного вскармливания возможно только по назначению врача.

Особые указания

- При применении препарата рекомендуется потребление большого количества жидкости. Препарат не снижает способности управлять транспортом и работать с механизмами.
- Указание для больных сахарным диабетом: усваиваемые углеводы, содержащиеся в одном драже, составляют менее 0,04 «хлебных единиц».

Форма выпуска и производитель

- Драже; Бионорика АГ — Германия.

Фитолизин^{*} (Phytolysin)

Фармакотерапевтическая группа

Диуретическое средство растительного происхождения.

Фармакологические свойства

- Мочегонное;
- противовоспалительное;

- спазмолитическое;
- способствует вымыванию песка и мелких конкрементов из почечных лоханок и мочеточников;
- предупреждает кристаллизацию минеральных компонентов мочи, благодаря образованию защитных коллоидов в моче силикатами хвоща и горца птичьего.

Показания

- Нефролитиаз, особенно в случае невозможности оперативного лечения;
- уролитиаз и профилактика его рецидивов;
- инфекционно-воспалительные заболевания мочевыводящих путей.

Способ применения и дозы

- Дозы для взрослых и детей старше 12 лет: 1 чайную ложку пасты разводят в $\frac{1}{2}$ стакана теплой воды и принимают 3–4 раза в сутки после еды.

Побочное действие

- Иногда возможны аллергические реакции на компоненты препарата со стороны кожных покровов.

Противопоказания

- Гломерулонефрит.
- Фосфатный литиаз.

Форма выпуска и производители

Для приема внутрь

- Паста в тубах; завод лекарственных растений «Гербаполь» — Варшава, Польша.

6.3. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
ЛС центрального действия					
Клонидин	1	Да	Да	С	В
Метилдопа	2	Да	Да	В	В
Блокаторы кальциевых каналов					
Амлодипин	3	Нет	Нет	С	С
Верапамил	4	Да	Да	С	С

Окончание табл.

Нифедипин	5	Да	Да	С	С
Нимодипин	6	Нет	Нет	С	С
Фелодипин	7	Нет	Нет	С	С
Бета-блокаторы					
Бетаксоллол	8	Нет	Да	D	С
Бисопролол	9	Нет	Нет	D	Нет данных
Карведилол	10	Нет	Нет	D	Нет данных
Метопролол	11	Нет	Да	D	Нет данных
Небиволол	12	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Пропранолол	13	Нет	Нет	С	С
Соталол	14	Да	Да	B	B
Альфа-блокаторы					
Празозин	15	Нет	Нет	С	С
Донаторы оксида азота					
Нитроглицерин	16	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных

Приоритет в качестве компонентов антигипертензивной терапии при беременности на сегодняшний день отдается производным α -метилдопа (допегит*), клонидина (клофелин*), адреноблокаторам (лабеталол®, атенолол, пропранолол). Несмотря на безвредность магния сульфата, его большие дозы могут вызывать угнетение ЦНС плода, а также угнетение дыхания и снижение рефлексов у матери.

Применение симпатолитиков (исмелин®, октадин*), препаратов раувольфии (резерпин, раунатин*), ганглиоблокаторов (пентамин*, бензогексоний*), гидралазина (апрессин*), diaзоксид (гиперстат*), антагонистов АПФ (каптоген*, энап*) во время беременности противопоказано вследствие их тератогенного и токсичного действия на плод.

Назначение диуретиков в качестве гипотензивных средств малоэффективно у беременных. При необходимости можно назначать мочегонные беременным с учетом состояния функции почек и работы правых отделов сердца; описанные в литературе осложнения от их применения встречаются редко.

Атенолол, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина и диуретики не рекомендованы для лечения гипертонии во время беременности — уровень доказательности В (рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов).

Лабеталол, нифедипин, гидралазин могут быть использованы при гипертоническом кризе во время беременности — уровень доказательности А (рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов).

6.3.1. Лекарственные средства центрального действия

Клонидин (*Clonidine*)

Фармакологический/химический класс

Центральное антиадренергическое средство, агонист имидазолиновых рецепторов.

Терапевтический класс

Антигипертензивные средства.

Механизм действия

Селективный агонист постсинаптических α_{2A} -адренорецепторов и Π -имидазолиновых рецепторов вентролатерального отдела продолговатого мозга, отвечающих за тонический и рефлекторный контроль симпатической нервной системы. Частичный агонист α_2 -адренорецепторов сосудов. Прямая стимуляция α_2 -адренорецепторов цилиарного тела.

Фармакологические эффекты

- антигипертензивный: снижение общего периферического сопротивления сосудов, снижение сердечного выброса, снижение ЧСС. Начало действия — через 30–60 мин, продолжительность эффекта — 8 ч (до 24–36 ч);
- седативный;
- уменьшение мозгового кровотока; увеличение почечного кровотока;
- стимуляция высвобождения гормона роста.

Фармакокинетика

F — 65–95%. Проникает через ГЭБ. Связь с белками плазмы — 20–40%. Биотрансформация в печени 50%, кишечно-печеночная рециркуляция. Элиминация почками — 40–60% в неизменном виде, с фекалиями — 20%.

Показания к применению

- Артериальная гипертензия (в том числе симптоматическая гипертензия при почечной патологии);
- головная боль сосудистого генеза;
- дисменорея или менопауза (лечение вазомоторных симптомов);
- никотиновая зависимость.

Дозирование

- Артериальная гипертензия (в том числе симптоматическая гипертензия при почечной патологии).
- Гипертонический криз — сублингвально (при отсутствии выраженной сухости во рту) либо внутривенно (струйно: 1 мл раствора в 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида в течение 7–10 мин; капельно: 4 мл раствора в 500 мл 5% раствора глюкозы со средней скоростью

20 капель в минуту, максимальная скорость инфузии — 120 капель в минуту) или внутримышечно в дозе 0,15 мг.

- Острый инфаркт миокарда (при отсутствии признаков кардиогенного шока).
- Головная боль сосудистого генеза (для профилактики) — внутрь по 0,025 мг 2–4 раза в сутки, при необходимости увеличить дозу до 0,05 мг 3 раза в сутки.
- Дисменорея или менопауза (лечение вазомоторных симптомов) — внутрь 0,025 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней до и в период менструаций, при менопаузе — внутрь 0,025–0,075 мг 2 раза в сутки.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, гиперчувствительность, депрессия, выраженный атеросклероз сосудов головного мозга, облитерирующие заболевания артерий, артериальная гипотензия, выраженная синусовая брадикардия, кардиогенный шок, одновременное применение трициклических антидепрессантов и этанола.
- *С осторожностью!* ИБС, ХПН; синдром Рейно, облитерирующий тромбангиит, заболевания сосудов головного мозга, порфирия.

Побочные эффекты

- Системные реакции: повышенная утомляемость, слабость, сонливость, замедление скорости психических и двигательных реакций, головокружение, беспокойство, тревожность, депрессия, яркие или «кошмарные» сновидения; сухость во рту при пероральном приеме, анорексия, тошнота, рвота, запоры, снижение желудочной секреции; снижение АД, ортостатическая гипотензия, брадикардия или тахикардия, сердцебиение, аритмия, изменения ЭКГ, синдром Рейно; снижение либидо, задержка мочеиспускания; увеличение массы тела, преходящее повышение уровня глюкозы крови, гинекомастия; боли в суставах и мышцах; кожная сыпь, ангионевротический отек, алопеция.
- Обычно эти эффекты постепенно ослабевают и через несколько дней могут пройти.

Передозировка

- Токсичное действие у детей — при приеме 0,1 мг. Симптомы: снижение или повышение АД (обусловлено действием на α_{2B} -адренорецепторы сосудов и повышением их тонуса, особенно у детей), брадикардия, расширение комплекса QRS, замедление атриовентрикулярной проводимости, синдром ранней реполяризации, вялость, миоз, гипотермия, угнетение дыхания (вплоть до апноэ), коллапс, нарушение сознания.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- β -Адреноблокаторы, сердечные гликозиды — повышение риска развития брадикардии и атриовентрикулярной блокады.

- Вазодилаторы, мочегонные и антигистаминные препараты, другие гипотензивные средства — усиление гипотензивного эффекта клонидина.
- НПВС, особенно индометацин — уменьшение антигипертензивной активности клонидина (уменьшение синтеза простагландинов почками).
- Пирибедил — уменьшение его антипаркинсонического эффекта.
- Симпатомиметики — снижение антигипертензивного эффекта клонидина.
- Трициклические антидепрессанты, анорексигенные средства (за исключением фенфлурамина), нестероидные противовоспалительные средства, симпатомиметики — ослабление эффекта клонидина.
- Фенфлурамин — увеличение гипотензивного эффекта.
- Этанол, средства, угнетающие ЦНС, — повышение угнетающего действия на ЦНС.

Беременность

Рекомендации FDA категории С.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Обнаруживается в плазме грудных детей.

Торговые наименования, формы выпуски и производители

Для приема внутрь

- Гемитон, таблетки 75 мкг №100; 0,15 мг №10;
- клофелин, таблетки 0,15 мг №10; 0,15 мг №50; 0,15 мг №2500; 0,15 мг №6000; 75 мкг №10; 75 мкг №50; 75 мкг №2500; 75 мкг №6000; 0,3 мг №10;
- клофелин, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой 0,3 мг №30; 0,1 мг/мл — 1 мл №5.

Парентеральное введение

- Клофелин, раствор для внутривенного введения 0,1 мг/мл — 1 мл №10; 0,1 мг/мл — 1 мл №100;
- клофелин, раствор для внутривенного введения 0,1 мг/мл — 1 мл №10; 0,125% — 1,5 мл №5.

Метилдопа (Methyldopa)

Фармакологический/химический класс

Центральное антиадренергическое средство (гипотензивное).

Терапевтический класс

Антигипертензивные средства.

Механизм действия

Селективный агонист постсинаптических α_{2A} -адренорецепторов вентролатерального отдела продолговатого мозга, отвечающих за тонический и рефлекторный контроль симпатической нервной системы, ложный нейротрансмиттер, ингибитор ренина.

Фармакологические эффекты

Антигипертензивный.

Фармакокинетика

Пролекарство. F — 50%. Связь с белками плазмы <20%, сульфатированного метаболита ~30–70%. Биотрансформация в нейронах до активного вещества — α -метилнорадреналина, в печени (сульфатирование, выраженный эффект первого прохождения через печень). Элиминация почками — 50–70% в виде конъюгатов, 25% в неизменном виде, не абсорбированная часть — с фекалиями.

Показания к применению

- Артериальная гипертензия (легкой и средней тяжести, в том числе у беременных).

Дозирование

- Внутрь, начиная с 250 мг вечером, увеличивая каждые 2 сут на 250 мг (средняя суточная доза — 1 г в 2–3 приема). Для уменьшения выраженности седативного эффекта сначала увеличивают вечернюю дозу. Максимальная суточная доза — 2 г (при сочетании с другими гипотензивными препаратами — не более 500 мг в сутки).
- Внутривенно капельно, в течение 30–60 мин — 250–500 мг на 100 мл 5% декстрозы. Пожилым пациентам начальная доза — 125 мг 1–2 раза в сутки, максимальная суточная доза — 2 г в 2 приема. Внутривенно капельно, в течение 30–60 мин — 250–500 мг на 100 мл 5% декстрозы.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, гемолитическая анемия, острый гепатит, цирроз печени, печеночная и/или почечная недостаточность, коллагенозы, паркинсонизм, депрессия, феохромоцитома, острый инфаркт миокарда, выраженный коронарный атеросклероз и атеросклероз сосудов головного мозга, одновременный прием ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), леводопы*, кормление грудью.
- *С осторожностью!* При наличии в анамнезе: гепатита, острой левожелудочковой недостаточности, ХСН, дизэнцефального синдрома, порфирии.

Побочные эффекты — см. Приложение ☺

Передозировка

- Гипотензия, сонливость, брадикардия, головокружение, запор или диарея, тошнота, рвота, метеоризм, распирание в области желудка.
- При недавнем приеме внутрь необходимо промыть желудок, искусственно вызвать рвоту.
- Лечение симптоматическое: применяют гемодиализ, перитонеальный диализ.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☺

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Адекватные и хорошо контролируемые исследования в I и II триместре не проводились. Назначение в III триместре не выявило побочных эффектов.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко в дозе 0,02% материнской (19–30% плазменной концентрации), об осложнениях не сообщалось. Американская академия педиатров считает метилдопу совместимой с кормлением грудью.

Торговые наименования, формы выпуски и производители

Для приема внутрь

- Доpegит, таблетки 250 мг №50.

6.3.2. Блокаторы кальциевых каналов

Амлодипин (*Amlodipine*)

Фармакологический/химический класс

Селективный блокатор медленных кальциевых каналов с преимущественно сосудистыми эффектами/производные дигидропиридина.

Терапевтический класс

Блокаторы медленных кальциевых каналов.

Механизм действия

Блокирует кальциевые каналы L-типа (связывается с S_6 сегментом III и IV доменов α_1 -субъединицы канала) гладких мышц.

Фармакологические эффекты

- Антиангинальный;
- антигипертензивный.

Фармакокинетика

F — 60–65%. Связь с белками плазмы — 95–98%. Биотрансформация в печени (90%). Характерен минимальный эффект первого прохождения через печень (снижен при гепатите и у пожилых пациентов). Элиминация почками (5% — в неизменном виде, 59–62% — в виде метаболитов) и с фекалиями (20–25%).

Показания к применению

- Артериальная гипертензия.
- Стенокардия напряжения, вазоспастическая стенокардия, профилактика безболевой ишемии миокарда.
- ИБС (ангиографически подтвержденная), в том числе сопровождающаяся ХСН или снижением фракции выброса до 40%.

Дозирование

- Артериальная гипертензия: начальная доза — 2,5 мг/сут; повышают до 5 мг/сут (у больных сахарным диабетом — до 10 мг/сут).
- Стенокардия напряжения — по 3 мг/сут, вазоспастическая стенокардия — по 5–15 мг/сут, профилактика безболевой ишемии миокарда — начальная доза 5 мг/сут, повышают до 10 мг/сут.
- ИБС (ангиографически подтвержденная), в том числе сопровождающаяся хронической сердечной недостаточностью или снижением

фракции выброса до 40%: начальная доза — 5 мг/сут в 1 прием с постепенным увеличением до 10 мг/сут.

Противопоказания

- Беременность.
- Кормление грудью.
- Гиперчувствительность (в том числе к другим дигидропиридинам).
- Тяжелая артериальная гипотензия.
- *С осторожностью!* Артериальная гипотензия, аортальный стеноз, хроническая сердечная недостаточность, печеночная недостаточность, острый инфаркт миокарда и 1 мес после него, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, синдром слабости синусового узла и митральный стеноз, возраст до 18 лет, пожилой возраст.

Побочные эффекты — см. Приложение 4

Клинически значимые взаимодействия

- β-Адреноблокаторы — развитие чрезмерной гипотензии, редко — застойной сердечной недостаточности.
- Антигипертензивные средства — усиление гипотензивного эффекта.
- Противогрибковые средства (азолы) — ингибирование метаболизма амлодипина.
- Рифампицин — усиление метаболизма амлодипина.

Беременность

Рекомендации FDA категории С. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Амлодипин, таблетки 10 мг, 2,5 мг, 5 мг;
- амловас, таблетки 10 мг №30; 5 мг №20; 5 мг №30; 10 мг №28;
- норваск, таблетки 10 мг №30; 10 мг №8000; 10 мг №11200; 10 мг №12000; 10 мг №14000; 10 мг №16800; 10 мг №19600; 5 мг №14; 5 мг №30; 5 мг №8000; 5 мг №11200; 5 мг №12000; 5 мг №14000; 5 мг №16800; 5 мг №19600; 10 мг №10;
- нормодипин, таблетки 10 мг №30; 5 мг №10; 5 мг №30; 10 мг №7;
- кардилопин, таблетки 10 мг №20; 10 мг №30; 2,5 мг №10; 2,5 мг №20; 2,5 мг №30; 5 мг №10; 5 мг №20; 5 мг №30;
- корвадил, таблетки 2,5 мг №30; 5 мг №30; 5 мг №100; 10 мг №10.

Верапамил (Verapamil)

Фармакологический/химический класс

Селективный блокатор медленных кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сердце/производные фенилалкиламина.

Терапевтический класс

Блокаторы медленных кальциевых каналов.

Механизм действия

Блокирует кальциевые каналы *L*-типа (связывается с S6 сегментом IV домена $\alpha 1$ -субъединицы канала) миокарда и гладких мышц сосудов.

Фармакологические эффекты

- Антигипертензивный — расширение периферических артерий и артериол;
- антиангинальный — снижение постнагрузки и расширение коронарных артерий, отрицательное инотропное действие;
- антиаритмический — подавление автоматизма синусового узла, уменьшение частоты сердечных сокращений, удлинение периода рефрактерности предсердно-желудочкового узла.

Фармакокинетика

F — 20–35%, увеличение — при циррозе печени. Связь с белками плазмы — 90%, снижение — при циррозе печени. Биотрансформация в печени до норверапамила, обладающего только сосудорасширяющим эффектом. Характерен выраженный эффект первого прохождения через печень, снижение — при циррозе печени, ожирении, фибрилляции предсердий и у пожилых пациентов. Элиминация почками (3–4% — в неизменном виде, 70% — в виде метаболитов) и с фекалиями (9–16%).

Показания к применению

- Артериальная гипертензия, гипертонический криз.
- Стенокардия напряжения.
- Суправентрикулярная тахикардия (в том числе пароксизмальная). Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, синдром Лауна–Ганонга–Левине, синусовая тахикардия, предсердная экстрасистолия.
- Мерцательная тахиаритмия, трепетание предсердий (пароксизм фибрилляции предсердий).
- Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, первичная легочная гипертензия (у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких).

Дозирование

- Артериальная гипертензия — внутрь по 40–80 мг 2 раза в сутки (до 320 мг/сут), гипертонический криз (внутривенное введение).
- Стенокардия напряжения — в среднем — по 313 мг/сут, стенокардия Принцметала — по 40–80 мг 3 раза в сутки.
- Суправентрикулярная тахикардия (в том числе пароксизмальная): лечение — по 10 мг внутривенно в течение 15 мин, профилактика приступов — в дозе, не превышающей 240 мг/сут.
- Мерцательная тахиаритмия, трепетание предсердий (пароксизм фибрилляции предсердий) — в дозе не более 240 мг/сут (для контроля частоты сердечных сокращений).

- Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, первичная легочная гипертензия (у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких)— по 240 мг/сут (ретард-форма).

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, гиперчувствительность, выраженная дисфункция левого желудочка, артериальная гипотензия (систолическое давление менее 90 мм рт.ст.) или кардиогенный шок, АВ-блокада II—III степени, синдром слабости синусового узла (кроме больных с кардиостимулятором), трепетание и фибрилляция предсердий, одновременный прием колхицина (для раствора для внутривенного введения).
- *С осторожностью!* Синоатриальная блокада, АВ-блокада I степени, брадикардия, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, хроническая сердечная недостаточность, печеночная и (или) почечная недостаточность, замедление нервно-мышечной передачи, пожилой возраст, возраст до 18 лет.

Побочные эффекты

- Гиперплазия десен, брадикардия, прилив крови к лицу и ощущение жара, застойная сердечная недостаточность, периферические отеки, гипотензия, головокружение, головная боль.
- Чрезмерная гипотензия, предсердно-желудочковая блокада I—III степени с прогрессированием до асистолии, тахикардия.
- Аллергические реакции, запоры, галакторея.

Передозировка

- Гипотензия, тахикардия, брадикардия, предсердно-желудочковая блокада с развитием асистолии.
- Лечение: внутривенное введение жидкостей; при нарушениях ритма — лидокаин, прокаинамид, при брадикардии — внутривенное введение атропина, изопроterenолола, норэпинефрина, кальция хлорида; использование электрокардиостимулятора.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA категории С. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на людях не проводились. Верапамил проникает через плаценту (обнаруживают в крови пупочной вены в родах). Кроме того, быстрое внутривенное введение верапамила может вызвать сильную гипотензию у матери, приводящую к развитию дистресс-синдрома у плода.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Применение рекомендовано, если польза превышает риск развития побочных эффектов.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Верапамил, драже 40 мг №30; 40 мг №50; 80 мг №30; 80 мг №50, — далее см. Приложение ☉.

Нифедипин (*Nifedipine*)

См. главу 1.1. Лекарственные средства, блокирующие сократительную активность миометрия.

Нимодипин (*Nimodipine*)

Фармакологический/химический класс

Блокатор медленных кальциевых каналов (селективный) с основным действием на сосуды (дигидропиридиновое производное).

Терапевтический класс

Блокаторы медленных кальциевых каналов.

Механизм действия

Блокада медленных кальциевых каналов *L*-типа клеточных мембран; уменьшение концентрации Ca^{2+} в клетках гладкой мускулатуры сосудов; усиление поглощения кислорода и глюкозы.

Фармакологические эффекты

- Антигипертензивный: расширение периферических артерий и артериол, коронарных артерий, рефлекторное увеличение частоты сердечных сокращений;
- антиангинальный: снижение постнагрузки, расслабление коронарных артерий.

Фармакокинетика

F — 8–12%. Связь с белками плазмы — 95–98%. Биотрансформация в печени (выраженный эффект пресистемной элиминации). Элиминация почками — 50% в неизменном виде в течение четырех дней и с фекалиями — 32% в виде неактивных метаболитов.

Показания к применению — см. Приложение ☉

Дозирование — см. Приложение ☉

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Тяжелая гипотензия.
- *С осторожностью!* Легкая или умеренная гипотензия (усиливается), выраженная брадикардия или сердечная недостаточность, кардиогенный шок. Нарушение функции печени (увеличивается длительность действия). Инфаркт миокарда с застоем в легких (возможно резкое усиление сердечной недостаточности). Повышенная чувствительность к блокаторам медленных кальциевых каналов.

Побочные эффекты

- Снижение системного давления, головная боль, чувство жара, головокружение, сыпь, диарея, абдоминальный дискомфорт.
- Брадикардия, экстрасистолы, тахикардия, изменения на ЭКГ, периферические отеки, внезапный вазоспазм, гипертензия, тромбоз глубоких вен, флебит (при быстром введении в периферические вены).

- Депрессия, возбуждение ЦНС (бессонница, психомоторное возбуждение, агрессивность), гиперкинезы, диспноэ.
- Гипонатриемия, мышечные боли, крампи.
- Гепатит, желтуха, зуд, тошнота, анемия, тромбоцитопения, угри.

Передозировка

- Гиперемия кожи лица, головная боль, резкое снижение артериального давления, тахикардия или брадикардия; при приеме внутрь — желудочно-кишечные расстройства.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- β -Адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, симпатолитики — усиление гипотензивного эффекта, увеличение вероятности развития застойной сердечной недостаточности.
- Абсорбируется поливинилхлоридом (для внутривенного введения применять только системы из полиэтилена).
- Аминогликозиды, цефалоспорины, фуросемид — увеличение риска развития хронической почечной недостаточности.
- Гипокалиемические средства — усиление аритмогенного действия.

Беременность

Рекомендации FDA категории C. Адекватные и хорошо контролируемые исследования не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Нимотоп, таблетки покрытые оболочкой 30 мг №30; 30 мг №100; 0,2 мг/мл — 50 мл №1.

Парентеральное введение

- Нимотоп, раствор для инфузий 0,2 мг/мл — 50 мл №5.

Фелодипин (*Felodipine*)

Фармакологический/химический класс

Селективный блокатор медленных кальциевых каналов с преимущественно сосудистыми эффектами/производные дигидропиридина.

Терапевтический класс

Блокаторы медленных кальциевых каналов.

Механизм действия

Блокирует кальциевые каналы L-типа (связывается с S6 сегментом III и IV доменов $\alpha 1$ -субъединицы канала) гладких мышц.

Фармакологические эффекты

- Расширение периферических артерий и артериол, коронарных артерий;
- снижение артериального давления;

- антиангинальное действие (снижение постнагрузки, расширение коронарных артерий);
- рефлекторное увеличение частоты сердечных сокращений.

Фармакокинетика

F — 20%. Связь с белками плазмы — более 99%. Биотрансформация в печени. Характерен выраженный эффект первого прохождения через печень. Элиминация почками (70%, менее 0,5% — в неизменном виде) и с фекалиями (10%, менее 0,5% — в неизменном виде).

Показания к применению

- Артериальная гипертензия.
- Стенокардия напряжения, вазоспастическая стенокардия.
- Синдром Рейно (в качестве симптоматического средства).

Дозирование

- Артериальная гипертензия — по 5 мг 1 раз в сутки; при необходимости дозу корректируют с интервалами не менее 2 нед. Поддерживающая доза — 5–10 мг/сут.
- Стенокардия напряжения, вазоспастическая стенокардия (по 10–20 мг 1 раз в сутки) — по 5–10 мг/сут.
- Внутрь (принимать утром, независимо от приема пищи). Таблетки необходимо проглатывать целиком, не разламывая, не разжевывая и запивая водой. Максимальная суточная доза — 20 мг/сут. Начальная доза для пациентов пожилого возраста — 2,5 мг/сут.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, гиперчувствительность, острый инфаркт миокарда, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, возраст до 18 лет.
- *С осторожностью!* Аортальный стеноз, лабильное артериальное давление, печеночная недостаточность, тяжелая ХПН (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), сердечная недостаточность после инфаркта миокарда.

Побочные эффекты

- Головная боль, периферические отеки, головокружение, прилив крови к лицу и ощущение жара, гипотензия, тахикардия, застойная сердечная недостаточность, необычная усталость, слабость.
- Тошнота, запоры.
- Обострение стенокардии, аритмии, чрезмерная гипотензия (обморок).
- Артрит, транзиторная слепота при введении максимальных доз, гиперплазия десен, аллергические реакции.

Передозировка

- Головная боль, гиперемия кожи лица, длительное выраженное снижение артериального давления, подавление функции синусового узла, брадикардия, брадиаритмия.
- Лечение: при тяжелом отравлении (коллапс, угнетение синусового узла) — промывание желудка, прием активированного угля. Анти-

дот — препараты Ca^{2+} . Рекомендовано медленное внутривенное введение 10% раствора кальция хлорида или кальция глюконата с последующим переходом на длительную инфузию. При выраженном снижении артериального давления — внутривенное введение допамина или добутамина. При нарушениях проводимости — атропин, изопреналин или искусственный водитель ритма. При развитии сердечной недостаточности — внутривенное введение дигоксина. Необходим контроль над концентрацией глюкозы (может снижаться высвобождение инсулина) и электролитов (K^+ , Ca^{2+}) в крови.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA категории С. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Осложнения у ребенка не зарегистрированы. Не применять!

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Плендил, таблетки пролонгированного действия покрытые оболочкой 10 мг №30; 2,5 мг №30; 5 мг №30;
- фелодип, таблетки пролонгированного действия покрытые оболочкой 10 мг №100; 2,5 мг №30; 2,5 мг №100; 5 мг №30; 5 мг №100.

6.3.3. Бета-блокаторы

Бетаксолол (*Betaxolol*)

Фармакологический/химический класс

Селективные блокаторы β_1 -адренорецепторов.

Терапевтический класс

β -Адреноблокаторы.

Механизм действия

Конкурентная обратимая, относительно селективная блокада β_1 -адренорецепторов.

Фармакологические эффекты

- Антиангинальный — снижение потребности миокарда в кислороде вследствие отрицательного хронотропного и инотропного действий (блокада β_1 -адренорецепторов);
- антиаритмический — уменьшение скорости спонтанного возбуждения синусового и эктопического водителей ритма, замедление предсердно-желудочковой проводимости (блокада β_1 -адренорецепторов);
- усиление сокращений матки (спонтанных и вызванных средствами, стимулирующими миометрий), вызванное блокадой β_2 -адренорецепторов, далее — см. Приложение ☉.

Фармакокинетика

Абсорбция полная. F — 90%. V_D — 4,9–9,8 л/кг. Растворимость в жирах умеренная. Связь с белками плазмы — 50–55%. Биотрансформация в печени. $T_{1/2}$ — 14–22 ч (увеличивается у пожилых). Cl — 4,7 мл/мин (снижается у пожилых). Элиминация почками (15% — в неизмененном виде). Не удаляется при гемодиализе.

Показания к применению

- Артериальная гипертензия.
- Стенокардия напряжения, стенокардия покоя.
- Инфаркт миокарда.
- Гипертрофическая кардиомиопатия.
- Нарушения ритма: синусовая тахикардия, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, аритмии на фоне пролапса митрального клапана, тиреотоксикоза.
- Акатизия, вызываемая нейролептиками.

Дозирование

- Артериальная гипертензия — по 20 мг 1 раз в сутки (5, 10, 20 мг/сут).
- Стенокардия напряжения — по 20 мг 1 раз в сутки.
- Инфаркт миокарда — вторичная профилактика; при длительном применении (6–48 мес) снижается риск фатального исхода.
- Гипертрофическая кардиомиопатия.
- Нарушения ритма — по 20 мг/сут (синусовая тахикардия, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, аритмии на фоне пролапса митрального клапана, тиреотоксикоз).
- Акатизия, вызываемая нейролептиками (недостаточно данных). При ХПН, перитонеальном или гемодиализе, пожилом возрасте — по 10 мг/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, хроническая сердечная недостаточность II–III степени, острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, АВ-блокада II–III степени, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла, брадикардия с частотой сердечных сокращений менее 40 в минуту, стенокардия Принцметала, кардиомегалия (без признаков сердечной недостаточности), артериальная гипотензия (инфаркт миокарда); кормление грудью, одновременный прием ингибиторов моноаминоксидазы.
- *С осторожностью!* Беременность, низкая фракция левого желудочка по ЭхоКГ, аллергические реакции в анамнезе, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, метаболический ацидоз, хроническая сердечная недостаточность, облитерирующие заболевания периферических сосудов, феохромоцитомы, печеночная недостаточность, ХПН, миастения, тиреотоксикоз, депрессия (в том числе в анамнезе), псориаз, пожилой и детский возраст.

Побочные эффекты — см. Приложение ☉**Передозировка**

- Брадикардия, снижение артериального давления, головокружение (обморок), аритмии, затруднение дыхания, цианоз пальцев или ладоней, судороги.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉**Беременность**

Рекомендации FDA категории C и D. Риск развития гипотензии, брадикардии, гипогликемии и угнетения дыхания у плода и новорожденного.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко; совместим с грудным кормлением, но необходимо соблюдать осторожность (контроль возникновения брадикардии и гипотензии у ребенка).

Торговые наименования, формы выпуска**Для приема внутрь**

- Бетак, таблетки покрытые оболочкой по 20 мг.

Бисопролол (*Bisoprolol*)**Фармакологический/химический класс**

Селективные блокаторы β -адренорецепторов.

Терапевтический класс

β -Адреноблокаторы.

Механизм действия

Вызывает конкурентную обратимую, относительно селективную блокаду β_1 -адренорецепторов.

Фармакологические эффекты

- Антиангинальный — снижение потребности миокарда в кислороде вследствие отрицательного хронотропного и инотропного действий (блокада β_1 -адренорецепторов);
- антиаритмический — уменьшение скорости спонтанного возбуждения синусового и эктопического водителей ритма, замедление предсердно-желудочковой проводимости (блокада β_1 -адренорецепторов);
- антигипертензивный — снижение минутного объема сердца, уменьшение симпатической стимуляции периферических сосудов, подавление высвобождения ренина почками (блокада β_1 -адренорецепторов);
- усиление сокращений матки (спонтанных и вызванных средствами, стимулирующими миометрий), вызванное блокадой β_2 -адренорецепторов, далее — см. Приложение ☉.

Фармакокинетика

F — 80%. V_D — 3,23 л/кг. Растворимость в жирах умеренная. Плохо проникает через ГЭБ, проникает через плаценту. Связь с белками плазмы — 26–33%. Биотрансформация в печени (CYP2D6). $T_{1/2}$ — 9–12 ч.

Общий клиренс — 3,71 мл/мин, почечный — 2,29 мл/мин. Элиминация почками (50% в неизмененном виде) и с фекалиями (менее 2%).

Показания к применению

- Артериальная гипертензия.
- Стенокардия напряжения.
- Инфаркт миокарда.
- Нарушения ритма: синусовая тахикардия, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, аритмии на фоне пролапса митрального клапана, тиреотоксикоза.
- Хроническая сердечная недостаточность.

Дозирование

- Артериальная гипертензия — по 5–10 мг/сут.
- Стенокардия напряжения (средняя доза — 10 мг/сут^А) — по 5–10 мг/сут.
- Нарушения ритма: синусовая тахикардия, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, аритмии на фоне пролапса митрального клапана, тиреотоксикоза.

Противопоказания — см. Приложение ☉

Побочные эффекты— см. Приложение ☉

Передозировка

- Брадикардия, снижение артериального давления, головокружение (обморок), аритмии, затруднение дыхания, цианоз пальцев или ладоней, судороги.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA категории С (по сведениям производителей) и D (II–III триместры по данным экспертного анализа). Риск развития гипогликемии, угнетения дыхания, брадикардии и гипотензии у плода и новорожденного.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко

Торговые наименования, формы выпуска

Для приема внутрь

- Арител, таблетки покрытые оболочкой по 5 мг, 10 мг;
- конкор, таблетки покрытые оболочкой по 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, далее — см. Приложение ☉.

Карведилол (Carvedilol)

Фармакологический/химический класс

Блокаторы α - и β -адренорецепторов.

Терапевтический класс

β -Адреноблокаторы.

Механизм действия

Конкурентная обратимая блокада α_1 -, β_1 - и β_2 -адренорецепторов.

Фармакологические эффекты

- Антигипертензивный;
- дополнительное средство для лечения хронической сердечной недостаточности.

Фармакокинетика

F — 25–35%. V_D — $1,5 \pm 0,3$ л/кг (увеличивается при циррозе печени). Связь с белками плазмы — 98%. Биотрансформация в печени (CYP2D6, 2C9, 3A4) — 100%. Характерен выраженный эффект первого прохождения через печень с образованием активных метаболитов. $T_{1/2}$ — 7–10 ч. Cl — $8,7 \pm 1,7$ мл/мин (снижается при циррозе печени). Элиминация с фекалиями и почками (менее 2%). Не удаляется при гемодиализе.

Показания к применению

- Артериальная гипертензия.
- Стенокардия.
- Хроническая сердечная недостаточность.

Дозирование

- Артериальная гипертензия — по 12,5 мг/сут в течение 2 дней, затем — по 25–50 мг/сут.
- Стенокардия — по 12,5 мг 1 раз в сутки в течение 2 дней, затем — по 25 мг 2 раза в сутки (максимальная доза — 100 мг, разделить на 2 приема). Стабильная стенокардия — 50 мг/сут. Вторичная профилактика ИБС (6–48 мес).
- Хроническая сердечная недостаточность.
- В составе комплексной терапии — начинают с дозы 3,125 мг 2 раза в сутки, увеличивая дозу в 2 раза каждые 2 нед. Максимальная доза 50 — 100 мг/сут. Курс лечения 6–13 мес.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, гиперчувствительность, АВ-блокада II–III степени, печеночная недостаточность, выраженная брадикардия, синдром слабости синусового узла, кардиогенный шок, бронхиальная астма, артериальная гипотензия (систолическое давление меньше 85 мм рт.ст.), возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не изучена).
- *С осторожностью!* Низкая фракция левого желудочка по ЭхоКГ, бронхоспастический синдром, хронический бронхит, эмфизема легких, стенокардия Принцметала, сахарный диабет, гипогликемия, тиреотоксикоз, окклюзионные заболевания периферических сосудов, феохромоцитомы, депрессия, миастения, псориаз, почечная недостаточность, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по NYHA).

Побочные эффекты

- См. пропранолол, празозин.

- Брадикардия, боль в груди.
- Головокружение, одышка, отеки, гипотензия, постуральная гипотензия, обмороки.
- Увеличение массы тела.
- Повышение температуры, гематурия, тромбоцитопения, гепатотоксичное действие, депрессия.

Передозировка

- См. пропранолол, празозин.
- Лечение: см. пропранолол, празозин.

Клинически значимые взаимодействия

- См. пропранолол.
- Пароксетин, пропafenон, флуоксетин, циметидин (ингибиторы цитохрома P450) — повышение биодоступности карведилола.
- Рифампицин (индуктор цитохрома P450) — снижение плазменной концентрации карведилола на 70%.

Беременность

Рекомендации FDA категории C и D. Обнаружено снижение массы тела и увеличение числа плодов с замедлением развития скелета (недоразвитое или отсутствующее XIII ребро).

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко человека. Рекомендовано не применять препарат или прекратить грудное вскармливание.

Торговые наименования, формы выпуски и производители

Для приема внутрь

- Акридилол, таблетки 6,5 мг, 12,5 мг, 25 мг, далее — см. Приложение ☉.

Метопролол (*Metoprolol*)

Фармакологический/химический класс

Селективные блокаторы β -адренорецепторов.

Терапевтический класс

β -Адреноблокаторы.

Механизм действия

Вызывает конкурентную обратимую, относительно селективную блокаду β_1 -адренорецепторов.

Фармакологические эффекты

- Антигипертензивный — снижение минутного объема сердца, уменьшение симпатической стимуляции периферических сосудов, подавление высвобождения ренина почками (блокада β_1 -адренорецепторов);
- усиление сокращений матки (спонтанных и вызванных средствами, стимулирующими миоэпителий), вызванное блокадой β_2 -адренорецепторов, далее — см. Приложение ☉;

- антиангинальный — снижение потребности миокарда в кислороде вследствие отрицательного хронотропного и инотропного действия (блокада β_1 -адренорецепторов);
- антиаритмический — уменьшение скорости спонтанного возбуждения синусового и эктопического водителей ритма, замедление предсердно-желудочковой проводимости (блокада β_1 -адренорецепторов).

Фармакокинетика

F — 50% (повышается при циррозе печени, снижается при беременности). Биотрансформация в печени — 95% (CYP2D6). Характерен выраженный эффект первого прохождения через печень. Связь с белками плазмы — 12%. $T_{1/2}$ — 3–7 ч. Cl — 15 ± 3 мл/мин. Элиминация почками (3–10% — в неизменном виде, 90% — неактивные метаболиты).

Показания к применению

- Артериальная гипертензия, гипертонический криз, далее — см. Приложение ☉.
- Стенокардия напряжения.
- Нестабильная стенокардия.

Дозирование

- Артериальная гипертензия — 100–150 мг/сут в 1–2 приема до 200 мг/сут, далее — см. Приложение ☉.
- Стенокардия напряжения — по 50 мг 2–3 раза в сутки. Средняя доза — 177 мг/сут.
- Нестабильная стенокардия.

Противопоказания — см. Приложение ☉

Побочные эффекты — см. Приложение ☉

Передозировка

- Брадикардия, снижение артериального давления, головокружение (обморок), аритмии, затруднение дыхания, цианоз пальцев или ладоней, судороги.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA категории C (по сведениям производителей) и D (II–III триместры по данным экспертного анализа). Риск гипогликемии, угнетения дыхания, брадикардии и гипотензии у плода и новорожденного.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. При применении препарата кормящими осложнения у грудных детей не зарегистрированы. Прием препарата совместим с грудным вскармливанием, но необходимо соблюдать осторожность, контролировать возникновение брадикардии и гипотензии у ребенка.

Торговые наименования, формы выпуска**Для приема внутрь**

- Беталок, таблетки 100 мг; таб. пролонг. дейст. п.п.о. 25 мг, 50 мг, 100 мг, далее — см. Приложение ☉.

Небиволол (*Nebivolol*)**Фармакологический/химический класс**

Селективные блокаторы β_1 -адренорецепторов.

Терапевтический класс

β -Адреноблокаторы.

Механизм действия

Вызывает конкурентную обратимую, относительно селективную блокаду β_1 -адренорецепторов, модулирует высвобождение эндотелиального вазодилатирующего фактора (NO)В.

Фармакологические эффекты

- Антигипертензивный — начало действия через 2–5 дней, стабилизация через 1–2 мес;
- антиангинальный;
- антиаритмический.

Фармакокинетика

F — 12% («быстрые» метаболиты) и 100% («медленные» метаболиты). V_D — 10 л/кг. Связь с белками плазмы — 98%. Биотрансформация в печени (CYP2D6). $T_{1/2}$ «быстрых» метаболитов — 10 ч (небиволол) и 24 ч (гидроксиметаболиты), «медленных» метаболитов — 30–50 ч (небиволол) и 48 ч (гидроксиметаболиты). Элиминация почками (35%) и с фекалиями (48%) в виде метаболитов.

Показания к применению

- Артериальная гипертензия, гипертонический криз.
- Гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выходного тракта левого желудочка.
- Стенокардия напряжения.
- Нестабильная стенокардия.
- Аритмии.

Дозирование

- Артериальная гипертензия, гипертонический криз.
- Гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выходного тракта левого желудочка^D.
- Стенокардия напряжения — внутрь по 5 мг.
- Нестабильная стенокардия.
- Аритмии.
- Внутрь по 5–10 мг/сут; при ХПН и пожилom возрасте — начальная доза 2,5 мг/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, АВ-блокада II–III степени, синдром слабости синусового узла, брадикардия, синоатриальная блокада, феохромоцитома, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, облитерирующие заболевания периферических сосудов; стенокардия Принцметала; артериальная гипотензия, миастения, депрессия.
- *С осторожностью!* Низкая фракция левого желудочка по ЭхоКГ, почечная недостаточность, пожилой возраст, сахарный диабет, псориаз, гиперфункция щитовидной железы, аллергические заболевания, беременность, кормление грудью.

Побочные эффекты — см. Приложение ☉

Передозировка

- Брадикардия, снижение артериального давления, головокружение (обморок), аритмии, затруднение дыхания, цианоз пальцев или ладоней, судороги.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования не проводились. Не применять.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. При необходимости приема небиволола следует прекратить кормление грудью.

Торговые наименования, формы выпуска**Для приема внутрь**

- Небилет, таблетки 5 мг.

Пропранолол (*Propranolol*)**Фармакологический/химический класс**

Неселективные блокаторы β -адренорецепторов.

Терапевтический класс

β -Адреноблокаторы.

Механизм действия

Вызывает конкурентную обратимую блокаду β_1 - и β_2 -адренорецепторов.

Фармакологические эффекты

- Антиангинальный — снижение потребности миокарда в кислороде вследствие отрицательного хронотропного и инотропного действий (блокада β_1 -адренорецепторов);
- антиаритмический — уменьшение скорости спонтанного возбуждения синусового и эктопического водителей ритма, замедление предсердно-желудочковой проводимости (блокада β_1 -адренорецепторов);

- антигипертензивный — снижение минутного объема сердца, уменьшение симпатической стимуляции периферических сосудов, подавление высвобождения ренина почками (блокада β_1 -адренорецепторов);
- усиление сокращений матки (спонтанных и вызванных средствами, стимулирующими миометрий), вызванное блокадой β_2 -адренорецепторов, далее — см. Приложение ☉.

Фармакокинетика

F — 30%. V_D — $4,3 \pm 0,6$ л/кг (увеличивается при гепатите, тиреотоксикозе, циррозе печени; снижается при болезни Крона). Высоколипофилен, проникает через ГЭБ, плаценту. Биотрансформация в печени (CYP2D6, 1A2, 2C19, 2E6) — 99%. Связь с белками плазмы — 93% (кислый α_1 -гликопротеин). $T_{1/2}$ — 3–5 ч (при курсовом введении — до 12 ч). Элиминация почками: менее 1% — в неизменном виде, 90% — в виде неактивных метаболитов.

Показания к применению

- Артериальная гипертензия.
- Стенокардия напряжения, нестабильная стенокардия.
- Нарушения ритма: синусовая тахикардия (в том числе и при гипертиреозе), наджелудочковая тахикардия, мерцательная тахиаритмия и пароксизмальная тахиаритмия с синдромом предвозбуждения, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия.

Дозирование

- Артериальная гипертензия — по 40 мг 2–3 раза в сутки. Максимальная суточная доза — 320 мг (в исключительных случаях — 640 мг), далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, АВ-блокада II–III степени, синусовая брадикардия (частота сердечных сокращений менее 55 в минуту), бронхиальная астма, артериальная гипотензия (систолическое давление менее 90 мм рт.ст., особенно при инфаркте миокарда).
- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью, низкая фракция левого желудочка по ЭхоКГ, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхит, декомпенсированная сердечная недостаточность, сахарный диабет, почечная и/или печеночная недостаточность, гипертиреоз, депрессия, пожилой возраст, детский возраст.

Побочные эффекты

Передозировка

- Брадикардия, снижение артериального давления, головокружение (обморок), аритмии, затруднение дыхания, цианоз пальцев или ладоней, судороги.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉.

Беременность

Рекомендации FDA категории C. Отмечено повышение риска гипогликемии, угнетения дыхания, брадикардии и гипотензии у плода и новорожденного.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Применять, если польза превышает риск развития побочных эффектов.

Торговые наименования, формы выпуска

Для приема внутрь

- Анаприлин, таблетки 10 мг; 40 мг.

Парентеральное введение

- Анаприлин, раствор для внутримышечного введения 2,5 мг/мл — 1 мл; 1% — 1,5 мл.

Соталол (Sotalol)

Фармакологический/химический класс

Неселективные блокаторы β -адренорецепторов.

Терапевтический класс

β -Адреноблокаторы.

Механизм действия

Вызывает конкурентную обратимую блокаду β_1 - и β_2 -адренорецепторов и подавление калиевого тока задержанного выпрямления.

Фармакологические эффекты

- Антигипертензивный — снижение минутного объема сердца, уменьшение симпатической стимуляции периферических сосудов, подавление высвобождения ренина почками (блокада β_1 -адренорецепторов);
- усиление сокращений матки (спонтанных и вызванных средствами, стимулирующими миометрий), вызванное блокадой β_2 -адренорецепторов, далее — см. Приложение ☉;
- антиангинальный — снижение потребности миокарда в кислороде вследствие отрицательного хронотропного и инотропного действий (блокада β_1 -адренорецепторов);
- антиаритмический — блокада β -адренорецепторов, удлинение потенциала действия всех кардиомиоцитов — увеличение интервала Q-T.

Фармакокинетика

F — более 80%. Растворимость в жирах низкая. Плохо проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер. Связь с белками плазмы — менее 1%. Биотрансформация в печени. $T_{1/2}$ — 7–18 ч (увеличивается при ХПН). Элиминация почками (75% — в неизменном виде). Удаляется при гемодиализе.

Показания к применению

- Желудочковая экстрасистолия.
- Спонтанные и индуцированные желудочковые тахикардии.
- Наджелудочковая тахикардия (в том числе синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта).
- Пароксизмальная форма мерцания предсердий.

Дозирование

- Желудочковая экстрасистолия — по 80 мг 2 раза в сутки (до 320 мг/сут в 2–3 приема). При тяжелых аритмиях максимальная суточная доза — 480 мг (до 640 мг) в 2–3 приема.
- Спонтанные и индуцированные желудочковые тахикардии — внутрь по 320–640 мг/сут.
- Наджелудочковая тахикардия (в т.ч. синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта) — по 160 мг 2 раза в сутки. Купирование пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии — внутривенно по 1,5 мг/кг, профилактика — по 80 мг.
- Пароксизмальная форма мерцания предсердий, хроническая фибрилляция предсердий, профилактика фибрилляции предсердий после кардиохирургических операций — внутривенно, медленно, в течение 5 мин, начальная доза — 20 мг (2 мл раствора для инъекций) — под контролем ЧСС, АД, ЭКГ. Через 20 мин повторить, в зависимости от состояния пациента. Максимальная доза — 1,5 мг/кг, в течение 5–15 мин.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, острая сердечная недостаточность или декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, АВ-блокада II–III степени, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла, синусовая брадикардия, стенокардия Принцметала, кардиомегалия (без признаков сердечной недостаточности), артериальная гипотензия (особенно при инфаркте миокарда); хроническая обструктивная болезнь легких, тяжелое течение бронхиальной астмы; окклюзионные заболевания периферических сосудов, сахарный диабет; кормление грудью.
- *С осторожностью!* Низкая фракция левого желудочка по ЭхоКГ, аллергические реакции в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность, феохромоцитома, печеночная недостаточность, ХПН, синдром Рейно, миастения, тиреотоксикоз, депрессия (в том числе в анамнезе), псориаз, гипокалиемия, удлинение интервала Q–T, беременность, пожилой возраст, детский возраст.

Побочные эффекты — см. Приложение ☉

Передозировка

- Брадикардия, снижение артериального давления, головокружение (обморок), аритмии, затруднение дыхания, цианоз пальцев или ладоней, судороги, пируэтная тахикардия.

- Лечение симптоматическое; пируэтная тахикардия — электрокардиостимуляция, изопреналин, магния сульфат.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение 8

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Риск развития гипогликемии, угнетения дыхания, брадикардии и гипотензии у плода и новорожденного. Применять, только если потенциальная польза превосходит риск.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко в соотношении молоко/плазма 2,2:8,8. Грудной ребенок может получить препарат в дозе, составляющей 20–23% дозы, введенной матери. Случаи возникновения брадикардии у детей не зарегистрированы. Американская академия педиатров считает соталол препаратом, совместимым с грудным кормлением.

Торговые наименования, формы выпуска

Для приема внутрь

- Сотатексал, таблетки 80 мг, 160 мг.

6.3.4. Альфа-блокаторы

Празозин (*Prazosin*)

Фармакологический/химический класс

Антагонист α -адренорецепторов/производное пиперазинилхинолина.

Терапевтический класс

Антиадренергические средства периферического действия.

Механизм действия

Селективная конкурентная блокада постсинаптических α_1 -адренорецепторов, в том числе в артериолах, венах, гладких мышцах пузырного треугольника, сфинктера мочевого пузыря, предстательной железе.

Фармакологические эффекты

- Сосудорасширяющий, антигипертензивный;
- уменьшение доброкачественной гиперплазии предстательной железы;
- противоядие (при отравлении алкалоидами спорыньи).

Фармакокинетика

F — 43–85% (<40% у пожилых). Связь с белками плазмы — 97% (α_1 -гликопротеин — 10–30%). Биотрансформация в печени (в том числе с образованием активных метаболитов). Элиминация с фекалиями — 90% (5–11% в неизменном виде), почками — 6–10%; снижение при ХСН.

Показания к применению

- Артериальная гипертензия (в комбинированной терапии), далее — см. Приложение 8.

Дозирование

- Артериальная гипертензия (в комбинированной терапии) — начальная доза — 0,5 мг 2–3 раза в сутки, постепенно увеличивают до 3–20 мг/сут, далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью; гиперчувствительность (и к другим хиназолинам), артериальная гипотензия; ХСН (констриктивный перикардит, тампонада сердца, пороки сердца со сниженным давлением заполнения левого желудочка), гипонатриемия.
- *С осторожностью!* Кровоизлияние в мозг, в том числе в анамнезе.

Побочные эффекты — см. Приложение ☉

Передозировка

- Выраженная гипотензия, недостаточность кровообращения, шок.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- НПВС, особенно индометацин, эстрогены — ослабление антигипертензивного эффекта.
- Антидепрессанты и антипсихотические средства — развитие острой ажитации.
- Дигоксин — увеличение плазменной концентрации дигоксина.
- Прочие антигипертензивные средства — усиление гипотензивного эффекта.
- Симпатомиметики — ослабление антигипертензивного эффекта.

Беременность

Рекомендации FDA категории С. Исследование на небольшой группе женщин (52 пациентки) не выявило токсичного влияния на плод.

Кормление грудью

В небольших количествах проникает в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуски и производители**Для приема внутрь**

- Празозин, таблетки 1 мг №50; 1 мг №100; 5 мг №50; 5 мг №100.

Нитроглицерин (*Glycerol trinitrate*)**Фармакологический/химический класс**

- Вазодилаторы, используемые при заболеваниях сердца/органические нитраты;
- средства для местного лечения геморроя и анальной трещины/мио-релаксанты.

Терапевтический класс

- Средства, влияющие на работу сердца;
- вазопротекторы.

Механизм действия

Высвобождает оксид азота (NO) — медиатор активации гуанилатциклазы, повышающей внутриклеточное содержание цГМФ. Это приво-

дит к активации протеинкиназы G, которая, в конечном счете, вызывает дефосфорилирование легких цепей миозина, в результате образуется меньше актомиозиновых мостиков и уменьшается сила сокращения. Расслабляет гладкомышечные волокна сосудов, преимущественно венул и вен.

Фармакологические эффекты

- Антиангинальный;
- антигипертензивный: расширяет периферические сосуды, снижает ОПСС.

Фармакокинетика

Биодоступность всего около 1%. Биотрансформация в печени с образованием активных и неактивных метаболитов. Связан с белками плазмы крови на 60%, проникает через ГЭБ и плаценту. $T_{1/2}$ составляет 1–4 мин. Элиминация почками (в виде неактивных метаболитов).

Показания к применению и дозирование — см. Приложение ☺

Противопоказания

- Гиперчувствительность, гипотензия (АД ниже 90/60 мм рт.ст.).
- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью, тяжелая почечная/печеночная недостаточность (риск метгемоглобинемии), нарушения мозгового кровообращения, склонность к ортостатической гипотензии.

Побочные эффекты

- Приливы крови к лицу и шее, головокружение, головная боль [при использовании спрея — 50%, при применении трансдермальной терапевтической системы (ТТС) — 65%].
- Тошнота, рвота, ортостатическая гипотензия (при применении ТТС — 4%).
- Моторное возбуждение, тахикардия, усиление стенокардии (при применении ТТС — 2%).
- При местном применении — болезненность и покраснение кожи.
- Редко: нечеткость зрения, сухость во рту, сильная и продолжительная головная боль, кожная сыпь, метгемоглобинемия.

Передозировка — см. Приложение ☺

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☺

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проведены.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Осложнений у человека не зарегистрировано.

Предосторожности по использованию лекарственного средства.

- Пульсирующая головная боль, покраснения и приливы, головокружение, быстрое или неритмичное сердцебиение.

- Сведения, касающиеся инъекционных форм: могут появиться тошнота, потливость, беспокойство, мышечные подергивания, боль в животе или обморочное состояние.

Резюме и дополнительные сведения — см. Приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Под язык

- Нитроглицерин, капли под язык 10 мг/мл — 10 мл №1; 0,5 мг №20; РФ, далее — см. Приложение ☉.

6.4. АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
Антиаритмики I класса					
Хинидин	1	Нет	Нет	C	C
Прокаинамид	2	Нет	Нет	C	C
Дизопирамид®	3	Нет	Нет	C	C
Лидокаин	4	Да	Нет данных	B	Нет данных
Мексилетин®	5	Нет	Нет	C	C
Пропафенон	6	Нет	Нет	C	C
Антиаритмики II класса					
Бетаксолол	7	Нет	Да	D	C
Бисопролол	8	Нет	Нет	D	Нет данных
Карведилол	9	Нет	Нет	D	Нет данных
Метопролол	10	Нет	Да	D	Нет данных
Пропранолол	11	Нет	Нет	C	C
Соталол	12	Да	Да	B	B
Антиаритмики IV класса					
Верапамил	13	Да	Да	C	C

Основной механизм действия антиаритмических препаратов определяется их способностью связываться с ионными каналами или рецепторами клеток миокарда, модулировать трансмембранный ионный транспорт и электрофизиологические процессы в миокарде. Антиаритмические препараты способны влиять на электрофизиологические механизмы развития аритмий или на условия, необходимые для возникновения нарушений ритма.

Наиболее популярная классификация Вогана Уильямса (1969) подразделяет антиаритмические препараты на четыре класса:

- I класс — мембраностабилизирующие препараты (блокаторы натриевых каналов).
- II класс — β -адреноблокаторы.
- III класс — препараты, замедляющие реполяризацию (блокаторы калиевых каналов).
- IV класс — блокаторы медленных кальциевых каналов.

Ниже приведены сведения об антиаритмических препаратах, зарегистрированных в России, применение которых согласовано с современными рекомендациями по лечению аритмий.

6.4.1. Антиаритмические препараты I класса (блокаторы натриевых каналов)

Общие свойства антиаритмических препаратов I класса — блокада натриевых каналов, замедление натриевого тока, уменьшение максимальной скорости деполяризации, увеличение порога возбудимости и снижение скорости распространения возбуждения в миокарде. По влиянию на кинетику взаимодействия с натриевыми каналами и процесс реполяризации антиаритмические препараты I класса подразделяют на три подкласса:

- антиаритмические препараты IA класса блокируют калиевые каналы, увеличивают ППД и эффективный рефрактерный период клеток проводящей системы, миокарда предсердий и желудочков;
- антиаритмические препараты IB класса характеризуются «быстрой» кинетикой взаимодействия с натриевыми каналами и укорачивают ППД и эффективный рефрактерный период, в основном миокарда желудочков;
- антиаритмические препараты IC класса обладают «медленной» кинетикой взаимодействия с натриевыми каналами и практически не влияют на ППД и эффективный рефрактерный период.

6.4.2. Антиаритмические препараты IA класса

Хинидин (*Quinidine*)

Фармакологический/химический класс

Антиаритмики Ia класса (алкалоид коры хинного дерева).

Терапевтический класс

Средства, влияющие на сердце.

Механизм действия

Блокада открытых быстрых натриевых каналов (входящий и выходящий токи) кардиомиоцитов: снижение частоты и амплитуды фазы 0 деполяризации, удлинение фазы 3 реполяризации, смещение порогового потенциала, снижение крутизны фазы 4 реполяризации в волокнах Пуркинье (подавление автоматизма), постоянная времени восстановления канала после блокады ($\tau_{\text{восст.}}$) — 3 с; задержка калиевого тока быстрого выпрямления (1 мкмоль/л), в более высоких дозах подавление медленного компонента калиевого тока задержанного выпрямления, тока через калиевые каналы аномального выпрямления, кратковременный выходящий ток и медленный кальциевый ток (каналы L-типа); блокада α -адренорецепторов и m-холинорецепторов (возможно улучшение проведения по АВ-узлу).

Фармакологические эффекты

- Антиаритмический: снижение возбудимости миокарда предсердий и желудочков, скорости проведения, автоматизма волокон Пуркинье и синусового узла, удлинение рефрактерного периода, улучшение АВ-проведения;
- m-холиноблокирующее и слабое адреноблокирующее действие;
- расширение периферических сосудов;
- отрицательный инотропный эффект.

Фармакокинетика

F — 80% (сульфат), 70% (глюконат). V_D — $2,7 \pm 1,2$ л/кг, снижение при сердечной недостаточности, повышение при циррозе печени. Связь с белками плазмы — 70–80% (альбумин, кислый α_1 -гликопротеин). Биотрансформация в печени 50–80% до активных (3-гидроксихинидин) и неактивных метаболитов (субстрат CYP3A4, ингибитор CYP2D6). $T_{1/2}$: хинидин — 6 ч, 3-гидроксихинидин — 12 ± 3 ч, дети — 2,5–6,7 ч. Cl $4,7 \pm 1,8$ мл/мин на кг, снижение при сердечной недостаточности, у пожилых. Элиминация почками, в неизмененном виде 15–25%. Проникает через ГЭБ, плаценту. Незначительно удаляется при гемодиализе, не удаляется при перитонеальном диализе.

Показания к применению и дозирование

- Лечение:
 - наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия;
 - предсердная тахикардия;
 - АВ-реципрокная тахикардия;
 - пароксизмы мерцания и трепетание предсердий.
- Профилактика:
 - пароксизмальной наджелудочковой тахикардии (в том числе Уайта);
 - пароксизма желудочковой тахикардии;
 - фибрилляции желудочков;
 - поддержания синусового ритма после кардиоверсии.

- При использовании кристаллического хинидина внутрь для купирования пароксизма наджелудочковой тахикардии, фибрилляции или трепетания предсердий начальная доза — 0,2–0,3 г (для выявления повышенной чувствительности); при необходимости до 0,4 г однократно, при неэффективности по 0,2 г каждый час до прекращения приступа или до достижения общей дозы 1 г.
- При использовании пролонгированных форм по 0,2 г каждые 8 ч до прекращения приступа или до достижения общей дозы 1 г.
- Для профилактики фибрилляции или трепетания предсердий, пароксизмальной наджелудочковой тахикардии и лечения наджелудочковой экстрасистолии используются пролонгированные формы хинидина в начальной дозе 400 мг/сут (в 2 приема) с увеличением до 600 мг/сут (в 3 приема). Целесообразно назначение хинидина в комбинации с β -адреноблокаторами или верапамилом* (под контролем ЭКГ) в отсутствие выраженной сердечной недостаточности.
- При подборе дозы необходимо определение содержания препарата в плазме (терапевтическое содержание — 2,3–5 мкг/мл).

Противопоказания

- Гиперчувствительность, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура на фоне приема хинидина в анамнезе, инфаркт миокарда и другие острые формы ИБС, ХСН III стадии, удлинение интервала Q–T, выраженная гипертрофия желудочков, АВ-блокада II–III степени, гликозидная интоксикация с нарушением проводимости, тяжелые нарушения внутрижелудочковой проводимости, блокада правой и левой ножки пучка Гиса, выраженная артериальная гипотензия, кардиогенный шок, миастения.
- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью, желудочковые тахикардии, сопровождающиеся удлинением интервала Q–T, ХСН II стадии, АВ-блокада I степени, СССУ, артериальная гипотензия, бронхиальная астма, эмфизема, тиреотоксикоз, гипокалиемия, острые инфекционные заболевания, ЗУГ, печеночная недостаточность, псориаз, ХПН.

Побочные эффекты

- Стенокардические боли, парадоксальная тахикардия, удлинение интервала Q–T, аритмогенное действие, гипотензия.
- Синкопальные состояния, головная боль, слабость, нарушение сна, тремор, нервозность, нарушение координации, спутанность сознания.
- Цинхонизм: нечеткость зрения, головокружение, звон в ушах, потеря слуха.
- Анемия, тромбоцитопения.
- Горький вкус во рту, диарея, потеря аппетита, тошнота, рвота, боли или спазмы в желудке.

- Аллергические реакции: повышенная температура, кожная сыпь, зуд, одышка, затрудненное дыхание.

Клинически значимые взаимодействия

- Аминоглютетимид[®], карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин, нифедипин (индукторы CYP3A4) — снижение плазменной концентрации хинидина.
- Амiodарон, амитриптилин, бепридил[®], дизопирамид[®], эритромицин, галоперидол, имипрамин, пимозид[®], прокаинамид, соталол, цизаприд[®], спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, фенотиазины — большее удлинение интервала $Q-T$, повышение риск проаритмий.
- Антацидные препараты, ацетазоламид (ощелачивание мочи) — снижение выведения хинидина через почки, повышение его плазменной концентрации.
- Антихолинергические средства — потенцирование ваголитических свойств хинидина.
- Варфарин — риск передозировки варфарина, необходимо снижение дозы варфарина.
- Дигоксин, метопролол, мексилетин[®], нифедипин, пропafenон, пропранолол, тимолол, варфарин — повышение плазменной концентрации при одновременном применении с хинидином.
- Кларитромицин, эритромицин, итраконазол, кетоконазол, троландомицин[®], амiodарон, циметидин[®], верапамил, дилтиазем, сок грейпфрута — ингибирование CYP3A4, повышение плазменной концентрации хинидина.
- Кодеин, декстрометорфан, пропafenон (ингибирование хинидином CYP2D6) — увеличение биодоступности указанных средств.
- Миорелаксанты — усиление миорелаксирующего эффекта.
- Хинин — потенцирование нежелательных лекарственных реакций.

Беременность

Рекомендации FDA категории C. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились. Из антиаритмиков класса Ia хинидин — средство выбора для лечения аритмий у беременных. Может вызвать слабые сокращения матки, преждевременные роды, неонатальную тромбоцитопению. Есть сообщения о спонтанных абортax при применении в токсичных дозах. В целом побочные эффекты редки.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко в несколько меньшей концентрации, чем концентрация в сыворотке матери. Концентрация хинидина у грудных детей ниже, чем у матерей, но в условиях сниженного связывания с белками плазмы у новорожденных возможно повышение риска токсичности даже на фоне небольшой общей концентрации в сыворотке; не рекомендовано принимать при лактации.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Хининдин, порошок для приема внутрь №1; РФ;
- хинипэк, таблетки 200 мг — №50; 200 мг — №100; РФ;
- хинипэк, таблетки покрытые оболочкой 200 мг — №50; 200 мг — №100; РФ.

Прокаинамид (Procainamide)**Фармакологический/химический класс**

Антиаритмик Ia класса.

Терапевтический класс

Средства, влияющие на сердце.

Механизм действия

Блокада открытых быстрых натриевых каналов (входящий и выходящий токи) кардиомиоцитов: снижение частоты и амплитуды 0-й фазы деполяризации, удлинение 3-й фазы реполяризации, снижение крутизны 4-й фазы реполяризации в волокнах Пуркинье (подавление автоматизма), постоянная времени восстановления канала после блокады ($\tau_{\text{вост}}$) — 1,8 с. Подавление выходящих калиевых токов.

Фармакологические эффекты

- Снижение возбудимости миокарда предсердий и желудочков, скорости проведения, автоматизма, удлинение рефрактерного периода;
- расширение периферических сосудов в высоких дозах (возможно ганглиоблокирующее действие), снижение сократимости миокарда.

Фармакокинетика

F — 85%. Связь с белками плазмы — 15–20%. V_D — $1,9 \pm 0,3$ л/кг, снижение при ожирении. Биотрансформация в печени (ацетилирование с образованием активного метаболита N-ацетилпрокаинамида — 25% принятой дозы, у быстрых «ацетиляторов» и при почечной недостаточности до 40%). $T_{1/2}$ прокаинамида — 2,5–4,5 ч (при почечной недостаточности до 11–20 ч), N-ацетилпрокаинамида — 6 ч. Cl — $2,7 \times \text{СКФ} + 1,7 + 2,2$ мл/мин на килограмм (при неизвестной активности ариламин-N-ацетилтрансферазы-2), снижение при инфаркте миокарда. Элиминация почками — 50–60% в неизменном виде. Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер. Удаляется при гемодиализе.

Показания к применению и дозирование

- Наджелудочковые аритмии:
 - фибрилляция и/или трепетание предсердий (в том числе пароксизмальное — 100 мг внутривенно через каждые 5 мин до суммарной дозы 1 г);
 - тахикардия (в том числе WPW);
 - предсердная экстрасистолия.

- Желудочковые аритмии (тахикардия — по 10 мг/кг со скоростью 100 мг/мин).
- При нарушениях ритма, не требующих неотложной терапии:
 - предсердные нарушения ритма — нагрузочная доза — 1,25 г, затем по 0,5–1 г каждые 2–3 ч до купирования приступа;
 - желудочковые нарушения ритма — нагрузочная доза — 1 г, затем повторно каждые 3 ч до суммарной суточной дозы 50 мг/кг.
- Для внутривенного введения 100 мг прокаинамида развести в 0,9% растворе натрия хлорида до концентрации 2–5 мг/мл и медленно ввести, контролируя АД, со скоростью 50–100 мг/мин. При необходимости повторять введение в той же дозе каждые 5 мин до достижения эффекта или до суммарной дозы 1 г. Можно проводить инфузию 500–600 мг на 0,9% растворе натрия хлорида в течение 25–30 мин. Поддерживающая доза при внутривенном введении — 2–6 мг/мин. При переходе на пероральный путь введения первую дозу назначить через 3–4 ч после прекращения внутривенной инфузии. Можно вводить внутримышечно по 5–10 мл 10% раствора (до 20–30 мл/сут), однако предпочтительнее *per os* или внутривенно.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, АВ-блокада II–III степени (за исключением случаев применения ЭКС), трепетание или мерцание желудочков, аритмии на фоне интоксикации сердечными гликозидами, лейкопения.
- *С осторожностью!* Блокада ножек пучка Гиса, аритмии на фоне интоксикации сердечными гликозидами, печеночная и/или почечная недостаточность; бронхиальная астма, декомпенсированная ХСН, хирургические вмешательства, удлинение интервала $Q-T$, артериальная гипотензия.

Побочные эффекты

- Агранулоцитоз (может иметь смертельный исход), угнетение костного мозга, нейтропения, гипопластическая анемия, положительная реакция Кумбса, тромбоцитопения.
- Спутанность сознания, галлюцинации, депрессия, головокружение.
- Парадоксальная тахикардия, проаритмогенное действие — удлинение интервала $Q-T$, пируэтная тахикардия, фибрилляция желудочков.
- Сыпь, волчаночноподобный синдром (повышение температуры, ознобы, боль или опухание суставов, боль при дыхании, кожная сыпь, зуд), повышение титров антиядерных антител.
- Диарея, тошнота, рвота, потеря аппетита.

Клинически значимые взаимодействия

- Антигипертензивные средства — усиление гипотензивного действия, особенно при внутривенном введении.

- Антимиастенические средства — снижение эффективности.
- Антихолинергические, антигистаминные средства, прокинетики — потенцирование холиноблокирующих эффектов.
- Офлоксацин, левофлоксацин, ципрофлоксацин — повышение плазменной концентрации прокаинамида за счет ингибирования его секреции почками.
- Спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин — увеличение вероятности удлинения интервала $Q-T$.
- Прочие антиаритмические препараты — усиление кардиодепрессивного действия.
- Средства, угнетающие нервно-мышечную передачу, — удлинение и усиление действия.
- Средства, угнетающие костный мозг, — усугубление цитопений.
- Средства, удлиняющие интервал $Q-T$: амиодарон, amitриптилин, бепридил®, дизопирамид®, эритромицин, галоперидол, имипрамин, пимозид®, соталол, хинидин, тиоридазин — усиление антиаритмического/токсичного действия прокаинамида.
- Триметоприм, амиодарон, циметидин® — повышение плазменной концентрации прокаинамида.

Беременность

Рекомендации FDA категории С. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились. Прокаинамид и N-ацетилпрокаинамид проникают через плацентарный барьер, обнаруживаются в сыворотке плода. Имеется потенциальный риск аккумуляции прокаинамида, недостаточности маточно-плацентарного кровотока и желудочковых аритмий вследствие гипотензии у матери.

Кормление грудью

Прокаинамид и N-ацетилпрокаинамид проникают в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Новокаинамид, таблетки 250 мг — №10; 250 мг — №20; РФ;
- новокаинамид, таблетки 250 мг — №20; Органика ОАО — РФ.

Парентеральное введение

- Новокаинамид® раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл — 5 мл №10; Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Сесемашко ОАО — РФ.

Дизопирамид® (Disopyramide®)

Фармакологический/химический класс

Антиаритмики Ia класса.

Терапевтический класс

Средства, влияющие на сердце.

Механизм действия

См. хинидин. Постоянная времени восстановления канала после блокады ($\tau_{\text{восст}}$) — 9 с. Не блокирует α -адренорецепторы.

Фармакологические эффекты

- См. хинидин;
- на ЭКГ — синусовая тахикардия, удлинение интервала $P-Q$, расширение комплекса QRS , умеренное удлинение интервала $Q-T$;
- оказывает достаточно выраженное отрицательное инотропное действие;
- нет эффектов, связанных с блокадой α -адренорецепторов.

Фармакокинетика

F — 70–95%. V_D — $0,59 \pm 0,15$ л/кг, снижение при циррозе печени. Связь с белками плазмы — 25–95%, зависимость от дозы. Биотрансформация в печени до активного метаболита (СУР 3А4); $T_{1/2}$ — 7 ч. Cl — $1,2 \pm 0,4$ мл/мин на килограмм, снижение при инфаркте миокарда, желудочковой тахикардии, сердечной недостаточности, ХПН, циррозе печени. Элиминация почками — 80% (50% в неизмененном виде), с фекалиями — 15%.

Показания к применению и дозирование

- Лечение и профилактика:
 - наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия;
 - пароксизмальные нарушения ритма (наджелудочковая тахикардия);
 - узловая тахикардия;
 - мерцание и/или трепетание предсердий;
 - узловая реципрокная тахикардия при синдроме Уайта (WPW);
 - желудочковая пароксизмальная тахикардия.
- Внутрь. Нагрузочная доза — 300 мг, контроль АД. Поддерживающая доза — 100–200 мг 4 раза в сутки. Не начинать лечение с пролонгированных форм. Пролонгированные формы по 300 мг 2 раза в сутки. Целесообразно одновременное назначение β -адреноблокаторов (под контролем ЭКГ) в отсутствие выраженной сердечной недостаточности.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Сердечная недостаточность II–III стадии, ЗУГ, артериальная гипотензия, удлинение интервала $Q-T$, АВ-блокада II–III степени, полная блокада одной из ножек пучка Гиса.
- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью, ХСН IIa стадии, АВ-блокада I степени, артериальная гипотензия, ЗУГ.

Побочные эффекты

- Головокружение, слабость, усталость, сердцебиение, одышка, синкопальные состояния, АВ-блокады, боль в груди, сердечная недостаточность, гипотензия.

- Антихолинергические эффекты: затрудненное мочеиспускание, сухость во рту, нечеткость зрения, запор, сухость слизистых.
- Агранулоцитоз, тромбоцитопения, холестатическая желтуха, лихорадка.
- Сыпь, зуд, гинекомастия, гипогликемия, депрессия, анорексия, снижение половой функции, частое мочеиспускание.

Клинически значимые взаимодействия

- См. хинидин.
- Антикоагулянты непрямого действия — снижение или повышение активности антикоагулянтов.
- Инсулин, пероральные сахароснижающие средства — риск гипогликемии.

Беременность

Рекомендации FDA категории C. Адекватных и хорошо контролируемых исследований на человеке не проводили, обнаруживается в крови плода; стимулирует сокращения матки.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко в концентрации ниже, чем в материнской плазме; не рекомендовано принимать во время грудного вскармливания.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Не представлены.

6.4.3. Антиаритмические препараты IV класса

Лидокаин (*Lidocaine* или *Lignocaine*)

См. главу 3. Лекарственные средства для обезболивания родов и кесарева сечения.

Мексилетин® (*Mexiletine*®)

Фармакологический/химический класс

Антиаритмики IV класса.

Терапевтический класс

Средства, влияющие на сердце.

Механизм действия

Блокада открытых и инактивированных натриевых каналов кардиомиоцитов, особенно в волокнах Пуркинье, увеличение длительности 0 фазы потенциала действия, смещение порогового потенциала волокон Пуркинье к положительному уровню (угнетение автоматизма), $\tau_{\text{восст}} = 0,3$ с, действие наиболее выражено в деполяризованных клетках (ишемия, тахикардия). Снижение скорости спонтанной диастолической деполяризации и увеличение порога возбуждения.

Фармакологические эффекты

- Антиаритмический;
- местоанестезирующее, противосудорожное действие;
- см. лидокаин.

Фармакокинетика

F — 80–95%. Связь с белками плазмы — 60–75%. V_D — $4,9 \pm 0,5$ л/кг. Биотрансформация в печени — 85% до неактивных метаболитов (СУР1А2, 2D6), $T_{1/2}$ — 10–12 ч, при ХСН, циррозе печени до 25 ч, ХПН <40 мл/мин — 13,4–15,7 ч, инфаркте миокарда — 15–17 ч. Cl — $6,3 \pm 2,7$ мл/мин на килограмм, снижение при инфаркте миокарда, ХПН, циррозе печени. Элиминация с фекалиями, почками — 10% в неизменном виде, в кислой моче выведение ускорено, в щелочной — замедлено. Удаляется при гемодиализе.

Показания к применению и дозирование

Желудочковая экстрасистолия (капсулы-ретард по 360 мг 2 раза в сутки), купирование и профилактика пароксизмальной желудочковой тахикардии, профилактика фибрилляции желудочков.

В неотложных состояниях внутривенно капельно или струйно. Начальная доза — 0,17 мг/кг в минуту (при массе тела 75 кг — $\frac{3}{4}$ ампулы в течение 15 мин), последующие 3 ч вводить со скоростью 0,03 мг/кг в минуту, что равно 450 мг при массе тела 75 кг. В последующем 12 ч или более — со скоростью 0,008 мг/кг в минуту (37,5 мг/ч). За 1 ч до окончания в/в инфузии 200 мг внутрь (во время еды), при недостаточном эффекте через 2–4 ч дозу увеличивать до 300–400 мг. В дальнейшем интервалы между приемами — 6–8 ч. Для достижения быстрого эффекта — назначение нагрузочной дозы 400 мг, с последующими дозами по 200 мг через 8 ч.

Средняя суточная поддерживающая доза при пероральном назначении — 600 мг (720 мг для капсул-ретард); максимальная доза — 1200 мг. Для капсул средней продолжительности действия — 3–4 раза в сутки; для капсул-ретард — 2 раза в сутки.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, брадикардия (менее 50 уд/мин), выраженная артериальная гипотензия, кардиогенный шок, ХСН, болезнь Паркинсона, паркинсонизм, беременность, кормление грудью (можно назначать только по жизненным показаниям).
- *С осторожностью!* Миастения, эпилепсия, психические заболевания, печеночная и/или почечная недостаточность, АВ-блокада (II–III степени), синдром WPW, CCCY.

Побочные эффекты

- Головокружение, нервозность, нарушение координации движения, тремор, атаксия, нарушение сна, депрессия, усталость, слабость, парестезии, нарушение зрения, нистагм.

- Боль в груди, желудочковые экстрасистолы, тахикардия, проаритмогенное действие.
- Запоры или диарея, изжога.
- Лейкопения или агранулоцитоз, тромбоцитопения, сыпь, артралгии.

Клинически значимые взаимодействия

- Антацидные препараты, ацетазоламид (ощелачивание мочи) — снижение выведения мексилетина через почки, повышение его плазменной концентрации.
- Антиаритмики, другие — аддитивный кардиодепрессивный эффект.
- Кофеин, теофиллин — повышение их плазменной концентрации и вероятности токсичного действия на ЦНС при одновременном приеме мексилетина®.
- Метоклопрамид — повышение абсорбции мексилетина®.
- Фенобарбитал, фенитоин, рифампицин (индукторы CYP2D6) — снижение плазменной концентрации мексилетина®.
- Флувоксамин (ингибитор CYP1A2) — повышение плазменной концентрации мексилетина®.

Беременность

Рекомендации FDA категории C. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились. Не применять!

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко в концентрациях, сравнимых с плазменными. Не применять!

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Не представлены.

6.4.4. Антиаритмические препараты IC класса

Пропафенон (*Propafenone*)

Фармакологический/химический класс

Антиаритмики IC класса.

Терапевтический класс

Средства, влияющие на сердце.

Механизм действия

- Торможение быстрых натриевых каналов клеточных мембран, ответственных за начальную деполяризацию: блокада открытых быстрых натриевых каналов (входящий и выходящий токи) кардиомиоцитов: снижение частоты и амплитуды фазы 0 деполяризации, удлинение фазы 3 реполяризации, снижение крутизны фазы 4 реполяризации в волокнах Пуркинье (подавление автоматизма), постоянная времени восстановления канала после блокады ($\tau_{\text{восст}}$) — 11 с; возможна блокада калиевых каналов.

- β -Адреноблокирующее действие.
- Слабое блокирующее действие на кальциевые каналы.

Фармакологические эффекты

• Антиаритмический:

- снижение возбудимости миокарда предсердий и желудочков;
- автоматизма;
- значительное угнетение проводимости;
- незначительное удлинение рефрактерного периода;
- угнетение проведения по дополнительным путям в ретроградном и антероградном направлениях;
- повышение порога стимуляции желудочков;
- снижение сократимости миокарда;
- на ЭКГ возможно уменьшение ЧСС, увеличение интервала $P-R$, уширение комплекса QRS , мало влияет на продолжительность интервала $Q-T$.

Фармакокинетика

F — 5–50%; повышение при приеме с пищей у людей с интенсивным метаболизмом (более 90% больных), с увеличением дозы: при приеме 150 мг — 3,4%, 300 мг — 10,6%. Связь с белками плазмы — 97%. Биотрансформация в печени с образованием активных метаболитов [выраженный эффект «первого прохождения» через печень (CYP1A2, CYP2D6)]. $T_{1/2}$ — 2–10 ч, у медленных метаболизаторов (10% больных) — 10–34 ч. Элиминация почками — 38% (в неизменном виде 1%), с фекалиями — 53% в виде метаболитов. Проникает через ГЭБ, плаценту.

Показания к применению и дозирование

- Стойкая желудочковая тахикардия, угрожающие жизни желудочковые аритмии (не связанные с ИБС);
- наджелудочковая тахикардия (в том числе синдром WPW, тахикардия, фибрилляция или трепетание предсердий);
- пароксизмальная форма фибрилляции или трепетания предсердий.

Дозы: внутривенно 2 мг/кг, вначале болюс, затем инфузия, внутрь 450, 600, 900 мг/сут.

Внутри: начальная доза 150 мг каждые 8 ч, возможно последующее увеличение (каждые 3–4 сут) до 300 мг 3 раза в сутки. Максимальная суточная доза — 1200 мг в 4 приема.

Принимать после еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости.

Внутривенно: содержимое 1 ампулы развести в 5% растворе декстрозы и вводить капельно 0,5–1 мг/мин в течение 1–3 ч в дозе 0,5 мг/кг. При недостаточной эффективности дозу увеличить до 1–2 мг/кг. При необходимости инфузию повторить через 1–2 ч. В/в введение осуществлять, контролируя ЧСС, АД и ЭКГ.

При расширении комплекса *QRS* или интервала $Q-T > 20\%$ по сравнению с исходными значениями уменьшить дозу или временно остановить лечение.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, АВ-блокада II–III степени (без ЭКС), внутрисердечная бифасцикулярная блокада (без ЭКС), кардиогенный шок, синусовая брадикардия, ХСН, СССУ, кормление грудью.
- *С осторожностью!* Беременность, бронхиальная астма, гипо- и гиперкалиемия, острые формы ИБС, выраженная гипертрофия желудочков, артериальная гипотензия, ХОБЛ, печеночный холестаз; печеночная и/или почечная недостаточность, комбинация с другими антиаритмическими средствами, аналогичными по влиянию на электрофизиологию сердца.

Побочные эффекты

- Проаритмогенное действие (проявляется с первой недели лечения), стенокардические боли, застойная сердечная недостаточность, АВ-блокада I, II, III степени, брадикардия, желудочковая тахикардия (дозозависимы, потенциально смертельны, чаще у больных с ИБС), удлинение *QRS*-интервала, гипотензия.
- Синкопальные состояния, головная боль, головокружение, слабость, нарушение сна.
- Нарушение вкуса, диарея, потеря аппетита, тошнота/рвота, боли в желудке.
- Кожная сыпь, одышка и/или затрудненное дыхание.
- Агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Клинически значимые взаимодействия

- Дигоксин, метопролол, пропранолол, варфарин, теофиллин — повышение плазменной концентрации при одновременном применении с пропафеноном.
- Другие антиаритмические препараты, β -адреноблокаторы — усиление кардиодепрессивного действия.
- Лидокаин — усиление побочных эффектов на ЦНС.
- Орлистат — снижение абсорбции пропафенона.
- Средства, удлиняющие интервал $Q-T$ (антиаритмики, макролиды, фторхинолоны, фенотиазины, цизаприд®, трициклические антидепрессанты и другие) — потенцирование действия на интервал $Q-T$.
- Фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин (индукторы ферментов печени) — снижение плазменной концентрации пропафенона.
- Хинидин (ингибирование CYP2D6) — повышение плазменной концентрации пропафенона.

- Циклоспорин — повышение плазменной концентрации циклоспорина.
- Циметидин® — повышение плазменной концентрации пропafenона.

Беременность

Рекомендации FDA категории C. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились.

Кормление грудью

Пропafenон и 5-гидроксипропafenон проникают в грудное молоко в концентрациях, сравнимых с плазменными. Не применять или прекратить грудное вскармливание!

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Пропанорм, таблетки покрытые оболочкой 150 мг — №50; 300 мг — №50; ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о. — Чехия;
- пропafenон, таблетки покрытые оболочкой 150 мг — №40; Алкалоид АО — Македония;
- ритмонорм, таблетки покрытые оболочкой 150 мг — №20; 150 мг — №50; 150 мг — №100; Эбботт ГмБХ и Ко.КГ — Германия.

Парентеральное введение

- Пропafenон, раствор для внутривенного введения 3,5 мг/мл — 10 мл №10; Алкалоид АО — Македония.

6.4.5. Антиаритмические препараты II класса (β-адреноблокаторы)

Бетаксолол

См. главу 6.3. Лекарственные средства, используемые для лечения артериальной гипертензии.

Бисопролол

См. главу 6.3. Лекарственные средства, используемые для лечения артериальной гипертензии.

Карведилол

См. главу 6.3. Лекарственные средства, используемые для лечения артериальной гипертензии.

Метопролол

См. главу 6.3. Лекарственные средства, используемые для лечения артериальной гипертензии.

Пропранолол

См. главу 6.3. Лекарственные средства, используемые для лечения артериальной гипертензии.

Соталол

См. главу 6.3. Лекарственные средства, используемые для лечения артериальной гипертензии.

6.4.6. Антиаритмические препараты IV класса

Верапамил

См. главу 6.3. Лекарственные средства, используемые для лечения артериальной гипертензии.

6.5. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Наименование препарата	РЛС		Критерии безопасности (FDA)		
	№	Разрешен		Беременность	Лактация
		При беременности	При лактации		
Инсулин	1	Да	Нет данных	Нет данных	Да
Синтетические гипогликемические средства					
Метформин	2	Да	Нет	В	Нет данных

6.5.1. Инсулин быстродействующий

Инсулин растворимый (*Insulin soluble*)

Фармакологический/химический класс

Инсулин и аналоги, быстродействующие.

Терапевтический класс

Средства, используемые при сахарном диабете.

Механизм действия

Взаимодействие со специфическими рецепторами цитоплазматической мембраны клеток. Стимуляция активного транспорта глюкозы в мышечные и жировые клетки, превращение внутриклеточной глюкозы и свободных жирных кислот в гликоген и триглицериды. Стимуляция захвата углеводов, белков и липидов тканями, синтеза белков и свободных

жирных кислот, угнетение высвобождения свободных жирных кислот из жировых клеток.

Фармакологические эффекты

- Замещение эндогенного инсулина и частичная коррекция метаболизма и гипергликемии при сахарном диабете.
- Поддержание контроля гликемии инсулином (в режиме интенсивной терапии); замедление прогрессирования ранних^А и отсроченных серьезных сосудистых осложнений сахарного диабета 1-го и 2-го типа (включая сердечно-сосудистый риск).
- Стимуляция секреции гормона роста посредством индукции гипогликемии. Снижение почечной экскреции ионов натрия. Уменьшение синтеза холестерина ЛПВП и усиление синтеза холестерина ЛПОНП в печени. Усиление захвата и утилизации липопротеинов лактирующей молочной железой. Стимуляция активности и ответа тканей на симпатическую стимуляцию.
- После подкожного введения сахароснижающее действие развивается через 30–60 мин, достигает максимума через 2–4 ч и продолжается 5–8 ч.

Тип инсулина	Начало действия, ч	Макс. действия, ч	Длительность действия, ч
Внутривенно 100 ЕД — инсулин (простой), свиной, свиной очищенный, биосинтетический человеческий, полусинтетический человеческий	$1/6-1/2$	$1/4-1/2$	$1/2-1$
Подкожно 100 ЕД — инсулин (простой), свиной, свиной очищенный, биосинтетический человеческий, полусинтетический человеческий	$1/2-1$	2–4	5–7
Инсулин инъекции 500 ЕД (простой) свиной очищенный, биосинтетический человеческий	—	—	24
Изофан инсулин суспензия 100 ЕД (NPH инсулин) смешанный, свиной, свиной очищенный, биосинтетический человеческий	3–4	6–12	18–28
Изофан инсулин суспензия (70%) и инсулин инъекции (30%) 100 ЕД биосинтетический человеческий	$1/2$	4–8	24
Инсулин-цинк суспензия 100 ЕД (ленте инсулин) смешанный, свиной, свиной очищенный, биосинтетический человеческий	1–3	8–12	18–28
Инсулин-цинк суспензия продленный 100 ЕД (ультраленте) биосинтетический человеческий	4–6	18–24	36
Инсулин-цинк суспензия 100 ЕД (семиленте)	1–3	2–8	12–16

Фармакокинетика

Скорость всасывания инсулина при подкожном и внутримышечном введении варьируема и зависит от лекарственной формы, места, техники инъекции и пути введения. Физическая активность стимулирует всасывание инсулина. Скорость всасывания человеческого инсулина не отличается от таковой животного. Распределяется в большинство клеток. Биотрансформация — печеночная и почечная. $T_{1/2}$ — 5–6 мин (увеличивается у пациентов с сахарным диабетом). Антитела к инсулину связываются с циркулирующим инсулином и удлиняют период его биологической полужизни. Элиминация почками — 30–80%; неизмененный инсулин реабсорбируется.

Показания к применению и дозирование

- Сахарный диабет 1-го типа;
- сахарный диабет 2-го типа:
 - стадия резистентности и частичная резистентность к пероральным сахароснижающим средствам (комбинированная терапия);
 - интеркуррентные заболевания;
 - беременность.

Варианты использования с установленной эффективностью

- Сахарный диабет, возникший во время беременности (при неэффективности диетотерапии).
- Диабетический кетоацидоз, кетоацидотическая и гиперосмолярная кома.
- Для интермиттирующего применения у больных с сахарным диабетом 2-го типа на фоне инфекций, сопровождающихся высокой температурой; при предстоящих хирургических операциях, травмах, родах, при нарушениях обмена веществ перед переходом на лечение пролонгированными препаратами инсулина.
- Для смешивания с инсулинами человека продленного действия, содержащими протамин в качестве депообразующего вещества.
 - Дозу и путь введения препарата определяют индивидуально на основании концентрации глюкозы в крови до еды и через 1–2 ч после нее, глюкозурии и особенностей течения заболевания.
 - Вводят подкожно за 15–30 мин до приема пищи 3 раза в сутки (до 5–6 раз). При диабетическом кетоацидозе, коме, в период хирургического вмешательства рекомендовано внутривенное и внутримышечное введение.
 - Средняя суточная доза — 30–40 ЕД. При суточной дозе, превышающей 0,6 ЕД/кг, инсулин необходимо вводить в виде двух и более инъекций в различные области тела. Больных, получающих в сутки 100 ЕД и более, при замене инсулина целесообразно госпитализировать.
 - Во избежание развития липодистрофии место инъекций каждый раз меняют.

- Обычная инсулиноterapia — 1–2 инъекции инсулина в сутки с ежедневным контролем гликемии и глюкозурии. Интенсивная инсулиноterapia — 3 инъекции в сутки и более или использование насоса с коррекцией дозы в зависимости от концентрации глюкозы в крови минимум четыре раза в сутки.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, гипогликемия.

Побочные эффекты

- Гипогликемия, в том числе ночная (тревога, состояние, подобное опьянению, нарушение зрения, сонливость, кошмарные сновидения, нарушенный сон, смазанная речь, дрожание, спутанность сознания, сильная усталость, холодный пот, бледность кожных покровов, чувство голода, учащенное сердцебиение, головная боль, тошнота).
 - Ночная гипогликемия протекает бессимптомно у 33% пациентов и более.
 - Рикошетная гипергликемия может развиваться через 0,5–24 ч после умеренной или тяжелой гипогликемии (феномен Сомоджи).
 - Эпизоды гипогликемии, включая гипогликемическую кому, развиваются чаще при интенсивной инсулинотерапии, чем при обычной.
- Увеличение массы тела (в среднем на 4,6 кг после пяти лет лечения).
- Аллергические реакции (крапивница, ангионевротический отек, лихорадка, одышка, снижение артериального давления).
- Перекрестная гиперчувствительность к бычьему, свиному инсулину, протамин-инсулинам (осторожность при использовании протамин сульфата).
- Редко — отеки (обратимые через несколько дней после достижения эугликемии), липоатрофия и липогипертрофия в месте инъекции.

Передозировка

- Симптомы: гипогликемия, кома, отек мозга.
- Лечение: при легкой и умеренной гипогликемии — немедленное употребление пищевого источника глюкозы, определение концентрации последней в крови через 15 мин с последующим наблюдением в течение 3–5 дней. При тяжелой гипогликемии — немедленное введение декстрозы (внутривенно болюсно — 50 мл 50% раствора, затем — инфузия 5–10% раствора декстрозы для поддержания легкой гипергликемии около 100 мг/дл). Позднее вводят 1–2 мг глюкагона внутримышечно для мобилизации печеночной глюкозы. Каждые 1–3 ч осуществляют мониторинг гликемии, определение рН, концентрации азота мочевины, креатинина, электролитов в плазме крови. При отеке мозга назначают маннитол и дексаметазон, при гипокалиемии — препараты калия. После восстановления сознания необходимо дать больному пищу, богатую легкоусвояемыми углеводами (во избежание повторного развития гипогликемии).

Клинически значимые взаимодействия

- β -Адреноблокаторы: ингибируют секрецию инсулина, повышают инсулинорезистентность, вызывая гипергликемию (неселективные); блокируя нормальный катехоламинопосредованный ответ на гипогликемию (гликогенолиз и мобилизация глюкозы), повышают риск тяжелой гипогликемии (неселективные); все β -адреноблокаторы маскируют симптомы гипогликемии.
- Алкоголь — усиление гипогликемического эффекта, повышение риска длительной тяжелой гипогликемии (особенно при голодании).
- Глюкокортикоиды — противодействие эффектам инсулина, стимуляция высвобождения катехоламинов, гипергликемия, стероидный диабет (у 14% пациентов, получающих системные глюкокортикоиды).
- Средства, вызывающие гипергликемию (тиазидные диуретики, препараты лития, блокаторы медленных кальциевых каналов, блокаторы H_2 -рецепторов, глюкокортикоиды, эстрогены, оральные контрацептивы, изониазид, никотиновая кислота, фенотиазины, фенитоин, морфин, никотин, марихуана, симпатомиметики, тиреоидные гормоны, сульфипиразон®, гепарин натрия, глюкагон, диазоксид®), приводят к нарушению контроля над уровнем гликемии, необходима коррекция дозы инсулина.
- Средства, вызывающие гипогликемию (ингибиторы АПФ, анаболические стероиды, андрогены, клофибрат®, кетоконазол, мебендазол, сульфониламиды, бромокриптин, дизопирамид®, пиридоксин, тетрациклин, теofilлин), усиливают гипогликемию; необходимо снижение дозы инсулина.

Беременность

Инсулин не проникает через плаценту, но глюкоза матери и материнские антитела к инсулину проходят через нее и могут вызвать у плода гиперинсулинемию и другие связанные с этим проблемы (например, развитие крупного для своего возраста плода, требующее проведения раннего кесарева сечения). Кроме того, гипергликемия в ранний период беременности (5–8 нед) сопровождается высокой частотой формирования выраженных врожденных уродств, а на поздних стадиях беременности — повышением перинатальной заболеваемости и смертности. Женщины, страдающие сахарным диабетом, должны строго контролировать концентрацию глюкозы в крови до зачатия и во время беременности (особенно на ранних стадиях), что значительно снижает риск материнской смертности, развития врожденных уродств и перинатальной заболеваемости и смертности. Применение инсулина, а не пероральных сахароснижающих средств, для лечения сахарного диабета 2-го типа и гестационного диабета (диабета беременных) позволяет поддерживать концентрацию глюкозы на уровне, наиболее приближенном к нормальному. Потребность в инсулине у больных сахарным диабетом часто снижается в I триместре беременности и обычно возрастает во II–III триместрах. Это обусловлено:

- активацией контринсулярной гормональной активности, связанной с повышенной концентрацией плацентарного эстрогена, прогестерона, хорионического гонадотропина и пролактина;
- повышенной резистентностью к инсулину из-за высокой концентрации жирных кислот и триглицеридов;
- ускоренной деградацией инсулина в плаценте.

После родов потребность в инсулине быстро снижается, и пациентки с сахарным диабетом беременных обычно больше не нуждаются в нем. Неадекватный контроль концентрации глюкозы в крови на поздней стадии беременности может вызвать повышенную продукцию инсулина у плода, приводя к неонатальной гипогликемии. Лечение необходимо продолжать до достижения нормогликемии новорожденным.

Кормление грудью

Инсулин не проникает в грудное молоко. У женщин, кормящих грудью, потребность в инсулине снижается из-за изменений гормонального статуса. У больных сахарным диабетом 1-го типа потребность в инсулине в кормление грудью может снижаться на 27% по сравнению с таковой до беременности. Ежедневный мониторинг в течение нескольких месяцев необходим до стабилизации или исчезновения потребности в инсулине.

Пациентку необходимо информировать о следующем

- Состояния, влияющие на лечение:
 - аллергия — гиперчувствительность к инсулину или аллергия к пищевым продуктам, консервантам или красителям;
 - беременность — потребность в инсулине меняется во время и после беременности; для здоровья матери и ребенка особенно важно обеспечить постоянный мониторинг концентрации глюкозы в крови;
 - кормление грудью — потребность в инсулине обычно снижается по сравнению с таковой до беременности;
 - дети: потребность в инсулине может быть изменена в пубертатном периоде;
 - присоединение любых заболеваний требует обязательной консультации с лечащим врачом для оценки необходимости коррекции используемой дозы инсулина;
 - состояния, требующие применения лекарственных препаратов (особенно β -адреноблокаторов или глюкокортикоидов).
- Правильное дозирование:
 - важно использовать соответствующие инсулиновые шприцы и ручки, позволяющие дозировать инсулин в ЕД;
 - необходимо внимательно готовить препарат для инъекции, чередовать места инъекций;
 - важно соблюдать установленный правильный режим, диету, физическую активность.

- Предосторожности по использованию лекарственного средства.
- Быть готовым и знать, что делать в неотложных случаях, иметь при себе карту пациента с сахарным диабетом и необходимый набор лекарств, быстрорастворимый сахар и глюкагон с неистекшим сроком хранения.
- Распознавать ранние признаки гипогликемии: беспокойство, изменение поведения, сходное с опьянением, нарушение зрения, холодный пот, холодная бледная кожа, затруднение концентрации внимания, головокружение, усиление аппетита, сердцебиение, головная боль, тошнота, нервозность, ночные кошмары, беспокойный сон, дрожь, расстройство речи, сильная усталость и слабость.
- Знать процессы, приводящие к гипогликемии: задержка или пропуск приема пищи; употребление большого количества алкоголя; передозировка инсулина; заболевания, сопровождающиеся рвотой или диареей; необычно большая физическая нагрузка.
- Знать, что делать при возникновении симптомов легкой гипогликемии. Если до следующего приема пищи осталось более 1 ч, то следует выполнить одно из следующих действий: проглотить таблетку или гель декстрозы, съесть кусочек сахара, ложку сиропа или меда, небольшое печенье, бутерброд с сыром; выпить фруктовый сок, низкокалорийный напиток или раствор сахара в воде; выпить стакан молока; не есть твердые конфеты, так как сахар при этом недостаточно быстро проникает в кровь; не есть пищу, богатую жирами (например, шоколад), так как жиры замедляют опорожнение желудка.
- Знать симптомы гипергликемии и кетоацидоза: нарушение зрения, головокружение, сухость во рту, сухая покрасневшая кожа; фруктовый запах изо рта; увеличение частоты и объема мочеотделения; обнаружение кетоновых тел в моче; потеря аппетита; тошнота и рвота; усталость; затрудненное дыхание (частое и глубокое); потеря сознания; необычная жажда;
- Знать процессы, приводящие к гипергликемии: понос, лихорадка или инфекционный процесс; недостаточная доза или пропуск очередной инъекции инсулина; необычно малая физическая активность; переизбыток или несоблюдение установленной диеты.
- Знать, что предпринять при возникновении симптомов гипергликемии: определить концентрацию глюкозы в крови и увеличить дозу инсулина (кратковременно, для купирования экстренного эпизода); обсудить проблему с лечащим врачом для возможного постоянного повышения получаемой дозы инсулина; задержать прием очередной пищи, если содержание глюкозы в крови превышает 200 мг% (11,1 ммоль/л); не выполнять физических упражнений, если концентрация глюкозы в крови превышает 240 мг% (13,3 ммоль/л); при возникновении кетоацидоза или комы — срочно госпитализироваться.

Резюме и дополнительные сведения, общие для всех инсулинов

- Снижение гликемии инсулином (в режиме интенсивной терапии) замедляет прогрессирование серьезных сосудистых ранних и отсроченных осложнений сахарного диабета 1-го и 2-го типов (включая сердечно-сосудистый риск).
- Человеческие инсулины не имеют существенных преимуществ перед животными. 45 РКИ, объединивших 2156 участников, включены в Кокрейновский систематический обзор: пациенты с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, мужчины и женщины, беременные, дети с впервые обнаруженным сахарным диабетом; исследования преимущественно низкого качества — «С». Человеческие инсулины были внедрены в практику без доказательства их преимущества перед животными инсулинами. Отсутствуют исследования, направленные на изучение реальных исходов для пациентов, таких, как удовлетворенность больных лечением, влияние на качество жизни пациента, заболеваемость, связанная с диабетом.
- Установлено, что рекомбинантные короткодействующие аналоги инсулина (лизпро, аспарт, глулизин) имеют самые незначительные клинические преимущества перед нормальным человеческим инсулином. До получения сведений о долговременной эффективности и безопасности следует с осторожностью относиться к продвижению подобных аналогов инсулина (в Кокрейновский систематический обзор включено 49 РКИ низкого методического качества, объединивших 8274 участника с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа).
- Ингаляционный инсулин — новая неинвазивная альтернатива инъекционному препарату, обеспечивающая сравнимый контроль гликемии и повышающая удовлетворенность и качество жизни пациентов. Однако, хотя ингаляционный инсулин считают хорошим заменителем растворимого препрандиального инсулина, он не может полностью исключить необходимость инъекций, поскольку остается необходимость в инъекциях длительно действующих инсулинов. Если ингаляционный инсулин будет приобретать клиническое значение, то возникнет необходимость в оценке его долговременной безопасности для дыхательной системы. Кроме того, пока не представляется возможным оценить экономическую эффективность внедрения ингаляционного инсулина (шесть открытых исследований, объединивших 1191 участника с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа и длившихся от 12 до 24 нед; для суждения о качестве исследований информации недостаточно)
- Пропуск приема пищи или незапланированная физическая нагрузка могут привести к гипогликемии.

Отличительные характеристики

- Быстро оказывают гипогликемический эффект и метаболизируются (1–2 ч).

6.5.2. Синтетические гипогликемические средства

Метформин (*Metformin*)

Фармакологический/химический класс

Гипогликемические синтетические и другие средства.

Терапевтический класс АТХ

Пероральные гипогликемический препараты.

Механизм действия

Понижает концентрацию глюкозы (натощак и после приема пищи) в крови и уровень гликозилированного гемоглобина, повышает толерантность к глюкозе. Уменьшает интестинальную абсорбцию глюкозы, ее продукцию в печени, потенцирует чувствительность к инсулину периферических тканей (повышается усвоение глюкозы и ее метаболизм). Не изменяет секрецию инсулина бета-клетками островков поджелудочной железы (уровень инсулина, измеряемый натощак, и суточный инсулиновый ответ могут даже понижаться). Нормализует липидный профиль плазмы крови у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом: уменьшает содержание триглицеридов, холестерина и ЛПНП (определяемых натощак) и не изменяет уровни липопротеинов других плотностей. Стабилизирует или уменьшает массу тела.

Фармакологические эффекты

Гипогликемический:

- улучшает усвоение глюкозы тканями за счет повышения чувствительности к инсулину;
- снижает продукцию глюкозы печенью;
- снижает всасывание глюкозы в кишечнике.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается из ЖКТ. Биодоступность составляет 50–60%. При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и задерживается. Метформин быстро распределяется в ткани организма. Практически не связывается с белками плазмы. В очень незначительной степени биотрансформируется в организме. Выводится почками. Клиренс метформина у здоровых лиц составляет 440 мл/мин, что свидетельствует об активной канальцевой секреции. $T_{1/2}$ — 9–12 ч. У пациентов с почечной недостаточностью $T_{1/2}$ возрастает, появляется риск кумуляции метформина в организме.

Показания к применению

Сахарный диабет типа 2 (особенно в случаях, сопровождающихся ожирением) при неэффективности коррекции гипергликемии диетотерапией.

- *Использование метформина у пациенток с синдромом поликистозных яичников не лицензировано в УК для женщин без диабета. Несмотря на то что безопасность этого препарата доказана у этих пациенток, убедительных доказательств отдаленных преимуществ применения*

сенситайзеров инсулина у больных с синдромом поликистозных яичников недостаточно, однако метформин может применяться для индукции овуляции у этих пациенток (уровень доказательности B, RCOG Clinical Green Top Guidelines No 33. — 2007).

- *Применение препаратов, снижающих массу тела, у этих больных может быть полезно за счет снижения инсулинорезистентности при снижении массы тела пациенток (уровень доказательности B, RCOG Clinical Green Top Guidelines No 33. — 2007).*

Дозирование

Внутрь во время или после еды. Режим дозирования устанавливают индивидуально. Таблетки следует принимать целиком, во время или непосредственно после приема пищи. Начальная доза составляет 0,5–1 г/сут. Через 10–15 дней возможно дальнейшее постепенное повышение дозы в зависимости от уровня гипогликемии. Поддерживающая доза препарата составляет в среднем 1,5–2 г/сут. Следует учитывать, что обычно последующее увеличение дозы не приводит к дальнейшему увеличению эффективности. Максимальная доза — 3 г/сут. Для уменьшения побочных явлений со стороны ЖКТ суточную дозу следует разделить на 2–3 приема.

Противопоказания

Кормление грудью, гиперчувствительность, заболевания почек или ренальная недостаточность, выраженные нарушения функции печени; состояния, сопровождающиеся гипоксией (в том числе сердечная и дыхательная недостаточность, острая недостаточность мозгового кровообращения, анемия); дегидратация, инфекционные заболевания, обширные операции и травмы, острый или хронический метаболический ацидоз, включая диабетический кетоацидоз с комой или без нее, соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут).

Побочные эффекты

- Со стороны органов ЖКТ: в начале курса лечения — анорексия, диарея, тошнота, рвота, метеоризм, абдоминальная боль (уменьшаются при приеме во время еды); металлический привкус во рту (3%).
- Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кровотворение, гемостаз): в единичных случаях — мегалобластная анемия (результат нарушения всасывания витамина В₁₂ и фолиевой кислоты).
- Со стороны обмена веществ: гипогликемия; в редких случаях — лактацидоз (слабость, сонливость, гипотензия, резистентная брадиаритмия, респираторные нарушения, боль в животе, миалгия, гипотермия).
- Со стороны кожных покровов: сыпь, дерматит.

Передозировка

- Симптомы: лактат-ацидоз.
- Лечение: гемодиализ, симптоматическая терапия.

Следует постоянно контролировать функцию почек, гломерулярную фильтрацию, уровень глюкозы в крови. Особенно тщательный контроль уровня глюкозы в крови необходим при применении метформина в соче-

тании с препаратами сульфонилмочевины или инсулином (риск гипогликемии). Комбинированное лечение метформином и инсулином следует проводить в стационаре до установления адекватной дозы каждого препарата. У пациентов на постоянной терапии метформином необходимо 1 раз в год определять содержание витамина B_{12} из-за возможного уменьшения его всасывания. Необходимо определять уровень лактата в плазме не реже 2 раз в год, а также при появлении миалгии. При повышении содержания лактата препарат отменяют. Не применяют перед хирургическими операциями и в течение 2 сут после их проведения, а также в течение 2 сут до и после выполнения диагностических исследований (в/в урография, ангиография и др.).

Клинически значимые взаимодействия

Эффект метформина ослабляют тиазидные и другие диуретики, кортикостероиды, фенотиазины, глюкагон, гормоны щитовидной железы, эстрогены, в том числе в составе пероральных контрацептивов, фенитоин, никотиновая кислота, симпатомиметики, антагонисты кальция, изониазид. В однократной дозе у здоровых добровольцев нифедипин повышал абсорбцию, C_{max} и AUC метформина, T_{max} и $T_{1/2}$ при этом не изменялись. Гипогликемическое действие усиливают инсулин, производные сульфонилмочевины, акарбоза, НПВС, ингибиторы MAO, окситетрациклин, ингибиторы АПФ, производные клофибрата, циклофосфамид, бета-адреноблокаторы. Фуросемид увеличивает C_{max} на 22%. Препараты (амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен и ванкомицин), секретирующиеся в канальцах, конкурируют за тубулярные транспортные системы и при длительной терапии могут увеличить C_{max} на 60%. Уменьшает C_{max} и $T_{1/2}$ фуросемида на 31 и 42,3% соответственно. Циметидин замедляет элиминацию метформина, вследствие чего увеличивается риск развития молочнокислого ацидоза. Несовместим с алкоголем (повышен риск развития молочного ацидоза).

Беременность

При беременности возможно (РЛС 2009), если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода (адекватных и строго контролируемых исследований по применению во время беременности не проводилось). *Рекомендации FDA категории В.*

Кормление грудью

На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Торговые наименования, формы выпуски и производители

Для приема внутрь

- Багомет, таб. п.о. 500 мг — №10; 500 мг — №30; 500 мг — №60; 500 мг — №100; 500 мг — №120; 500 мг — №1000; Кимика Монтпеллиер С.А. — Аргентина;
- багомет, таб. пролонг. дейст. п.о. 850 мг — №1; 850 мг — №10; 850 мг — №30; 850 мг — №60; 850 мг — №120; Кимика Монтпеллиер С.А. — Аргентина;

- глиформин, таб. 250 мг — №100; РФ;
- глиформин, таб. 250 мг — №30; 250 мг — №60; 250 мг — №100; 500 мг — №30; 500 мг — №60; 500 мг — №100; Акрихин ХФК ОАО — РФ;
- глиформин, таб. п.п.о. 1 г — №60; 1 г — №120; 850 мг — №60; 850 мг — №120; Акрихин ХФК ОАО — РФ;
- глюкофаж, таб. п.п.о. 1 г — №30; 1 г — №45; 1 г — №50; 1 г — №60; 1 г — №120; 500 мг — №30; 500 мг — №50; 500 мг — №60; 500 мг — №100; 850 мг — №30; 850 мг — №60; 850 мг — №100; Мерк Сантэ с.а.с. — Франция;
- метоспанин, таб. п.о. 500 мг — №100; Аджанта Фарма Лтд — Индия;
- метфогамма, таб. п.п.о. 850 мг — №16; 850 мг — №30; 850 мг — №60; 850 мг — №120; Артезан Фарма ГмбХ и Ко.КГ — Германия;
- метфогамма 1000, таб. п.о. 1 г — №30; 1 г — №120; Драгенофарм Апотекер Пюшль ГмбХ и Ко.КГ — Германия;
- метфогамма 500, таб. п.п.о. 500 мг — №1; 500 мг — №30; 500 мг — №60; 500 мг — №120; Драгенофарм Апотекер Пюшль ГмбХ и Ко.КГ — Германия;
- метформин, таб. п.к.о. 500 мг — №30; Хемофарм А.Д. — Сербия;
- метформин-Рихтер, таб. п.о. 500 мг — №10; 500 мг — №20; 500 мг — №30; 500 мг — №40; 500 мг — №60; 850 мг — №10; 850 мг — №20; 850 мг — №30; 850 мг — №40; 850 мг — №60; Геден Рихтер-РУС ЗАО — РФ;
- новоФормин, таб. п.п.о. 500 мг — №30; 500 мг — №60; 850 мг — №30; 850 мг — №60; Фармацевт ООО — РФ;
- сиофор 1000, таб. п.о. 1 г — №30; 1 г — №60; 1 г — №120; Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп — Германия;
- сиофор 500, таб. п.о. 500 мг — №30; 500 мг — №60; 500 мг — №120; Берлин-Хеми АГ — Германия;
- сиофор 850, таб. п.о. 850 мг — №30; 850 мг — №60; 850 мг — №120; Берлин-Хеми АГ — Германия;
- форметин, таб. 1 г — №30; 1 г — №60; 1 г — №100; 1 г — №5000; 500 мг — №30; 500 мг — №60; 500 мг — №100; 500 мг — №5000; 850 мг — №30; 850 мг — №60; 850 мг — №100; 850 мг — №5000; Фармстандарт-Лексредства ОАО — РФ;
- формин Плива, таб. п.о. 850 мг — №30; 850 мг — №60; Плива Хрватска д.о.о. — Хорватия;
- формин Плива, таб. п.п.о. 1 г — №30; 1 г — №60; Драгенофарм Апотекер Пюшль ГмбХ и Ко.КГ — Германия.

6.6. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
Антацидные средства					
Натрия гидрокарбонат	1	Да	Нет данных	С	Нет данных
Алгедрат + магния гидроксид	2	Да	Нет данных	Нет данных	В
Блокаторы H₂-рецепторов					
Ранитидин	3	Нет	Нет	В	С
Низатидин®	4	Да	Нет данных	В	С
м-Холинолитики					
Пирензепин	5	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Блокаторы протонной помпы					
Омепразол	6	Нет	Нет данных	С	Нет данных
Гастропротекторы					
Сукральфат	7	Да	Нет данных	В	Нет данных
Мизопростол	8	Нет	Нет	Х	С
Прокинетики					
Метоклопрамид	9	Да	Да	В	В
Галоперидол	10	Нет	Нет	С	С
Средства, применяемые при запорах					
Бисакодил	11	Да	Да	Нет данных	С
Лактулоза	12	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Макрогол	13	Нет	Нет данных	С	Нет данных

Окончание табл.

Сеннозиды А и В	14	Нет данных	Нет данных	Нет данных	С
Тегасерод	15	Да	Нет данных	В	Нет данных
Натрия сульфат	16	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Гепатопротекторные средства					
Адеметионин	17	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Артишока листьев экстракт	18	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Лигнин гидролизный	19	Нет данных	Да	Нет данных	В
Урсодезоксихолиевая кислота	20	Нет	Нет данных	В	Нет данных

6.6.1. Антацидные средства

Антацидные средства (*anti* — «против», *acidum* — «кислота») — ЛС, снижающие кислотность желудочного содержимого путем нейтрализации соляной кислоты. Компоненты, входящие в состав основных антацидов, можно разделить на две группы: всасывающиеся и невсасывающиеся.

Всасывающиеся системные антацидные средства обеспечивают быструю и полную нейтрализацию соляной кислоты. Наиболее сильное действие оказывают натрия гидрокарбонат и кальция карбонат, однако в клинической практике данные препараты не используют из-за большого числа побочных эффектов и кратковременности действия. Препараты данной группы вызывают системные метаболические реакции (алкалоз, молочно-щелочной синдром, задержку натрия, отеки). При использовании этих антацидов быстро формируется так называемый феномен рикошета (повторное повышение секреции соляной кислоты после первоначального нейтрализующего эффекта).

Невсасывающиеся препараты (несистемные антацидные средства) получают все большее распространение. Их действие не связано с прямой реакцией нейтрализации соляной кислоты, поэтому эти ЛС не приводят к возникновению феномена рикошета и лишены серьезных побочных эффектов. Данной группе препаратов отдают предпочтение из-за пролонгированного действия и того, что невсасывающиеся антациды, кроме основного кислотонейтрализующего эффекта, адсорбируют пепсин, желчные кислоты и способны оказывать дополнительное гастропротективное влияние.

Натрия гидрокарбонат (*Sodium bicarbonate*)

Фармакологический/химический класс

Растворы солей (растворы электролитов).

Терапевтический класс

Ирригационные растворы (добавки к инфузионным растворам).

Механизм действия

Повышение содержания бикарбоната в плазме. Связывание ионов водорода, повышение рН (буферное действие). Усиление экскреции свободных бикарбонат-ионов с мочой, повышение рН мочи. Нейтрализация соляной кислоты желудочного сока с образованием CO_2 .

Фармакологические эффекты

- Антацидный (при приеме внутрь) — быстрый, кратковременный (частичное восполнение водного дефицита) с вторичной активацией желудочной секреции вследствие раздражения рецепторов слизистой оболочки желудка и усиления выделения гастрина;
- антиацидотический (системный алкализизирующий) — применение при глубоком метаболическом ацидозе, гипотонической дегидратации с метаболическим ацидозом, далее — см. Приложение ④.

Фармакокинетика

Элиминация почками, образующийся CO_2 — легкими.

Показания к применению

- Метаболический ацидоз (в том числе при инфекциях, интоксикациях, сахарном диабете, в послеоперационном периоде);
- артериальная гипертензия;
- гиперацидность желудочного сока;
- ХПН.

Противопоказания

- Гестоз.
- Гиперчувствительность, респираторный или метаболический алкалоз, потеря хлоридов при рвоте или длительной аспирации содержимого ЖКТ, гипокальциемия.
- *С осторожностью!* Анурия или олигурия, отечные состояния, связанные с задержкой ионов натрия, цирроз печени, нарушение функций почек, гипертензия.

Побочные эффекты

- Алкалоз (при ежедневном длительном применении внутривенно капельно в количестве 150–200 мл): снижение аппетита, отрыжка, тошнота, рвота, тревожность, головная боль, боль в животе, тетанические судороги, повышение артериального давления. Необходим перерыв в использовании.
- Послабляющий эффект, позывы на дефекацию, диарея, метеоризм, урчание (при применении суппозиториев).

- При избыточном парентеральном введении возможно развитие гипокалиемии (сухость во рту, жажда, неритмичное сердцебиение, нарушение настроения или психики, мышечные судороги или боли, слабый пульс).
- При введении в больших дозах — отек стоп или голеней.
- Желудочные колики.

Передозировка

- Метаболический алкалоз (при приеме в высоких дозах или при почечной недостаточности): нарушения настроения или психики, боли или судорожные подергивания мышц, нервозность или беспокойство, замедленное дыхание, неприятный вкус во рту, необычная утомляемость и усталость. При длительном применении — гиперкальциемия, связанная с молочно-щелочным синдромом (частые позывы к мочеиспусканию, продолжительные головные боли, потеря аппетита, тошнота, рвота, необычная утомляемость и усталость).
- Лечение: отмена натрия гидрокарбоната и других щелочных агентов, восстановление гидратации с помощью внутривенной инфузии изотонического раствора натрия хлорида. Специфическая терапия: калия хлорид (при гипокалиемии), кальция глюконат (при гипокальциемии), аммония хлорид или соляная кислота (при тяжелом алкалозе). Может потребоваться проведение гемодиализа (при тяжелом алкалозе).

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA категории C. Необходимо соотносить риск и пользу, так как возможно системное действие при приеме внутрь. При постоянном приеме внутрь — риск развития системного алкалоза.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Осложнения у человека не зарегистрированы.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Натрия гидрокарбонат, порошок для приготовления раствора для пр. внут. и местного применения 50 г №1; РФ; далее — см. Приложение ☉.

Алгелдрат + магния гидроксид (Algedrate + Magnesium hydroxide или Co-magaldrox)

Фармакологический/химический класс

- Антациды/соединения магния.
- Антациды/соединения алюминия.

Терапевтический класс

Средства, применяемые при нарушениях кислотности.

Состав

Алгелдрат — 300–400 мг, магнезия гидроксид — 100–300 мг.

Механизм действия

Химическая нейтрализация хлористоводородной кислоты желудочного сока, повышение рН в желудке и пищеводе, снижение активности пепсина. Не влияет на продукцию хлористоводородной кислоты.

Алгелдрат: связывание фосфат-ионов в кишечнике с образованием нерастворимого алюминия фосфата, который выводится через ЖКТ.

Магнезия гидроксид: связывание ионов кальция в ЖКТ.

Фармакологические эффекты

- Адсорбирующий;
- обволакивающий — образование защитной пленки на поверхности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки;
- антацидный — начало действия быстрое (за счет магнезия гидроксида), продолжительность действия — длительная (за счет алгелдрата), далее — см. Приложение ☉.

Фармакокинетика

Абсорбция: магнезия гидроксид — 10%, алгелдрат — низкая. 15–30% образующихся солей магнезия и алюминия (хлориды) всасываются. Элиминация всосавшейся части — почками, остальное с фекалиями.

Показания к применению и дозирование

- Симптоматическое лечение заболеваний и состояний, сопровождающихся повышенной кислотностью (в составе комплексной терапии), далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- Беременность, гиперчувствительность, тяжелое нарушение функции почек, ХПН, болезнь Альцгеймера (возможно обострение), гипофосфатемия.
- *С осторожностью!* Аппендицит или подозрение на него, кровотечение — желудочно-кишечное, ректальное или неуточненной локализации, язвенный колит, хроническая диарея.

Побочные эффекты

- Тошнота, рвота, изменение вкусовых ощущений, запоры.
- При длительном приеме в высоких дозах — гипофосфатемия, гипокальциемия, гиперкальциурия, остеомалация, остеопороз, гипермагниемия, гипералюминиемия, энцефалопатия, нефрокальциноз, нарушение функции почек.
- При сопутствующей почечной недостаточности — жажда, снижение АД, гипорефлексия.
- Аллергические реакции.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Применение антацидов считается безопасным, за исключением длительного назначения в больших дозах. Адекватных и хорошо контролируемых исследований у человека не проводили.

Кормление грудью

Осложнения у человека не зарегистрированы. Применять с осторожностью.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Алмагель, суспензия 170 мл №1; Балканфарма — Троян АД — Болгария;
- маалокс, суспензия 250 мл №1; Авентис Фарма С.п.А. — Италия; далее — см. Приложение ☉.

6.6.2. Фармакологическая характеристика группы блокаторов H_2 -рецепторов

Блокаторы H_2 -рецепторов тормозят выработку париетальными клетками соляной кислоты, а также пепсина. Возбуждение H_2 -рецепторов сопровождается стимуляцией всех пищеварительных (слюнных, желудочных и поджелудочной) желез, а также желчеотделения. Однако в наибольшей степени активируются париетальные клетки желудка, продуцирующие соляную кислоту. Главный эффект ЛС этой группы — снижение базальной, ночной и стимулированной (например, гистамином, гастрином, кофеином, приемом пищи) секреции соляной кислоты в желудке. К блокаторам H_2 -рецепторов относят ранитидин, фамотидин, низатидин[®].

Ранитидин (Ranitidine)**Фармакологический/химический класс**

Блокатор H_2 -рецепторов гистамина, производное имидазола.

Терапевтический класс

Средство для лечения язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки и ГЭРБ.

Механизм действия

Конкурентная обратимая блокада H_2 -рецепторов, в том числе париетальных клеток слизистой оболочки желудка.

Фармакологические эффекты

- Торможение опосредованной гистамином базальной и стимулированной продукции хлористоводородной кислоты: максимальный эффект (внутри) через 1–3 ч. Длительность действия: угнетение ночной секреции — 13 ч, базальной секреции — 4 ч;
- ингибирование цитохромов P450 (слабее циметидина);
- транзиторное повышение уровня пролактина в сыворотке крови (при внутривенном введении).

Фармакокинетика

F — 40–90%. Связь с белками плазмы — 15%. Плохо проникает через ГЭБ, проникает через плаценту. Биотрансформация в печени. $T_{1/2}$ — 2–2,5 ч. Cl — 568–709 мл/мин. Элиминация почками в неизмененном виде — 70% (парентерально), 35% (внутри).

Показания к применению и дозирование

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: лечение (300 мг в сутки в 1–2 приема 4–8 недель) и профилактика (150 мг в сутки на ночь, для курящих пациентов — 300 мг).
- НПВС-гастропатия (300 мг в 1–2 приема 8–12 недель).

Противопоказания

- Беременность, гиперчувствительность.
- *С осторожностью!* Тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность (коррекция дозы).

Побочные эффекты

- При внутривенном введении: брадикардия, спутанность сознания (чаще у пожилых больных), тахикардия, АВ-блокада, асистолия, гипотензия.
- При приеме внутрь: более 2% — тошнота, рвота, диарея или запор, повышенная утомляемость, сонливость, головокружение, головная боль, парестезии, депрессия, галлюцинации; миалгия.
- При резкой отмене — обострение язвенной болезни.
- Аллергические реакции, повышение температуры, повышение активности трансаминаз сыворотки.
- Редко: нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Передозировка

- Судороги, брадикардия, желудочковые аритмии.
- Лечение симптоматическое. Эффективен гемодиализ.

Клинически значимые взаимодействия

- Алкоголь — повышение его концентрации в крови и активности/токсичности.
- Антацидные средства, сукральфат — снижение всасывания блокаторов H_2 -рецепторов гистамина. Необходимо разобщить прием во времени на 1–2 ч.
- Кетоконазол, итраконазол — снижение всасывания и эффективности.
- Средства, подвергающихся микросомальному окислению системой цитохрома P450 [непрямые антикоагулянты (производные кумари-

на), пропранолол, метопролол, блокаторы медленных кальциевых каналов, трициклические антидепрессанты, хлордиазепоксид, диазепам, мидазолам, лидокаин, хинин, фенитоин, теофиллин, аминафиллин, кофеин, метронидазол, циклоспорин] — увеличение их $T_{1/2}$ и усиление действия.

- Снижение канальцевой секреции прокаинамида в почках.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Проникает через плаценту.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко, есть вероятность угнетения продукции соляной кислоты желудка, угнетения метаболизма других ЛС и возбуждения ЦНС младенца. Прекратить кормление грудью при необходимости лечения ранитидином.

Отличительные характеристики

- Препарат второго поколения из группы блокаторов H_2 -рецепторов.
- Ранитидин (300 мг) сопоставим по эффективности в способности подавлять секрецию хлористоводородной кислоты у здоровых добровольцев (по данным 24-часовой рН-метрии) фамотидину (40 мг) и превосходит циметидин® (800 мг).

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Ранитидин, таблетки покрытые оболочкой 150 мг — №8; 150 мг — №20; 150 мг — №50; РФ; далее — см. Приложение ☉.

Низатидин® (Nizatidine®)

Фармакологический/химический класс

Блокатор H_2 -рецепторов, производное имидазола.

Терапевтический класс

Средство для лечения язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки и ГЭРБ.

Механизм действия

Конкурентная обратимая блокада H_2 -рецепторов, в том числе париетальных клеток слизистой оболочки желудка.

Фармакологические эффекты

Торможение опосредованной гистамином базальной и стимулированной продукции хлористоводородной кислоты слизистой желудка: максимальный эффект развивается при приеме внутрь через 0,5–3 ч; длительность действия: угнетение ночной секреции — 12 ч, базальной секреции — 8 ч.

Фармакокинетика

F — 70%. Проникает через ГЭБ, через плаценту. Связь с белками плазмы — 35%. Биотрансформация в печени. $T_{1/2}$ — 1–2 ч. Элиминация почками — 90% (в неизмененном виде 60%).

Показания к применению и дозирование

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: обострение — 300 мг в сутки в один прием (перед сном) или 150 мг 2 раза в день в течение 8 нед, профилактика — 150 мг в сутки перед сном, далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- Беременность;
- кормление грудью;
- гиперчувствительность;
- печеночная недостаточность.

Побочные эффекты

- Боль в эпигастрии, тошнота, рвота, диарея или запор; потеря аппетита, сухость во рту, головная боль, повышенная потливость, бессонница.
- При резкой отмене — обострение язвенной болезни.
- Аллергические реакции, повышенная температура, агранулоцитоз, нейтропения, тромбоцитопения.
- Антиандрогенный эффект (снижение либидо, гинекомастия) — очень редко.
- При внутривенном введении: аритмии, ортостатическая гипотензия и обмороки (редко, при быстром введении).

Передозировка

- См. ранитидин.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Амоксициллин, клавулановая кислота — увеличение всасывания и эффективности.
- Антацидные средства, сукральфат — снижение всасывания блокаторов H_2 -рецепторов. Необходимо разобщить прием во времени на 1–2 ч.
- Кетоконазол, итраконазол — снижение всасывания и эффективности.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Проникает через плаценту.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко, есть вероятность угнетения кислотной продукции желудка у ребенка, угнетения метаболизма других лекарственных средств и возбуждения ЦНС младенца. Прекратить кормление грудью при необходимости лечения низатидином.

Отличительные характеристики

- Препарат четвертого поколения из группы блокаторов H_2 -рецепторов.
- Низатидин® 300 мг сопоставим по эффективности с ранитидином 300 мг по степени заживления язв и купированию болевого синдрома у больных с язвенной болезнью 12-перстной кишки.

- Клиническая значимость взаимодействий, реализующихся в системе цитохрома P450, не установлена.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Не представлены.

6.6.3. Фармакологическая характеристика группы м-холиноблокаторов

К м-холинолитикам относят вещества, блокирующие м-холинорецепторы в области окончаний парасимпатических нервных волокон, что ведет к расширению зрачков, параличу аккомодации, тахикардии, улучшению атриовентрикулярной проводимости, снижению тонуса бронхов, мочевого пузыря, ослаблению перистальтики пищевода, желудка и кишечника, уменьшению секреции желез (бронхиальных и пищеварительных). Эти препараты снижают базальную и ночную секрецию желудочного сока и в меньшей степени — стимулированную секрецию.

Пирензепин (*Pirenzepine*)

Фармакологический/химический класс

Антихолинергическое средство (м₁-холиноблокатор)/трициклическое производное пиридобензодиазепина.

Терапевтический класс

Средство для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Механизм действия

Относительно селективная блокада м₁-холинорецепторов, в том числе париетальных клеток слизистой желудка.

Фармакологические эффекты

Торможение базальной и стимулированной секреции соляной кислоты, уменьшение секреции гастрина и пепсиногена.

Фармакокинетика

F — 40%. Связь с белками плазмы — 10%. T_{1/2} — 10–12 ч. Элиминация почками и с фекалиями, 80–90% в неизменном виде. Не проникает через ГЭБ.

Показания к применению и дозирование

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (лечение — 100 мг в сутки, профилактика — 50 мг в сутки), далее — см. Приложение 6.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные эффекты

- Сухость во рту;

- парез аккомодации;
- диарея;
- булимия;
- задержка мочи;
- аллергические реакции.

Передозировка

- Нарушение зрения, спутанность сознания, затруднение дыхания, головокружение, сухость во рту, носу, горле, повышенная температура, учащенное сердцебиение, галлюцинации, мышечная слабость, судорожные припадки, возбуждение.
- Лечение: в/в медленно физостигмин 0,5–1 мг до общей дозы 5 мг или неостигмин метилсульфат в/м 0,5–1 мг, в/в 0,5–2 мг каждые 2–3 ч; для купирования возбуждения — 100 мг тиопентала натрия, при угнетении дыхания — кислород, далее симптоматическое лечение.

Клинически значимые взаимодействия

- Антацидные и антидиарейные (адсорбенты) средства — снижение всасывания пирензепина.
- Кетоконазол, доксициклин — снижение всасывания и эффективности.
- Средства с антихолинергической активностью — паралитическая непроходимость кишечника.
- Средства, подщелачивающие мочу (кальций- и магнийсодержащие антациды, ингибиторы карбоангидразы, цитраты, натрия гидрокарбонат) — замедление выведения пирензепина.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились. Противопоказан в I триместре беременности.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Как все антихолинергические средства, может подавлять лактацию.

Список основных лекарственных средств ВОЗ

Не представлен.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Гастроцепин, таблетки по 25 мг — №20; 25 мг — №50; 25 мг — №100; 50 мг — №20; 50 мг — №50; 50 мг — №100; Берингер Ингельхайм Эллас А.Е. — Греция.

Парентеральное введение

- Гастроцепин, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 5 мг/мл — 2 мл №5; Берингер Ингельхайм Эспана С.А. — Испания.

6.6.4. Фармакологическая характеристика группы блокаторов протонной помпы

Омепразол (*Omeprazole*)

Фармакологический/химический класс

Средство, применяемое при язве желудка и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)/ингибитор протонной помпы.

Терапевтический класс

Средство, применяемое при нарушении кислотности желудка.

Механизм действия

Пролекарство, протонированный в кислой среде париетальной клетки омепразол вызывает необратимое ингибирование протонной помпы (H^+, K^+ -АТФазы) париетальных клеток слизистой оболочки желудка.

Фармакологические эффекты

- Ингибирование базальной и стимулированной секреции хлористоводородной кислоты в желудке. Начало действия — 1 ч, длительность действия — до 72 ч, полное восстановление продукции соляной кислоты — через 4 дня.
- Ингибирование цитохрома CYP2C19.

Фармакокинетика

F — 30–40%. Связь с белками плазмы — 90–95%. Биотрансформация в печени (CYP2C19, CYP3A4) с образованием 6 неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ — 0,5–1 ч. У лиц с мутацией в обоих аллелях гена CYP2C19 (медленные метаболиты) увеличение $T_{1/2}$ в 3–3,5 раза, в 10–15 раз снижен клиренс. Элиминация почками — 70–80%, с фекалиями — 20–30%. Клиренс — 500–600 мл/мин.

Показания к применению и дозирование

Язвенная болезнь желудка — 20 мг 1 раз в сутки 4–8 нед и двенадцатиперстной кишки — 20 мг 1 раз в сутки 2–3 нед до 4–5 нед (профилактика рецидивов — 10–20 мг 1 раз в сутки), далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- Беременность;
- кормление грудью;
- гиперчувствительность.

Побочные эффекты

- Боль в животе (2,4%), диарея (3%) или запор (1,1%), тошнота (2,2%), рвота (1,5%), метеоризм, нарушение вкуса (<1% до 15%), повышение активности трансаминаз сыворотки крови, далее — см. Приложение ☉.

Передозировка

- Нарушение зрения, спутанность сознания, сонливость, сухость во рту, головная боль, тошнота, тахикардия, аритмия, прилив крови к лицу.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Диазепам, фенитоин, антикоагулянты (производные кумарина), варфарин — снижение печеночного клиренса за счет угнетения омепразолом цитохрома CYP2C19, повышение эффективности.
- Кетоконазол, итраконазол, эфиры ампициллина — снижение абсорбции за счет повышения рН желудка, снижение эффективности.
- Кларитромицин — взаимное повышение концентрации в крови, взаимное повышение эффективности.

Беременность

Рекомендации FDA категории С. Адекватные клинические исследования у человека не проводились. Зарегистрированы единичные случаи рождения детей с врожденными аномалиями у женщин, которые принимали омепразол в течение беременности.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Прекратить кормление грудью при необходимости лечения омепразолом.

Торговые наименования, формы выпуски и производители**Для приема внутрь**

- Гастрозол, капсулы 20 мг №10; 20 мг №14; 20 мг №7; РФ;
- оmez, капсулы 20 мг №2000; 20 мг №30; Dr. Reddy's Laboratories Ltd — Индия; далее — см. Приложение ☉.

6.6.5. Противохеликобактерная терапия

Основные цели лечения язвенной болезни при наличии *H. pylori* (по Григорьеву П.Я., 2002):

- в кратчайший срок устранить симптомы болезни;
- уничтожить бактерии *H. pylori* в гастродуоденальной слизистой оболочке;
- купировать активное воспаление в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишке;
- обеспечить заживление язв и эрозий;
- предупредить развитие обострений и осложнений, включая лимфому и рак желудка.

Главный принцип терапии язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori*, — принцип эрадикации. Эрадикация подразумевает полное уничтожение вегетативных и кокковых форм бактерий *H. pylori* в желудке и двенадцатиперстной кишке человека; приводит к долгосрочной ремиссии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; показана как в стадии обострения язвенной болезни, так и в стадии ремиссии.

Азитромицин

См. главу 4. Противомикробные лекарственные средства.

Кларитромицин

См. главу 4. Противомикробные лекарственные средства.

Метронидазол

См. главу 4. Противомикробные лекарственные средства.

Тинидазол

См. главу 4. Противомикробные лекарственные средства.

6.6.6. Фармакологическая характеристика группы гастропротекторов

К гастропротекторам относят ЛС, повышающие резистентность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к воздействию агрессивных факторов. Гастропротективное действие осуществляется путем активации естественных механизмов защиты слизистой оболочки или образования дополнительного защитного барьера в области эрозии или язвы.

В настоящее время используют пленкообразующие гастропротекторы, к которым относят препараты висмута (висмута субцитрат коллоидный^р, висмута трикалия дицитрат, висмута субнитрат, висмута субсалицилат^р) и алюминия (сукральфат), цитопротективные гастропротекторы (мизопростол).

Сукральфат (*Sucralfate*)

Фармакологический/химический класс

Гастропротектор/алюминиевая соль сульфатированного дисахарида.

Терапевтический класс

Средство для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Механизм действия

Точный механизм действия неизвестен. Связывание с белками экскудата (альбумин, фибриноген), при рН <4 — формирует защитный слой на поверхности язвы, предотвращающий повреждающее действие соляной кислоты, пепсина, желчных кислот.

Фармакологические эффекты

- Гастропротективный;
- адсорбирующий;
- ингибирование пепсина, связывание солей желчных кислот.

Фармакокинетика

Абсорбция — 3–5% введенной дозы (до 5% дисахаридного компонента и менее 0,02% алюминия). Элиминация с фекалиями — 90% (в неизменном виде).

Показания к применению и дозирование

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в качестве профилактики применяют 1–2 г 2 раза в день в течение 1 года). Для лечения применяют 4–6 нед иногда до 12 нед, далее — см. Приложение 9.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, дисфагия или кишечная непроходимость, кровотечения из ЖКТ, ХПН.
- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью.

Побочные эффекты

- Запоры (1–10%), диарея, тошнота, сухость во рту, гастралгия <1%.
- Боль в области поясницы, сонливость, головокружение, головная боль <1%.
- Кожный зуд, сыпь, крапивница <1%.

Передозировка

- Появление сонливости и судорог у больных с почечной недостаточностью может указывать на проявление токсичного действия алюминия.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Антацидные средства снижают эффективность сукральфата, их необходимо принимать за 30 мин до или через 30 мин после приема сукральфата.
- Введение сукральфата через назогастральный зонд с другими лекарственными средствами или растворами для энтерального питания приводит к образованию безоара (конкремент, образующийся в пищеварительном тракте и имеющий форму шарика), так как сукральфат может связывать белок.
- Тетрациклин, циметидин, ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, ранитидин, дигоксин, кетоконазол, непрямые антикоагулянты, теофиллин, фенитоин (возможно возобновление судорог) — снижение абсорбции этих препаратов. Необходимо разобщение приема во времени не менее 2 ч.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Исследования на животных показали, что сукральфат не оказывает неблагоприятного действия на плод.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Осложнений у человека не зарегистрировано.

Торговые наименования, формы выпуски и производители

Для приема внутрь

- Вентер, таблетки 500 мг №100; 1000 мг №50; РФ;
- вентер, таблетки 500 мг №100; 200 мг/мл — 5 мл №30; Акрихин ХФК ОАО — РФ;
- мизопростол — см. главу 1.2. Лекарственные средства, повышающие тонус и сократительную активность миометрия.

6.6.7. Фармакологическая характеристика группы противорвотных препаратов

Противорвотное действие могут оказывать вещества, влияющие на разные звенья нервной регуляции.

При рвоте, вызванной местным раздражением желудка, эффективны обволакивающие и вяжущие средства, местные анестетики.

Основная масса противорвотных средств угнетает рвотный центр (или триггерную зону рвотного центра), т.е. оказывает центральное действие. Триггерная зона рвотного центра содержит дофаминовые, холинергические (мускариновые), гистаминовые (H_1) и серотониновые рецепторы — их блокада обуславливает противорвотный эффект препаратов. Особо важную роль в развитии рвоты и механизме действия противорвотных средств играют серотониновые ($5-HT_3$) рецепторы. С влиянием на серотониновые ($5-HT_3$) рецепторы связано действие ондансетрона, трописетрона, эффективных при рвоте, вызванной противоопухолевыми препаратами.

Метоклопрамид также тормозит серотониновые ($5-HT_3$) рецепторы, одновременно блокируя дофаминовые (D_2) рецепторы.

Холинолитики, H_1 -антигистаминные средства (дифенгидрамин, прометазин и др.) применяют для профилактики и лечения морской и воздушной болезни, болезни Меньера. Эффективны нейролептические противорвотные средства из группы фенотиазина и бутирофенона, действующие на дофаминергические системы. Высокой противорвотной активностью в ряду производных фенотиазина обладают перфеназин, прохлорперазин, трифлуоперазин, тизитилперазин (торекан*) и др., в ряду бутирофенонов — галоперидол и др.

Метоклопрамид (*Metoclopramide*)

Фармакологический/химический класс

Средство, регулирующее моторику ЖКТ (прокинетики), противорвотное средство.

Терапевтический класс

Спазмолитики, пропульсивные средства.

Механизм действия

Блокада дофаминовых (D_2) и серотониновых ($5-HT_3$) рецепторов, повышение порога возбудимости хеморецепторов триггерной зоны рвотного центра, ингибирование расслабляющего действия дофамина на гладкую мускулатуру желудка, усиление холинергических влияний на гладкую мускулатуру желудка и двенадцатиперстной кишки.

Фармакологические эффекты

- Прокинетический: ускорение опорожнения ЖКТ (при замедлении), активация перистальтики ЖКТ (от двенадцатиперстной кишки до илеоцекального клапана), повышение тонуса нижнего сфинктера пищевода, расслабление пилорического сфинктера;

- противорвотный (не эффективен при рвоте вестибулярного генеза);
- стимуляция секреции пролактина (подобно другим блокаторам дофаминовых рецепторов);
- транзиторное повышение уровня циркулирующего альдостерона.

Фармакокинетика

F — 50–70%. Связь с белками плазмы — 13–30%. Биотрансформация в печени. $T_{1/2}$ — 4–6 ч (при почечной недостаточности — 14 ч). Элиминируется почками. Легко проникает через ГЭБ и проходит плацентарный барьер.

Показания к применению и дозирование

- Рвота, тошнота, икота различного генеза, в том числе при токсикозе беременных (в некоторых случаях может быть эффективен при рвоте, вызванной лучевой терапией или приемом цитостатиков), далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- Беременность, лактация, гиперчувствительность, кровотечение из ЖКТ, стеноз привратника желудка, механическая кишечная непроходимость, перфорация желудка или кишечника, феохромоцитомы, экстрапирамидные нарушения, эпилепсия, пролактинзависимые опухоли.
- *С осторожностью!* Бронхиальная астма, АГ, болезнь Паркинсона, печеночная и/или почечная недостаточность, пожилой возраст, ранний детский возраст (повышенный риск возникновения дискинетического синдрома).

Побочные эффекты — см. Приложение ☉

Передозировка

- Спутанность сознания, тяжелая сонливость, экстрапирамидные расстройства, эпилептические припадки.
- Лечение: антихолинергические препараты или антигистаминные с антихолинергическими свойствами (50 мг дифенгидрамина в/м взрослым, 1 мг/кг новорожденным и детям) для контроля экстрапирамидных реакций. Метиленовый голубой (1–2 мг/кг в виде 1% вводят в/в в течение 5 мин) применяют для лечения метгемоглобинемии, вызванной метоклопрамидом у новорожденных.

Клинически значимые взаимодействия

- Ацетилсалициловая кислота, парацетамол, диазепам, этанол, леводопа, литий, тетрациклин, ампициллин — повышение всасывания (благодаря более быстрой эвакуации содержимого желудка) и эффективности.
- Бромокриптин. Метоклопрамид может увеличивать плазменную и концентрацию пролактина и снижать эффекты бромокриптина, необходимо титровать дозу бромокриптина.
- Нейролептики (особенно фенотиазинового ряда и производные бутирофенона) — повышение риска развития экстрапирамидных симптомов.

- Средства, угнетающие ЦНС (в том числе этанол), — усиление угнетения ЦНС.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. В исследованиях на животных не выявлено неблагоприятное влияние на плод.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко, следует сопоставить риск и пользу. Осложнений у человека не зарегистрировано.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Меломида гидрохлорид, таблетки 10 мг — №50; РФ;
- метоклопрамид, таблетки 10 мг — №10; 10 мг — №20; 10 мг — №30; 10 мг — №40; 10 мг — №50; РФ;
- церукал, таблетки 10 мг — №50; АД.фарма ГмбХ и Ко.КГ — Германия; далее — см. Приложение ☉.

Галоперидол (Haloperidol)

Фармакологический/химический класс

Производное бутирофенона.

Терапевтический класс

Антипсихотик/нейролептик.

Механизм действия

Вызывает конкурентную блокаду постсинаптических дофаминовых D_2 -рецепторов в лимбических структурах головного мозга.

Фармакологические эффекты

Противорвотный, далее — см. Приложение ☉.

Фармакокинетика

F — 70%. V_D — 18 л/кг. Связь с белками плазмы — 92%. Биотрансформация в печени. $T_{1/2}$ при приеме внутрь — 24 ч (12–37 ч), внутримышечном введении — 21 ч (17–25 ч), внутривенном введении — 14 ч (10–19 ч), галоперидола деканоата — 3 нед. Cl — 12 мл/мин. Элиминация почками (40%, из них 1% — в неизмененном виде) и с фекалиями (15%). Характерен эффект пресистемной элиминации.

Показания к применению и дозирование

- Тошнота и рвота при токсикозе беременных, химиотерапии, икота, заикание.
- Психозы: маниакально-депрессивный (не более 10 мг/сут); эпилептический; алкогольный (для лечения алкогольной зависимости); лекарственный (включая «стероидный» на фоне шизофрении).
- Психомоторное возбуждение различной этиологии.
- Бред и галлюцинации (параноидальные состояния).

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, гиперчувствительность, заболевания ЦНС, сопровождающиеся пирамидными или экстрапирамид-

ными симптомами (в том числе болезнь Паркинсона), депрессия, истерия, кома различной этиологии, возраст до 3 лет (для парентерального применения).

- **С осторожностью!** Эпилепсия, печеночная и/или почечная недостаточность, гипертиреоз, тиреотоксикоз, легочно-сердечная недостаточность.

Побочные эффекты — см. Приложение ☉

Передозировка

- Затруднение дыхания, дрожание, мышечные подергивания, тугоподвижность мышц или неконтролируемые движения, кома.
- Лечение симптоматическое. При угнетении дыхания — ИВЛ. Для поддержания артериального давления — внутривенное введение плазмы (раствора альбумина), норэпинефрина. Эпинефрин в этих случаях применять категорически запрещено!

Клинически значимые взаимодействия

- Алкоголь и другие средства, вызывающие угнетение ЦНС, — усиление угнетения ЦНС, дыхания и гипотензивного эффекта.
- Средства, вызывающие экстрапирамидные реакции (метоклопрамид), — усиление тяжести и частоты развития экстрапирамидных эффектов.

Беременность

Рекомендации FDA категории С. При применении в I триместре беременности — нарушение развития конечностей, тератогенные эффекты.

Кормление грудью

Не применять. Зарегистрированы сонливость, экстрапирамидные нарушения у новорожденных.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Апо-Галоперидол, таблетки 2 мг — №50; 2 мг — №100; 2 мг — №1000; 5 мг — №50; 5 мг — №100; 5 мг — №1000; Апотекс Инк — Канада;
- галоперидол, таблетки 1,5 мг — №50; 5 мг — №50; РФ; далее — см. Приложение ☉.

6.6.8. Фармакологическая характеристика группы слабительных средств

При лечении запоров применяют следующие группы ЛС:

- осмотические слабительные;
- средства, тормозящие всасывание воды из кишечника;
- синтетические слабительные;
- солевые слабительные;
- средства, стимулирующие продвижение по кишечнику каловых масс;
- агонисты серотониновых рецепторов.

Осмотические слабительные содержат плохо всасывающиеся углеводы (лактолоза) или высокомолекулярные полимеры (макрогол), способствующие задержке в просвете кишечника воды. При их приеме осмотическое давление химуса в тонкой кишке возрастает, что способствует секреции воды в ее просвет.

Бисакодил (*Bisacodyl*)

Фармакологический/химический класс

- Слабительные средства/контактные слабительные средства (стимулирующие).
- Слабительные средства/средства для клизм.

Терапевтический класс

Слабительные средства.

Механизм действия

Точный механизм не установлен, рефлекторное усиление перистальтики (раздражение рецепторов ауэрбахова сплетения слизистой оболочки толстой кишки) способствует накоплению жидкости и ионов в толстой кишке.

Фармакологические эффекты

Слабительный (стимулирующий).

Фармакокинетика

Абсорбция при приеме внутрь и ректальном введении минимальная. Биотрансформация кишечными и бактериальными ферментами в активный метаболит. Элиминация почками и с фекалиями.

Показания к применению и дозирование

- Запор (в том числе у пожилых; запор после операций и родов).
- Регулирование стула (геморрой, проктит, трещины заднего прохода).
- Подготовка к хирургическим операциям, инструментальным и рентгенологическим исследованиям.
- Внутрь (перед сном или за 30 мин до завтрака), 5–15 мг, драже и таблетки проглатывают, не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости.
- Ректально, 10–20 мг (1–2 свечи).

Противопоказания

- Гиперчувствительность, кишечная непроходимость, ущемленная грыжа, острые воспалительные заболевания органов брюшной полости, перитонит, кровотечения из ЖКТ, метроррагия, цистит, спастический запор, острый проктит, острый геморрой, грудной возраст.
- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью, печеночная и/или почечная недостаточность.

Побочные эффекты

- Редко: реакции гиперчувствительности, аллергические реакции, электролитные нарушения; кишечная колика, диарея и боль в животе.

- Диарея и боль в животе, гипомагниемия.
- Длительный прием: отрыжка, диарея, тошнота, раздражение прямой кишки (проктит при ректальном введении), электролитные нарушения (особенно гипокалиемия), атония кишечника.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Антациды, H_2 -блокаторы (ранитидин, фамотидин), молоко — преждевременное растворение оболочки таблетки (раздражение желудка и двенадцатиперстной кишки), прием за 1 ч до или после антацидов, молока.
- Калийсберегающие диуретики, калиевые добавки — антагонизм действия.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена.

Кормление грудью

Распределение в грудном молоке (слабительный эффект у грудных детей).

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Бисакодил, таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой 5 мг — №10; 5 мг — №40; РФ;
- дульколак, таблетки покрытые оболочкой 5 мг — №1; 5 мг — №30; Берингер Ингельхайм Франция — Франция.

Ректальное введение

- бисакодил, суппозитории ректальные 10 мг — №5; 10 мг — №10; ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А. — Польша;
- дульколак, суппозитории ректальные 10 мг — №6; Институт де Ангели С.р.Л. — Италия.

Лактулоза (*Lactulose*)

Фармакологический/химический класс

Слабительные средства/осмотические слабительные средства.

Терапевтический класс

Слабительные средства.

Механизм действия

- Осмотический: расщепление до молочной, муравьиной и уксусной кислот микрофлорой толстой кишки, увеличение объема каловых масс за счет воды, растяжение кишечника и усиление перистальтики.
- Антигипераммониемический: снижение образования аммиака за счет влияния на микрофлору кишечника, продуцирующую аммиак;

усиление утилизации аммиака за счет влияния на бактерии, усваивающие аммиак; нарушение всасывания и быстрое выведение аммиака с калом.

Фармакологические эффекты

- Слабительный (осмотический);
- антигипераммониемический.

Фармакокинетика

Абсорбция минимальная (менее 3% пероральной дозы). Элиминация почками.

Показания к применению и дозирование

- Запор (при геморрое, необходимости хирургической операции на толстой кишке и/или анальном отверстии).
- Дисбактериоз кишечника.

Противопоказания

- Гиперчувствительность;
- ректальные кровотечения недиагностированные;
- подозрение на аппендицит;
- галактоземия;
- непроходимость кишечника.

Побочные эффекты

- Дискомфорт в животе, тошнота, рвота (высокие дозы), диарея, метеоризм, боль в животе, тошнота.
- Длительный прием: метеоризм, боли в животе, диарея, тошнота, жажда, электролитные нарушения (гипокалиемия, гипернатриемия).

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Антикоагулянты, фенилпропионилэтилоксикумарин, индандион-производные, фенотиазиды (хлорпромазин), сердечные гликозиды — избегать совместного приема.
- Калийсберегающие диуретики, препараты калия (постоянный прием и передозировка слабительного) — антагонизм действия.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проводились.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Дюфалак, сироп 667 мг/мл — 800 л №1; 667 мг/мл — 15 мл №10; 667 мг/мл — 200 мл №1; 667 мг/мл — 500 мл №1; 667 мг/мл — 1000 мл №1; Солвей Фармасьютикалз Б.В. — Нидерланды;
- лактулоза Поли®, сироп 500 мг/мл — 200 мл №1; Доппель Фармацеутици С.р.Л. — Италия;

- нормазе, сироп 200 мл №1; Л.Молтени и К. деи Фрателли Алитти Сочietà ди Езерчицио С.п.А. — Италия;
- порталак, сироп 667 мг/мл — 250 мл №1; 667 мг/мл — 500 мл №1; БЕЛУПО, Лекарства и косметика д.д. — Хорватия.

Макрогол (*Macrogol*)

Фармакологический/химический класс

Слабительные средства/осмотические слабительные средства.

Терапевтический класс

Слабительные средства.

Механизм действия

- Слабительный — увеличение количества жидкости и препятствие ее всасыванию в ЖКТ, гидратация содержимого, стимуляция перистальтики.
- Эвакуирующий — перегрузка жидкостью содержимого кишечника.

Фармакологические эффекты

- Слабительный (осмотический);
- очищающий (эвакуирующий содержимое кишечника).

Фармакокинетика

Не всасываются (высокомолекулярные растворы). Метаболизируется преимущественно низкомолекулярный раствор. Элиминация почками (незначительно, <0,1%).

Показания к применению и дозирование

- Запоры (симптоматическое лечение у взрослых).
- Подготовка к диагностическим исследованиям (эндоскопическое, рентгенологическое).

Противопоказания

- Гиперчувствительность, дегидратация, ХСН, обострение воспалительных заболеваний кишечника; кишечная непроходимость (в том числе спастическая, обтурационная), токсический мегаколон; боль в животе неясной этиологии, детский возраст.
- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью.

Побочные эффекты

- Редко: аллергическая реакция.
- Гипомагниемия, тошнота, рвота, вздутие живота и диарея при высоких дозах.
- Длительный прием: метеоризм, тошнота, рвота, абдоминальная боль спастического характера, перианальное раздражение.

Передозировка

- Метаболический ацидоз.
- Лечение: диализ, внутривенное введение бикарбоната.

Клинически значимые взаимодействия

Лекарственные средства, принятые в течение 1 ч после приема макрогола, — снижение всасывания, эвакуация с содержимым.

Беременность

Рекомендации FDA категории С. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Осложнений у людей не зарегистрировано.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Транзипег, порошок для приготовления раствора 2,95 г, 5,9 г. Лаборатория М.Ричард — Франция;
- форлакс, порошок для приготовления раствора 10 г — №10; 10 г — 10 г №20; Бофур Ипсен Индастри — Франция;
- форлакс, порошок для приготовления раствора [для детей] 4 г — 4 г №10; 4 г — 4 г №20; 4 г — 4 г №30; 4 г — 4 г №50; Бофур Ипсен Индастри — Франция;
- фортранс, порошок для приготовления раствора 64 г — 73,6900024414063 г №4; Бофур Ипсен Индастри — Франция.

Сеннозиды А и В (*Senna glycosides*)**Фармакологический/химический класс**

Слабительные средства/контактные слабительные средства (стимулирующие).

Терапевтический класс

Слабительные средства.

Вид и семейство растения

Cassia senna L. (Fabaceae).

НД, стандартизация

Листья *S. acutifolia* и *S. angustifolia* (сеннозиды В не менее 2,5%), алоемоидин, реин, клейкое вещество, флавоноиды, предшественник нафталина; сухие плоды *S. senna* (*S. acutifolia*) содержат не менее 3,4% гидроксиптрациновых гликозидов — сеннозидов В, а *S. angustifolia* — не менее 2,2%.

Форма выпуска

Сырье растительное, сырье растительное — экстракт сухой, сырье растительное — порошок, сырье растительное — брикеты, сырье растительное — брикеты (плиточные), таблетки.

Механизм действия

Точный механизм неизвестен, рефлекторное усиление перистальтики (раздражение рецепторов внутримышечного нервного сплетения гладкой мускулатуры слизистой), накопление жидкости и ионов в толстой кишке.

Фармакологические эффекты

- Слабительный (стимулирующий).
- Начало слабительного действия при приеме внутрь — через 6–12 ч.

Фармакокинетика

Абсорбция невысокая. Биотрансформация невсосавшейся части путем гидролиза бактериями в кишечнике до антрахинона (активная форма). Элиминация почками, с фекалиями.

Показания к применению и дозирование

- Хронический запор.
- Регулирование стула при геморрое, проктите, трещинах анального отверстия.

Противопоказания

- Беременность, гиперчувствительность, спастические запоры, воспалительные заболевания толстой кишки, острые воспалительные заболевания органов брюшной полости, аппендицит, кишечная непроходимость, ущемленная грыжа, прободная язва, проктит и геморрой (фаза обострения), боль в животе неясного генеза, метроррагия, желудочно-кишечное кровотечение, цистит, нарушения водно-электролитного обмена.

Побочные эффекты

- Редко: реакции гиперчувствительности (симптомы астмы, риноконъюнктивита), электролитные нарушения, кишечные колики.
- Диарея и боль в животе, головная боль и головокружение.
- Длительный прием: отрыжка, спастические боли в животе, диарея, тошнота, ректальное раздражение (проктит при ректальном введении), электролитные нарушения (гипокалиемия, гипокальциемия, альбуминурия, гематурия), атония кишечника.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Антациды, H_2 -блокаторы (циметидин[®], ранитидин, фамотидин, низатидин[®]), молоко — преждевременное растворение оболочки таблетки (раздражение желудка и двенадцатиперстной кишки), прием за 1 ч до или после антацидов, молока.
- Калийсберегающие диуретики, препараты калия — антагонизм действия.
- Сердечные гликозиды, антиаритмики — потенцирование их эффектов при гипокалиемии.
- Тетрациклин — уменьшение его всасывания.
- Тиазидные диуретики, средства, вызывающие гипокалиемию, адренкортикостероиды, корень лакричника — риск электролитных нарушений.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Противопоказан. Нет исследований тератогенного эффекта.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко [незначительные количества активного метаболита (реин), не достигает слабительного эффекта у детей]. Прием не рекомендуется (исследований недостаточно).

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Антрасеннин, таблетки 70 мг — №10; 70 мг — №20; РФ;
- глаксенна, таблетки 13,5 мг — №10; 13,5 мг — №20; 13,5 мг — №100; 13,5 мг — №500; ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз Лимитед — Индия;
- регулакс, кубики для разжевывания №6; №12; №18; Кревель Мойзельбах ГмбХ — Германия;
- сенаде, таблетки 13,5 мг — №40; 13,5 мг — №60; 13,5 мг — №500; Ципла Лтд — Индия;
- сенадексин, таблетки №10; №25; РФ;
- сенадексин, таблетки №10; №20; Здоровье фармацевтическая компания ООО — Украина;
- сеналекс, таблетки 13,5 мг — №40; 13,5 мг — №500; Наброс Фарма Pvt.Лтд — Индия;
- сенна, гранулы гомеопатические 8 г №1; Гомеопатическая фармация ООО — РФ;
- тисасен, таблетки покрытые оболочкой 10 мг — №30; Ай-Си-Эн Венгрия АО — Венгрия.

Тегасерод (Tegaserod)

Фармакологический/химический класс

Средства для лечения функциональных кишечных расстройств/средства, действующие на серотониновые рецепторы.

Терапевтический класс

Средства для лечения функциональных расстройств ЖКТ.

Механизм действия

Частичный агонист серотониновых рецепторов 4 типа (5-НТ₄). Не взаимодействует с 5-НТ₃ и D₂-рецепторами, слабо связывается с 5-НТ₁.

Фармакологические эффекты

- В ЖКТ — стимуляция перистальтического рефлекса и кишечной секреции, снижение висцеральной чувствительности.
- Усиление базальной двигательной активности и нормализация перистальтики кишечника.
- В ЦНС — 5-НТ₄-опосредованное высвобождение пептида, относящегося к кальцитониновому гену, из чувствительных нейронов.

Фармакокинетика

Абсорбция быстрая. F — 10% (натощак, снижение на 40–65% при одновременном приеме пищи). V_D — 5,25±3,26 л/кг. Связь с белками

плазмы — 98%. Биотрансформация в желудке, кишечнике с образованием основного метаболита, печени. $T_{1/2}$ — 11,5 ч после внутривенного введения. Элиминация с фекалиями — 67% в неизмененном виде, почками — 33% в основном в виде метаболитов. Не удаляется при гемодиализе. Тяжелая ХПН и печеночная недостаточность — удлинение $T_{1/2}$.

Показания к применению и дозирование

- Синдром раздраженного кишечника.
- Внутрь перед едой по 6 мг 2 раза в сутки.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, гиперчувствительность, тяжелая печеночная недостаточность, детский возраст (эффективность и безопасность не установлены).
- *С осторожностью!* ХПН, печеночная недостаточность.

Побочные эффекты

- Часто: боль в животе, диарея; метеоризм, головная боль, тошнота.
- Редко: головокружение, отек лица, приливы, зуд; артропатия, боли в спине, ногах, мигрень.
- Частота неизвестна: желчнокаменная болезнь, холецистит, гангренозный колит, ишемический колит, мезентериальная ишемия, кровотечение из прямой кишки, спазм сфинктера Одди, обмороки — требуют медицинского контроля.

Передозировка

- Боль в животе, диарея, метеоризм, головная боль, ортостатическая гипотензия, тошнота и рвота.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Не описаны.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились. опыты на крысах и кроликах не выявили отрицательного влияния на плод.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко человека, тегасерод и его метаболиты проникают в грудное молоко крысы.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Зелмак®, таблетки 6 мг №10; 6 мг №20; 6 мг №30; 6 мг №50; 6 мг №60; 6 мг №100; 6 мг №300; Новартис — Швейцария.

Натрия сульфат (*Sodium sulfate*)

Фармакологический/химический класс

- Слабительные средства/осмотические слабительные средства.
- Прочие минеральные добавки/препараты натрия.

Терапевтический класс

- Слабительные средства.
- Минеральные добавки.

Механизм действия

См. натрия фосфат. Растяжение тонкой кишки (накопление воды) и усиление перистальтики, эвакуация содержимого.

Фармакологические эффекты

Слабительный (осмотический).

Фармакокинетика

Не изучена.

Показания к применению и дозирование

- Подготовка к колоноскопии.
- Сравним с комбинацией макрогола, в комбинации с макроголом превосходит раствор электролитов.
- Подготовка к колоректальной операции.
- Кишечный лаваж: комбинация с макроголом превосходит растворы солей при введении через назогастральный зонд.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные эффекты

Дискомфорт в животе.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Не описаны.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

6.6.9. Гепатопротекторные средства

В эту группу включены ЛС, способствующие усилению детоксицирующих функций гепатоцитов и повышающие их устойчивость к воздействию различных неблагоприятных факторов.

К гепатопротективным средствам относят:

- ингибиторы перекисного окисления липидов — тиоктовая кислота;
- препараты, улучшающие печеночный метаболизм — адеметионин;
- эссенциальные фосфолипиды — эссенциале форте Н*;
- препараты растительного и природного происхождения: расторопши пятнистой плодов экстракт (силибинин*), прополис;
- препараты желчных кислот — урсодезоксихолевая кислота.

Адеметионин (Ademetionine)

Фармакологический/химический класс

Прочие средства, влияющие на ЖКТ и метаболизм/аминокислоты и их производные.

Терапевтический класс

Прочие средства, влияющие на ЖКТ и метаболизм.

Механизм действия

Участие в реакциях трансметилирования в качестве донора метильной группы, предшественник тиоловых соединений (цистеин, таурин, глутатион).

Фармакологические эффекты

- Гепатопротекторный, холеретический;
- антидепрессивный эффект развивается, начиная с конца 1 недели лечения, и стабилизируется в течение 2 недель лечения;
- повышает синтез протеогликанов и приводит к частичной регенерации хрящевой ткани.

Фармакокинетика

F — 5%, при в/м введении — 95%. Проникает через ГЭБ. Связь с белками плазмы незначительная. Биотрансформация в печени. $T_{1/2}$ — 1,5 ч. Элиминация почками.

Показания к применению и дозирование

- Хронический холецистит, холангит, внутрипеченочный холестаз, токсические поражения печени, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики, противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы), жировая дистрофия печени, хронический гепатит, цирроз печени, печеночная энцефалопатия, печеночная недостаточность.
- Применять внутрь, внутримышечно и внутривенно. При интенсивной терапии в первые 2–3 нед — 400–800 мг/сут внутривенно (очень медленно) или внутримышечно. Порошок растворяют только в специальном прилагаемом растворителе (раствор L-лизина). Для поддерживающей терапии — внутрь 800–1600 мг/сут между приемами пищи, глотать, не разжевывая, желательно в первую половину дня.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, гиперчувствительность.

Побочные эффекты

Диспепсия, изжога, аллергические реакции.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Не описаны.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Гептор, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 400 мг — №10; 400 мг — №20; 400 мг — №40; 400 мг — №50; Верофарм ОАО [г. Москва] — РФ;
- гептрал, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 400 мг — №10; 400 мг — №20; Хоспира С.п.А. — Италия.

Парентеральное введение

- Гептрал, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 400 мг — №5; Хоспира С.п.А. — Италия.

Артишока листьев экстракт (*Cynara scolymus*)**Фармакологический/химический класс**

Не определен.

Терапевтический класс

Не определен.

Механизм действия

Средство растительного происхождения. Действие обусловлено комплексом биологически активных веществ, содержащихся в листьях артишока: цинарин в сочетании с фенолокислотами (желчегонное, гепатопротекторное действие), аскорбиновая кислота, каротин, витамины группы В, инулин способствуют нормализации обменных процессов.

Фармакологические эффекты

- Желчегонный.
- Диуретический.

Фармакокинетика

Проведение фармакокинетических исследований не представляется возможным.

Показания к применению и дозирование

- Синдром холестаза, в том числе при холестатическом гепатозе беременных.
- Дискинезия желчевыводящих путей по гипокINETическому типу в составе комплексной терапии. Внутрь в дозе 2–3 таблетки или 0,5–1 чайной ложке раствора 3 раза в день, перед приемом пищи, в течение 10–20 дней. В/м или в/в (медленно) по 100 мг (1 ампула) в течение 8–15 дней. Средние дозы могут быть значительно увеличены, особенно при стационарном лечении.

- Хронический некалькулезный холецистит (в составе комплексной терапии).
- Хронический гепатит (в составе комплексной терапии).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к экстракту листьев артишока, калькулезный холецистит, непроходимость желчевыводящих путей, острые заболевания печени, почек, желче- и мочевыводящих путей.
- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью.

Побочные эффекты

Аллергические реакции; диарея (при длительном применении в высоких дозах).

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Не описаны.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Хофитол, раствор 120 мл №1; Лаборатории Роза-Фитофарма — Франция;
- хофитол, таблетки покрытые оболочкой №60; №180; Лаборатории Роза-Фитофарма — Франция.

Парентеральное введение

- Хофитол, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 20 мг/мл — 5 мл №5; 20 мг/мл — 5 мл №12; Лаборатории Роза-Фитофарма — Франция.

Лигнин гидролизный (*Lignin hydrolised*)

Фармакологический/химический класс

Не определен.

Терапевтический класс

Не определен.

Механизм действия

Адсорбция токсинов и воды на своей поверхности, замещение естественной клетчатки.

Фармакологические эффекты

- Энтеросорбирующий;

- дезинтоксикационный;
- противодиарейный.

Фармакокинетика

Не усваивается, элиминация в неизменном виде с фекалиями.

Показания к применению и дозирование

- Острые и хронические заболевания пищеварительного тракта различной этиологии: диспепсические расстройства, гепатоз беременных, пищевая токсикоинфекция, диарея, дисбактериоз кишечника, вирусный гепатит.
- Острые заболевания, сопровождающиеся интоксикацией; токсикоз беременных и гестоз, печеночная и почечная недостаточность.
- Аллергические заболевания (крапивница, отек Квинке, пищевая и лекарственная аллергия), нарушения липидного обмена (атеросклероз, ожирение), состояние после химио- и лучевой терапии.
- Гинекологические заболевания (бактериальный кольпит, цервицит, дисбактериоз влагалища, кандидоз). Местно по 10–15 г (1–1,5 столовой ложки), равномерно распределить в сводах и на стенках влагалища (после предварительного промывания), затем ввести тампон на 2–2,5 ч. При необходимости повторить в тот же день, через 12 ч, после удаления предшествующей дозы. Курс лечения — 10 введений, при генитальном дисбактериозе — 20.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, запоры, анацидный гастрит, мегаколон, кишечная непроходимость, каловые завалы.
- *С осторожностью!* Сахарный диабет (для гранул, они содержат сахар).

Побочные эффекты

- Аллергические реакции;
- запор.

Передозировка

- Усиление побочных эффектов.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Другие препараты для внутреннего применения — уменьшение их эффективности. Разобщить приемы во времени.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проводились.

Кормление грудью

Не проникает в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Лигносорб, гранулы для приготовления суспензии 150 г №1; РФ;

- полифан, порошок 100 г №1; 500 г №1; 1000 г №1; СТИ-Мед-Сорб ОАО — РФ;
- полифепан, гранулы 50 г №1; 100 г №1; Сайнтекс ЗАО — РФ;
- фильтрум-СТИ, таблетки 400 мг — №10; 400 мг — №20; 400 мг — №30; 400 мг — №50; 400 мг — №60; 400 мг — №100; СТИ-Мед-Сорб ОАО — РФ;
- энтегнин, таблетки 400 мг — №50; 400 мг — №100; РФ.

Урсодезоксихолевая кислота (*Ursodeoxycholic acid*)

Фармакологический/химический класс

Желчегонные средства/препараты желчных кислот.

Терапевтический класс

Желчегонные средства и гепатопротекторы.

Механизм действия

Угнетение синтеза и секреции холестерина печенью, ингибирование его всасывания из пищеварительного тракта, вымывание холестерина из желчных конкрементов с их растворением.

Фармакологические эффекты

Холелитолитический: растворение холестериновых (рентгеннегативных) конкрементов желчного пузыря.

Фармакокинетика

F — 90%. Связь с белками плазмы высокая. Биотрансформация в печени в тауриновый и глициновый конъюгаты. $T_{1/2}$ — 100 ч. Элиминация с фекалиями — 50–70%, кишечно-печеночная циркуляция.

Показания к применению и дозирование

- Синдром холестаза, в том числе холестатический гепатоз беременных, далее — см. Приложение ☉.

Проведенные исследования не выявили уменьшения проявлений холестатического гепатоза беременных на фоне приема урсодезоксихолевой кислоты — уровень доказательности А (рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов).

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, гиперчувствительность, рентгеноположительные (с высоким содержанием Ca^{2+}) желчные камни, нефункционирующий желчный пузырь, печеночная и/или почечная недостаточность, панкреатит, обтурация желчевыводящих путей, острые инфекционные заболевания желчного пузыря и желчных протоков, эмпиема желчного пузыря.

Побочные эффекты

- Аллергические реакции.
- Холецистит, запоры или диарея, тошнота, рвота, кальцинирование желчных камней, повышение активности трансаминаз сыворотки.

- Инфекции мочевыводящих путей, артрит, бронхит, фарингит, гриппоподобный синдром, инфекции верхних дыхательных путей; алоpecia.
- Головная боль, головокружение, мышечно-скелетная боль, боль в спине.
- Редко: лейкопения, пептические язвы, обострение ранее имевшегося псориаза, рвота.

Передозировка

- Диарея.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Алюминий-содержащие антациды и ионообменные смолы (колестипамин®, колестипол®) — снижение абсорбции.
- Гиполипидемические средства (особенно клофибрат®), эстрогены, комбинированные пероральные контрацептивы, неомицин или прогестины — увеличение насыщения желчи холестерином, снижение способности растворять холестериновые желчные конкременты.
- Симвастатин — одновременное применение урсодезоксихолевой кислоты не усиливает гиполипидемическое действие симвастатина, но увеличивает содержание урсодезоксихолевой кислоты в желчи.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Адекватных хорошо контролируемых исследований на человеке не проведено. Нельзя исключить, что для человека урсодезоксихолевая кислота может быть опасна. Не применять.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Урсосан, капсулы 250 мг — №10; 250 мг — №50; 250 мг — №100; ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о. — Чехия;
- урсофальк, капсулы 250 мг — №10; 250 мг — №50; 250 мг — №100; Д-р Фальк Фарма ГмбХ — Германия;
- урсофальк, суспензия 250 мг/5 мл — 250 мл №1; Д-р Фальк Фарма ГмбХ — Германия.

6.7. БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
β-Адреномиметики					
Сальбутамол	1	Да	Да	С	Нет данных
Сальбутамол + ипратропия бромид	2	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Сальметерол + флутиказон	3	Нет данных	Нет данных	С	Нет данных
Фенотерол	4	Нет данных	Нет данных	В	Нет данных
Формотерол	5	Да	Да	С	Нет данных
Будесонид + формотерол	6	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Глюкокортикоиды					
Беклометазон	7	Во II, III триместре	Нет	С	Нет данных
Будесонид	8	Нет	Нет	С	Нет данных
Метилпреднизолон	9	Да	Нет	С	
Флутиказон	10	Да	Нет	С	Нет данных
м-Холинолитики					
Ипратропия бромид + фенотерол	11	Нет данных	Нет данных	В	Нет данных
Ипратропия бромид	12	Нет данных	Нет данных	В	Нет данных
Тиотропия бромид	13	Нет данных	Нет данных	С	Нет данных
Стабилизаторы мембран тучных клеток					
Кромоглициевая кислота	14	Да	Да	В	Нет данных
Недокромил	15	Нет данных	Нет данных	В	Нет данных
Диметилксантины					
Теofilлин	16	Нет данных	Нет данных	С	С

Окончание табл.

Прочие средства					
Ацетилцистеин	17	Нет	Нет	В	Нет данных
Дорназа альфа	18	Нет данных	Нет данных	В	Нет данных

Гексопреналин (*Hexoprenaline*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Адренергические средства ингаляционные и для системного применения/селективные агонисты β_2 -адренорецепторов.

Терапевтический класс АТХ

Средства для лечения заболеваний дыхательной системы/средства для лечения обструктивных заболеваний легких.

Механизм действия

Селективный β_2 -адреностимулятор. Активирует аденилатциклазу и увеличивает уровень цАМФ, снижая тем самым концентрацию внутриклеточного Ca^{2+} . Стимулирует гликогенолиз.

Фармакологические эффекты

- Токолитический;
- бронходилатирующий.

Фармакокинетика

Не изучена.

Показания к применению и дозирование

- **Острый токолиз:** быстрое подавление схваток при родах в случае острой внутриматочной асфиксии (дистресс плода); перед мануальным поворотом плода из поперечного положения; при выпадении пуповины; осложненная родовая деятельность; расслабление матки перед кесаревым сечением. В/в медленно, 10 мкг (растворив в 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы) в течение 5–10 мин. При необходимости можно продолжить в/в капельное введение в дозе 0,3 мкг/мин.
- **Массивный токолиз:** торможение преждевременных схваток при наличии сглаженной шейки матки и/или раскрытия зева матки. В/в капельно, 0,3 мкг/мин; при необходимости можно начать лечение с медленного в/в струйного введения 10 мкг. Суточная доза — до 430 мкг (превышение возможно только в исключительных случаях). Для в/в капельного введения концентрат для инфузий разводят в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Расчет скорости введения (дозировки): для обеспечения скорости введения 0,3 мкг/мин могут быть использованы следующие соотношения количества препарата и скорости введения: 25 мкг — 30 капель/мин; 50 мкг — 60 капель/мин; 75 мкг — 90 капель/мин; 100 мкг — 120 капель/мин.

- Расслабление матки перед, во время и после наложения серкляжа. В/в капельно, со скоростью 0,075 мкг/мин. Капельное введение желательно осуществлять при помощи автоматического инфузионного насоса, поскольку объем вводимой жидкости не должен превышать 1,5 л/сут.
- Бронхиальная астма (лечение и профилактика), бронхообструктивный синдром, бронхоспастические реакции различного генеза. При бронхоспазме: внутрь, 0,5–1 мг 3 раза в сутки. Для купирования приступа удушья: в виде дозированного аэрозоля, 0,2–0,4 мг (1–2 вдоха). Максимальная суточная доза — 2 мг (2 вдоха по 0,2 мг 5 раз в сутки), интервал между ингаляциями — 30 мин. Для купирования приступа удушья: в/в, 0,5 мг; при необходимости — до 1,5–2 мг. При астматическом статусе: в/в по 0,5 мг 3–4 раза в течение 24 ч. В/в струйно препарат вводят в течение 2 мин; для в/в капельного введения раствор для инъекций предварительно растворяют в 0,9% растворе натрия хлорида или в 5% растворе глюкозы.
- Атопическая бронхиальная астма — в таблетках по 1 мг, 200 мкг в аэрозоле.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, тиреотоксикоз, фибрилляция и трепетание предсердий, миокардит, кардиомиопатия (в том числе ГОКМП), ИБС, артериальная гипертензия, печеночная и/или почечная недостаточность.
- Закрyтоугольная глаукома, метроррагия, преждевременная отслойка плаценты, инфекционные поражения эндометрия, беременность (I триместр).

Побочные эффекты

- Со стороны сердечно-сосудистой системы:
 - тахикардия — ЧСС плода в большинстве случаев не меняется или изменяется мало;
 - снижение АД (преимущественно диастолического);
 - желудочковая экстрасистолия;
 - кардиалгия, боль в грудной клетке.
- Со стороны ЖКТ:
 - тошнота;
 - рвота;
 - атония кишечника.
- Со стороны дыхательной системы:
 - бронхоспазм (у новорожденных);
 - диспноэ;
 - отек легких.
- Со стороны нервной системы:
 - головная боль;

- тревожность;
- мышечный тремор;
- головокружение.
- Гиперчувствительность: анафилактический шок (у новорожденных).
- Прочие: гипергликемия (вследствие стимуляции липолиза и ухудшения утилизации глюкозы) у больных сахарным диабетом, снижение диуреза (особенно в начальной фазе лечения), отеки, гипокалиемия, гипокальциемия в начале терапии (в дальнейшем содержание Ca^{2+} нормализуется), гипогликемия (у новорожденных), ацидоз (у новорожденных), повышенное потоотделение, повышение активности «печеночных» трансаминаз, заложенность носа.

Передозировка

- Симптомы:
 - тревожность;
 - повышенное потоотделение;
 - выраженная тахикардия;
 - аритмия;
 - головные боли;
 - кардиалгия;
 - снижение АД;
 - одышка.
- Лечение: назначение неселективных β -адреноблокаторов (пропранолол).

Клинически значимые взаимодействия

- Гексопреналин несовместим со средствами, содержащими Ca^{2+} и витамин D, симпатомиметиками, дигидроксистеролом, алкалоидами спорыньи, ингибиторами МАО, трициклическими антидепрессантами.
- β -Адреноблокаторы — ослабление эффекта гексопреналина.
- Гексопреналин — ослабление действия пероральных гипогликемизирующих средств.
- Средства для общей анестезии (галотан) и адреностимуляторы — усиление побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.
- Теофиллин — усиление эффектов гексопреналина.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Применение в I триместре противопоказано.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Состояния, влияющие на лечение

- Гиперчувствительность к гексопреналину.
- Совместный прием средств, содержащих Ca^{2+} и витамин D, симпатомиметиков, дигидроксистерола, алкалоидов спорыньи, ингибиторов МАО, трициклических антидепрессантов, теофиллина, пероральных

сахароснижающих средств, β -адреноблокаторов, средств для общей анестезии (галотана) и адреностимуляторов.

- Беременность: применение в I триместре противопоказано.
- Другие заболевания, особенно тиреотоксикоз, фибрилляция предсердий, миокардит, кардиомиопатия (в том числе ГОКМП), ИБС, артериальная гипертензия, печеночная и/или почечная недостаточность, закрытоугольная глаукома, метроррагия, преждевременная отслойка плаценты, инфекционные поражения эндометрия.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Гинипрал, таб. 0,5 мг №; 0,5 мг №10; 0,5 мг №20; 5 мкг/мл — 2 мл №5; *Nucomed* — Австрия.

Парентеральное введение

- Гинипрал, концентрат для приготовления раствора для в/в введения (с объемной активностью на дату изготовления) 5 мкг/мл — 2 мл №25; 5 мкг/мл — 2 мл №561; 25 мкг — 5 мл №5; *Nucomed* — Австрия;
- гинипрал, концентрат для приготовления раствора для инфузий 25 мкг — 5 мл №25; 25 мкг — 5 мл №301; 5 мкг/мл — 2 мл №5; *Nucomed* — Австрия;
- гинипрал, раствор для в/в введения 5 мкг/мл — 2 мл №10; 5 мкг/мл — 2 мл №25; *Nucomed* — Австрия.

6.7.1. β -Адреномиметики

Сальбутамол (*Salbutamol*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Средства, влияющие на адренергические синапсы, для ингаляционного применения/селективные β_2 -адреномиметики;
- средства, влияющие на адренергические синапсы, для системного применения/селективные β_2 -адреномиметики.

Терапевтический класс АТХ

Средства для лечения обструктивных заболеваний легких.

Механизм действия

Избирательно возбуждает β_2 -адренорецепторы, вследствие чего активируется аденилатциклаза и увеличивается внутриклеточная концентрация цАМФ. В результате снижается концентрация кальция внутри гладкомышечных клеток и расслабляется мускулатура внутренних органов.

Фармакологические эффекты

- Токолитический;
- бронхолитический.

Фармакокинетика

Большая часть дозы (80–90%), вводимой внутрь, проглатывается и абсорбируется из ЖКТ, но концентрация в сыворотке крови очень низка или не достигает предела обнаружения. F для лекарственных форм немедленного высвобождения — 100%, для лекарственных форм замедленного высвобождения — 80%; биодоступность не зависит от приема пищи. V_D — 2 л/кг. $T_{1/2}$ — 3,8–6 ч. Связь с белками плазмы — 10%. Биотрансформация в кишечной стенке и в печени в неактивный сульфат. Элиминация почками 69–90% (60% в виде метаболитов), с фекалиями 4%.

Показания к применению

Бронхиальная астма, ХОБЛ (симптоматическое лечение в период ремиссии), хронический бронхит, эмфизема легких, бронхоспастический синдром.

Дозирование

- Ингаляционно в виде аэрозоля по 100–200 мкг 3–4 раза в сутки.
- Ингаляционно в виде порошка по 200–400 мкг 3–4 раза в сутки (средняя суточная доза 0,8–1 мг, при необходимости дозу можно увеличить до 1,2–1,6 мг).
- Ингаляционно через небулайзер по 2,5 мг (при необходимости дозу можно увеличить до 5,0 мг) в течение 5–15 мин 3–4 раза в сутки, при астматическом статусе дозы составляют до 40 мг/сут.
- Внутрь по 2–4 мг 3–4 раза в сутки с повышением дозы по мере необходимости и переносимости до максимальной (по 8 мг 4 раза в сутки).
- При ночных симптомах принимают таблетки пролонгированного действия по 4–8 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза — 32 мг/сут (по 16 мг каждые 12 ч).

Противопоказания

- Гиперчувствительность, детский возраст.
- Прием внутрь и внутривенное введение (дополнительно) — беременность (при применении в качестве бронхолитика), кормление грудью, инфекции родовых путей, внутриутробная гибель плода, пороки развития плода, кровотечение при предлежании плаценты или преждевременной отслойке плаценты, угрожающий выкидыш (в I–II триместре беременности).
- *С осторожностью!* Тахикардия, тяжелая ХСН, артериальная гипертензия, тиреотоксикоз, феохромоцитома, беременность, кормление грудью, ИБС (стенокардия, ИМ), миокардит, пороки сердца, сахарный диабет, эпилепсия, судороги.

Побочные эффекты

Тремор (34–42%), тахикардия, сердцебиение, нервозность, двигательное беспокойство, тошнота, головная боль, головокружение, сухость

или раздражение в полости рта или горле, покраснение лица и кожи, сонливость, повышение или снижение АД, рвота, изжога, гипокалиемия (дозозависимая), спазмы или подергивания мышц (46%), затрудненное или болезненное мочеиспускание, нарушения сна, слабость, ощущение дискомфорта или боль в грудной клетке, аритмии, парадоксальный или вызванный реакцией гиперчувствительности бронхоспазм, аллергические реакции, синдром Стивенса–Джонсона.

Передозировка

- Гипергликемия, гипокалиемия, гиперкальциемия, гипофосфатемия, молочнокислый ацидоз, газовый алкалоз, лейкоцитоз, гипотензия, тахикардия, тахиаритмии, тремор, рвота, возбуждение, галлюцинации, паранойя, судорожные припадки. При хронической интоксикации — гипотензия, тахикардия, тахиаритмии, тремор, рвота, возбуждение, судорожные припадки.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA категории C. Может вызывать у беременной и у плода тахикардию и гипергликемию; влияет на сократительную функцию матки (задерживает наступление родов). Описаны случаи артериальной гипотензии, отека легких, паралича сердца и смерти матери.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Состояния, влияющие на лечение

- Беременность (в том числе планируемая): возможно формирование пороков развития плода; увеличивается риск усугубления артериальной гипертензии или гипергликемии при их наличии до приема лекарства.
- Роды: возможно снижение сократительной активности матки и задержка родов.
- Совместный прием β -адреноблокаторов для системного применения и в виде глазных капель, других адреномиметиков, ингибиторов MAO, кокаина, лекарств, повышающих чувствительность миокарда к адреномиметикам, тиреоидных гормонов, трициклических антидепрессантов.
- Различные заболевания, в частности нарушения ритма сердца, ИБС, сахарный диабет, гипертензия, тиреотоксикоз, судороги в анамнезе.
- Аллергия на сальбутамол, другие β_2 -адреномиметики или любое другое лекарственное средство.
- Прием любых других лекарственных средств, включая лекарства безрецептурного отпуска, травы и биологически активные добавки к пище.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Асталин, сироп 2 мг/5 мл — 100 мл №1; 2 мг №100; *Cipla Ltd* — Индия;
- сальбутамол, таблетки 4 мг №30; 6 мг №30; *Warsaw Pharmaceutical Works Polfa S.A.* — Польша, далее — см. Приложение ☉.

Салметерол + флутиказон (*Salmeterol + Fluticasone*)**Фармакологический/химический класс АТХ**

Адренергетики, ингалянты/адренергетики и другие средства, применяемые при обструктивных заболеваниях легких.

Терапевтический класс АТХ

Средства для лечения обструктивных заболеваний легких.

Механизм действия

См. салметерол, флутиказон.

Фармакологические эффекты

- Комбинированный бронходилатирующий и противовоспалительный;
- см. салметерол, флутиказон.

Фармакокинетика

См. салметерол, флутиказон.

Показания к применению и дозирование

Бронхообструктивные заболевания (пациентам, получающим поддерживающую терапию агонистами β_2 -адренорецепторов длительного действия и ингаляционными глюкокортикоидами; с сохраняющимися симптомами заболевания на фоне терапии ингаляционными глюкокортикоидами; регулярно использующим бронходилататоры, которым показана терапия глюкокортикоидами). Ингаляционно. Начальную дозу определять на основании дозы флутиказона, рекомендуемой для данной степени тяжести. Затем постепенно снижать до минимальной эффективной дозы. По 2 ингаляции (25 мкг салметерола и 50 мкг флутиказона) 2 раза в сутки или 2 ингаляции (25 мкг салметерола и 125 мкг флутиказона) 2 раза в сутки и т.д.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, детский возраст (до 4 лет).
- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью, туберкулез легких, грибковые, вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания, тиреотоксикоз, сахарный диабет, неконтролируемая гипокалиемия, ИГСС, неконтролируемая артериальная гипертензия, аритмия, гипоксия различного генеза, гипотиреоз, остеопороз.
- См. салметерол, флутиказон.

Побочные эффекты

- Увеличение риска при длительной терапии.
- См. салметерол, флутиказон.

Передозировка

- См. салметерол, флутиказон.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

См. салметерол, флутиказон.

Беременность

Рекомендации FDA категории C. Применять, если польза от применения превосходит риск. *С осторожностью!*

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Однако аналоги данных средств проникают в грудное молоко. *С осторожностью!*

Торговые наименования, формы выпуски и производители**Ингаляционное применение**

- Серетидээр, аэрозоль для ингаляций дозированный 25 мкг+0,125 мг/доза №1; 25 мкг+0,25 мг/доза №1; 25 мкг+50 мкг/доза №1; ГлаксоСмитКляйн — Великобритания;
- серетидээр, аэрозоль для ингаляций дозированный 25 мкг+0,25 мг/доза №1; 25 мкг+50 мкг/доза №1; 50 мкг+0,1 мг/доза №1; ГлаксоСмитКляйн — Польша;
- серетид Мультидискпор, аэрозоль для инг. дозир. 50 мкг+0,25 мг/доза №1; 50 мкг+0,5 мг/доза №1; ГлаксоСмитКляйн — Великобритания.

Фенотерол (Fenoterol)**Фармакологический/химический класс АТХ**

- Прочие средства, применяемые в гинекологии/симпатомиметики, применяемые для подавления родовой деятельности;
- средства, влияющие на адренергические синапсы, для ингаляционного применения/селективные β_2 -адреномиметики;
- средства, влияющие на адренергические синапсы, для ингаляционного применения/средства, влияющие на адренергические синапсы, прочие средства для лечения обструктивных заболеваний легких;
- средства, влияющие на адренергические синапсы, для системного применения/селективные β_2 -адреномиметики.

Терапевтический класс АТХ

- Прочие средства, применяемые в гинекологии;
- средства для лечения обструктивных заболеваний легких.

Механизм действия

Избирательно возбуждает β_2 -адренорецепторы, вследствие чего активируется аденилатциклаза и увеличивается внутриклеточная концентра-

ция цАМФ. В результате снижается концентрация кальция внутри гладкомышечных клеток и расслабляется мускулатура внутренних органов.

Фармакологические эффекты

- Токолитический;
- бронхолитический.

Фармакокинетика

Быстро всасывается после приема внутрь. F — 60%. Связь с белками плазмы — 40–55%. Биотрансформация в печени до фармакологически неактивных сульфатов. Элиминация преимущественно почками в виде метаболитов и с фекалиями.

Показания к применению

- Угроза преждевременных родов, самопроизвольный выкидыш (с 20-й по 37-ю нед беременности, после операций наложения кисетного шва при недостаточности шейки матки).
- Бронхообструктивный синдром: бронхиальная астма, ХОБЛ, бронхоспазм при физической нагрузке, бронхоэктатическая болезнь, туберкулез; в качестве бронхорасширяющего средства перед ингаляцией других лекарственных средств (антибиотиков, муколитических средств, глюкокортикоидов).

Дозирование

- При угрозе преждевременных родов, самопроизвольного выкидыша (с 20-й по 37-ю нед беременности, после операций наложения кисетного шва при недостаточности шейки матки):
 - внутривенно капельно 0,5–3 мкг/мин в течение 2–3 мин (со скоростью 10 мкг/мин) до достижения угнетения сократительной деятельности матки. Раствор готовят *ex tempore* (разводя необходимое количество фенотерола 5% раствором глюкозы, ксилита, 0,9% раствором натрия хлорида, раствором Рингера);
 - внутрь по 5 мг каждые 4–8 ч (3–6 раз в сутки); дозы подбирают индивидуально с учетом эффективности и переносимости, начиная с низких. Если лечение начато с внутривенного введения — по 5 мг каждые 3–6 ч, первая таблетка за 15–30 мин до окончания инфузионной терапии; максимальная суточная доза 40 мг.
- При бронхообструктивном синдроме: ингаляционно по 200 мкг 3 раза в сутки. После одной ингаляции при необходимости возможно повторение через 5 мин; следующая ингаляция не ранее чем через 3 ч. Ингаляции через небулайзер по 0,5–1,25 мг (в тяжелых случаях до 2 мг) в течение 10–15 мин 3–4 раза в сутки. При ХОБЛ (стадия обострения) наблюдают некоторое улучшение значений ОФВ₁, пиковая скорость выдоха при применении фенотерола в дозе 150–250 мл.

Противопоказания

Для ингаляций и внутривенного введения:

- гиперчувствительность;

- *с осторожностью!* кровянистые выделения при предлежании плаценты, преждевременная отслойка нормально или низко расположенной плаценты, аритмии плода, аномалии развития плода, митральные пороки сердца (недостаточность и/или стеноз), миокардит, тиреотоксикоз, декомпенсированный сахарный диабет, гипокалиемия.

Для приема внутрь:

- кровотечение при предлежании плаценты, преждевременная отслойка плаценты, внутрииматочная инфекция;
- заболеваний сердечно-сосудистой системы (тахикардия, миокардит, митральный порок, ГОКМП, синдром WPW, синдром сдавления нижней полой вены), тиреотоксикоз, гипокалиемия;
- *с осторожностью!* Плацентарная недостаточность, тяжелая преэклампсия, артериальная гипер- или гипотензия, недостаточно контролируемый сахарный диабет, атония кишечника, гипопропротеинемия.

Побочные эффекты

Тахикардия, сердцебиение, головная боль, нервозность, тремор (13,2%), головокружение, бессонница, потливость, тошнота и/или рвота, сухость или раздражение в полости рта (19,1%) или горла, кашель, связанный с раздражением бронхов, аритмии, дискомфорт или боль в грудной клетке, гипокалиемия, спазмы или подергивания мышц, нарушения сна, беспокойство, сонливость, затруднения или болезненность при мочеиспускании, парадоксальный или вызванный реакцией гиперчувствительности бронхоспазм, аллергические реакции.

Передозировка

- Гипергликемия, гипокалиемия, гиперкальциемия, гипофосфатемия, молочнокислый ацидоз, газовый алкалоз, лейкоцитоз, гипотензия, тахикардия, тахикардии, тремор, рвота, возбуждение, галлюцинации, паранойя, судорожные припадки. При хронической интоксикации — гипотензия, тахикардия, тахикардии, тремор, рвота, возбуждение, судорожные припадки.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ②

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Может вызывать у беременной тахикардию, гипергликемию, гипотензию, у плода — тахикардию и гипогликемию. Влияет на сократительную функцию матки, при ингаляционном применении подобный эффект маловероятен.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Состояния, влияющие на лечение

- Беременность (в том числе планируемая): возможно формирование пороков развития плода; увеличивается риск усугубления артериаль-

ной гипертензии или гипергликемии при их наличии до приема лекарства.

- Роды: возможно снижение сократительной активности матки и задержка родов.
- Совместный прием β -адреноблокаторов для системного применения и в виде глазных капель, других адреномиметиков, ингибиторов MAO, кокаина, лекарств, повышающих чувствительность миокарда к адреномиметикам, тиреоидных гормонов, трициклических антидепрессантов.
- Аллергия на фенотерол, другие β_2 -адреномиметики или любое другое лекарственное средство.
- Прием любых других лекарственных средств, включая лекарства безрецептурного отпуска, травы и биологически активные добавки к пище.

Торговые наименования, формы выпуски и производители

Для приема внутрь

- Партусистен, таблетки 5 мг №50; 50 мкг/мл — 10 мл №5; *Boehringer Ingelheim* — Греция.

Ингаляционное применение

- Беротек, раствор для ингаляций 1 мг/мл — 100 мл №1; 1 мг/мл — 20 мл №1; 1 мг/мл — 40 мл №1; 0,1 мг/доза №1; Институт де Ангели С.р.Л. — Италия.

Формотерол (*Formoterol*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Средства, влияющие на адренергические синапсы, для ингаляционного применения/селективные β_2 -адреномиметики;
- средства, влияющие на адренергические синапсы, для ингаляционного применения/средства, влияющие на адренергические синапсы, прочие средства для лечения обструктивных заболеваний легких.

Терапевтический класс АТХ

Средства для лечения обструктивных заболеваний легких.

Механизм действия

Избирательно возбуждает β_2 -адренорецепторы, вследствие чего активируется аденилатциклаза и увеличивается внутриклеточная концентрация цАМФ. В результате снижается концентрация кальция внутри гладкомышечных клеток и расслабляется мускулатура внутренних органов.

Фармакологический эффект

Бронхолитический

Фармакокинетика

Биодоступность (при ингаляции) — 21–37%, биодоступность (общая) — 46%. Связь с белками плазмы 61–64%. $T_{1/2}$ — 10 ч. Биотрансфор-

мация в печени. Элиминация преимущественно почками (в виде метаболитов и 7–12% в неизменном виде) и с фекалиями.

Показания к применению

- Лечение и профилактика бронхообструктивного синдрома: бронхиальная астма, ХОБЛ;
- не предназначен для купирования приступов.

Дозирование

- Профилактика бронхоспазма при физической нагрузке или воздействии аллергена — ингаляции по 12–24 мкг за 15 мин до предполагаемой нагрузки;
- профилактика приступов бронхиальной астмы — ингаляции порошка по 12 мкг каждые 12 ч, возможно увеличение дозы до 24 мкг каждые 12 ч;
- турбухалер — ингаляции по 4,5–9 мкг 1–2 раза в сутки; максимальная разовая доза 18 мкг, максимальная суточная доза 36 мкг;
- применять не более двух раз в сутки с интервалом не менее 12 ч. Пациенты, получающие формотерол постоянно 2 раза в день, не должны использовать дополнительные дозы для предотвращения бронхоспазма, связанного с физической нагрузкой.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, детский возраст (до 5 лет).
- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью, сахарный диабет, ИБС, нарушения сердечного ритма, атриовентрикулярная блокада III степени, тиреотоксикоз.

Побочные эффекты

Инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции, головная боль, фарингит, синусит, тонзиллит, бронхит, дискомфорт или боль в грудной клетке, диспноэ, дисфония, лихорадка, боль в спине, возбуждение, тревога, тремор, судороги, головокружение, бессонница, сухость в полости рта, увеличение образования слизи в глотке, кожная сыпь, зуд, крапивница, тахикардия, сердцебиение, бронхоспазм, гипокалиемия.

Передозировка

- Тахикардия, ангиальные боли, аритмии, остановка сердца, гипертензия или гипотензия, головокружение, бессонница, головная боль, тремор, нервозность, слабость, повышенная утомляемость, спазмы мышц, судороги, гипергликемия, гипокалиемия, метаболический ацидоз, тошнота, сухость в полости рта.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- β_2 -Адреноблокаторы, включая средства, применяемые в офтальмологии — взаимное ослабление терапевтических эффектов.

- Алкоголь, леводопа, левотироксин натрия, окситоцин — повышают чувствительность миокарда к действию формотерола.
- Глюкокортикоиды, диуретики, метилксантины, сердечные гликозиды — потенцируют гипокалиемический эффект формотерола и увеличивают риск нарушений ритма.
- Дизопирамид, ингибиторы MAO (включая фуразолидон и прокарбазин) и трициклические антидепрессанты, прокаионамид, фенотиазины, хинидин — удлинение $Q-T$ -интервала и повышение риска развития желудочковых аритмий, а также повышение вероятности гипертензии при одновременном применении с ингибиторами MAO.

Беременность

Рекомендации FDA категории C. При системном применении β_2 -адреномиметики снижают сократительную активность матки, при ингаляционном применении этот эффект маловероятен.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Состояния, влияющие на лечение

- Беременность (в том числе планируемая) или кормление грудью.
- См. также салметерол, флутиказон.
- Аллергия на салметерол, флутиказон.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Ингаляционное применение

- Атмос, аэрозоль для ингаляций дозированный 12 мкг/доза №1; 4,5 мкг/доза №1; *Chiesi Farmaceutici S.p.A.* — Италия;
- оксис Турбухалер, порошок для ингаляций дозированный 9 мкг/доза №1; 12 мкг №30; *AstraZeneca UK Ltd* — Швеция;
- формотерол Изихейлер, порошок для ингаляций дозированный 12 мкг/доза — 1,7 г №1; *Orion Corporation* — Финляндия.

6.7.2. Глюкокортикоиды

Беклометазон (*Beclomethasone*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Глюкокортикоиды в чистом виде/сильные глюкокортикоиды (III группа);
- деконгестанты и другие назальные средства для местного применения/глюкокортикоиды;
- другие средства для лечения обструктивной болезни легких/ингаляционные глюкокортикоиды.

Терапевтический класс АТХ

- Дерматологические средства, глюкокортикоиды;

- средства для назального применения;
- средства для лечения обструктивной болезни легких.

Механизм действия

Взаимодействие с внутриклеточными глюкокортикоидными рецепторами — образование димеров комплекса глюкокортикоид-глюкокортикоидный рецептор (освобождение рецептора от связей с белками теплового шока 70 и 90 и иммунофилина). Проникновение активированного рецептора в ядро, связывание с глюкокортикоид-чувствительными регуляторными элементами ДНК — специфическое влияние на экспрессию генов (активация и подавление). Взаимодействие с другими белковыми факторами транскрипции, в том числе NF- κ B и AP-1, регулирующими экспрессию многих белков иммунной системы, что приводит к подавлению экспрессии генов, кодирующих некоторые цитокины, коллагеназу и стромелизины.

Фармакологические эффекты

См. преднизолон.

Фармакокинетика

Абсорбируется 10–25% из легких, остальная часть из ЖКТ; основная часть всосавшейся из ЖКТ дозы инактивируется при первом прохождении через печень; связь с белками — 87% (с транскортином и альбумином); биотрансформация в легких до активного метаболита, превосходящего по силе действия исходное вещество, в печени превращается в неактивные метаболиты. $T_{1/2}$ — 15 ч (из плазмы крови); элиминация с фекалиями (35–76%) и почками (12–15%).

Показания к применению и дозирование

- Бронхиальная астма (различной степени тяжести) — 150–2000 мкг/сут (не более 400 мкг/сут при астме легкой и средней степени); в качестве базисной терапии при недостаточной эффективности бронхолитиков, кромоглициевой кислоты и кетотифена, а также с целью снижения дозы системных глюкокортикоидов. Ингаляции при астме легкой степени — 200–600 мкг/сут в 2 приема, при средней степени тяжести — 600–1000 мкг/сут в 2–4 приема, при тяжелой степени — 1000–2000 мкг/сут в 2–4 приема. Максимальная суточная доза для взрослых — 1000 мкг, в очень тяжелых случаях — 1500–2000 мкг/сут в 3–4 приема. Ингаляции порошка в дисках (бекодиск 200 мкг) — по 200 мкг 2–4 раза в сутки.
- Сезонный и круглогодичный аллергический ринит, рецидивирующий полипоз носа, неинфекционные воспалительные процессы в полости носа. Интраназально по 200 мкг в каждый носовой ход 2 раза в сутки или по 100 мкг (2 дозы: первую направить в верхнюю, а вторую — в нижнюю часть носового хода) в каждый носовой ход 3–4 раза в сутки. Максимальная суточная доза — 1000 мкг.

Противопоказания

- При ингаляционном применении: гиперчувствительность, острый бронхоспазм, астматический статус (в качестве первоочередного средства), бронхит неастматической природы;
- при интраназальном применении: гиперчувствительность, детский возраст (до 6 лет);
- *с осторожностью!* Беременность, кормление грудью, при интраназальном применении: тяжелая печеночная недостаточность, гипотиреоз, системные инфекции (грибковые, бактериальные), туберкулез легких.

Побочные эффекты

При ингаляционном применении:

- сухость или раздражение в полости рта, сухость или раздражение горла, гриппоподобные симптомы, фарингит, ларингит, дисфония (дозозависимый эффект), кашель, головная боль;
- орофарингеальный кандидоз;
- эзофагеальный кандидоз, гастроэнтерит, замедление темпов роста у детей, остеопороз, катаракта, гипертензия, гиперкортицизм, гипергликемия, нарушения менструального цикла, лихорадка, нарушения психики (тревога, агрессивные реакции, депрессии, психозы).

Интраназальное введение:

- слабое и преходящее жжение, сухость или другое раздражение в полости носа и глотки, приступы чихания, головная боль;
- образование струпьев в полости носа, носовое кровотечение, сохраняющиеся ринорея и заложенность носа, слезотечение, боль в горле, охриплость, кашель, вялость, головокружение, тошнота или рвота, боль в желудке, потеря ощущения вкуса или запаха;
- кандидоз полости носа и глотки, атрофический ринит, изъязвление слизистой носа, перфорация носовой перегородки, конъюнктивит, повышение внутриглазного давления, глаукома, катаракта, мышечные боли, одышка, аллергические реакции, шум в ушах.

Другие системные эффекты: см. преднизолон.

Передозировка

Тошнота, рвота, расстройства сна, эйфория, возбуждение, депрессия.

При длительном применении в высоких дозах — остеопороз, задержка жидкости в организме, повышение АД и другие признаки гиперкортицизма, включая синдром Иценко–Кушинга, вторичная надпочечниковая недостаточность.

Лечение

На фоне постепенной отмены препарата поддержание жизненно важных функций, коррекция электролитного баланса, антациды, фенотиазины, препараты Li^+ ; при синдроме Иценко–Кушинга — аминоклутетимид.

Клинически значимые взаимодействия

- При использовании ингаляционных глюкокортикоидов в рекомендуемых дозах вероятность взаимодействия их с другими средствами невысока.
- См. преднизолон.

Беременность

Рекомендации FDA категории С. Средство выбора во время беременности в США (большой опыт использования). Стандартные дозы ингаляционных глюкокортикоидов (ГК), как правило, не вызывают нарушений со стороны плода. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились. Тератогенный эффект не подтвержден. У новорожденных, чьи матери получали ингаляционные ГК во время беременности, необходимо исключить надпочечниковую недостаточность.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. При ингаляционном применении концентрации часто не достигают предела обнаружения в грудном молоке. Решать вопрос об использовании во время кормления грудью на основании сопоставления риска и пользы.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Ингаляционное применение**

- Беклазон, аэрозоль для ингаляций дозированный 0,1 мг/доза; 0,25 мг/доза; 50 мкг/доза, далее — см. Приложение ☉.

Будесонид (*Budesonide*)**Фармакологический/химический класс АТХ**

- Глюкокортикоиды в чистом виде/сильные глюкокортикоиды (III группа);
- деконгестанты и другие назальные средства для местного применения/глюкокортикоиды;
- другие средства для лечения обструктивной болезни легких/ингаляционные глюкокортикоиды.

Терапевтический класс АТХ

- Дерматологические средства/глюкокортикоиды;
- средства для назального применения;
- средства для лечения обструктивной болезни легких.

Механизм действия

Взаимодействие с внутриклеточными глюкокортикоидными рецепторами — образование димеров комплекса глюкокортикоид-глюкокортикоидный рецептор. Проникновение активированного рецептора в ядро, связывание с глюкокортикоид-чувствительными регуляторными элементами ДНК — специфическое влияние на экспрессию генов (активация и подавление). Взаимодействие с другими белковыми факторами

транскрипции, регулирующими экспрессию многих белков иммунной системы, что приводит к подавлению экспрессии генов, кодирующих некоторые цитокины, коллагеназу и стромелизины.

Фармакологические эффекты

- См. преднизолон.
- Начало действия через 2–8 дней. Максимальный эффект через 4–6 нед.

Фармакокинетика

Абсорбируется 10–25% из легких, остальная часть из ЖКТ; основная часть всосавшейся из ЖКТ дозы инактивируется при первом прохождении через печень; связь с белками — 87%. При интраназальном применении абсорбируется 20%, при применении внутрь — 15%. Биотрансформация происходит в печени до неактивных метаболитов. $T_{1/2} \sim 2$ ч; элиминация почками — 67%, с фекалиями — 33%.

Показания к применению и дозирование

- Бронхиальная астма (различной степени тяжести), хроническая обструктивная болезнь легких — 100–1600 мкг/сут. Суспензия для ингаляций — взрослым по 1000–2000 мкг 2 раза в сутки, при необходимости предварительно разбавляют 2–4 мл 0,9% раствора натрия хлорида.
- Сезонный и круглогодичный аллергический ринит, вазомоторный ринит, неинфекционные воспалительные процессы в полости носа — интраназально по 200 мкг в каждый носовой ход 1 раз в сутки утром; общая суточная доза — 400 мкг; максимальная доза — 800 мкг/сут. При достижении эффекта дозу уменьшают, далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- При ингаляционном применении: гиперчувствительность (раствор для ингаляций).
- При интраназальном применении: беременность, кормление грудью, гиперчувствительность, грибковые, бактериальные и вирусные инфекции органов дыхания, туберкулез легких, возраст до 18 лет.
- При приеме внутрь: кормление грудью, гиперчувствительность, инфекционные заболевания кишечника (бактериальная, грибковая, амебная, вирусная инфекции), тяжелая печеночная недостаточность.
- При наружном применении: гиперчувствительность.
- *С осторожностью!* Наружно: гипотиреоз, бактериальные, грибковые, паразитарные и вирусные инфекции (в том числе туберкулез).

Побочные эффекты

При ингаляционном применении:

- сухость или раздражение в полости рта, гриппоподобные симптомы, фарингит, ларингит, дисфония (дозозависимый эффект), кашель, головная боль, далее — см. Приложение ☉.

При интраназальном введении:

- слабое и преходящее жжение, сухость или другое раздражение в полости носа и глотки, приступы чихания, головная боль, далее — см. Приложение ☉.

При приеме внутрь:

- со стороны эндокринной системы — снижение толерантности к глюкозе, «стероидный» сахарный диабет или манифестация латентного сахарного диабета, угнетение функции надпочечников, синдром Иценко–Кушинга, далее — см. Приложение ☉.

Передозировка

- Тошнота, рвота, расстройства сна, эйфория, возбуждение, депрессия. При длительном применении в высоких дозах — остеопороз, задержка жидкости в организме, повышение АД и другие признаки гиперкортицизма, включая синдром Иценко–Кушинга, вторичная надпочечниковая недостаточность.
- Лечение: на фоне постепенной отмены препарата поддержание жизненно важных функций, коррекция электролитного баланса, антациды, фенотиазины, препараты Li^+ ; при синдроме Иценко–Кушинга — аминоглутетимид.

Клинически значимые взаимодействия

См. преднизолон.

Беременность

Рекомендации FDA категории C. Средство выбора во время беременности в США в связи с большим клиническим опытом его использования. Стандартные дозы ингаляционных ГК, как правило, не вызывают нарушений со стороны плода. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились. Тератогенный эффект не подтвержден. У новорожденных, чьи матери получали ингаляционные ГК во время беременности, необходимо исключить надпочечниковую недостаточность.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. При ингаляционном применении концентрации часто не достигают предела обнаружения в грудном молоке. Решать вопрос об использовании во время кормления грудью на основании сопоставления риска и пользы.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Буденофальк, капс. 3 мг; 0,2 мг/доза.

Ингаляционное применение

- Бенакорт, порошок для ингаляций дозированный 0,2 мг/доза — 2 г; 0,2 мг/доза — 1 г; 0,25 мг/мл — 2,2 мл, далее — см. Приложение ☉.

Метилпреднизолон (*Methylprednisolone*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Глюкокортикоиды для системного применения, в чистом виде/глюкокортикоиды;
- глюкокортикоиды в чистом виде/слабые глюкокортикоиды (I группа);
- средства для лечения акне местного применения/комбинации глюкокортикоидов для лечения акне.

Терапевтический класс АТХ

- Глюкокортикоиды для системного применения;
- дерматологические средства/глюкокортикоиды;
- средства для лечения акне.

Механизм действия

Взаимодействие с внутриклеточными глюкокортикоидными рецепторами — образование димеров комплекса глюкокортикоид-глюкокортикоидный рецептор. Проникновение активированного рецептора в ядро, связывание с глюкокортикоид-чувствительными регуляторными элементами ДНК — специфическое влияние на экспрессию генов (активация и подавление). Взаимодействие с другими белковыми факторами транскрипции, регулирующими экспрессию многих белков иммунной системы, что приводит к подавлению экспрессии генов, кодирующих некоторые цитокины, коллагеназу и стромелизины.

Фармакологические эффекты

- См. преднизолон.
- Начало действия через 1–2 ч (при приеме внутрь) до 48 ч (в/м). Длительность действия: от 1,5 сут (внутри) до 5 нед (парентерально).

Фармакокинетика

$F = 82 \pm 13\%$. $V_D = 1,2 \pm 0,2$ л/кг; связь с белками плазмы. Биотрансформация в печени до неактивных метаболитов. $T_{1/2} = 2,3 \pm 0,5$ ч. $Cl = 6,2 \pm 0,9$ мл/мин/кг, снижение при ожирении, увеличение у женщин. Элиминация почками преимущественно в неизменном виде.

Показания к применению

- Системные заболевания соединительной ткани (обострение или поддерживающая терапия): СКВ.
- Аллергические реакции (тяжелого течения): крапивница, отек Квинке, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), лекарственная экзантема, полиноз, аллергический ринит, бронхиальная астма тяжелого течения, сывороточная болезнь, анафилактический шок, анафилактоидные реакции.
- Интерстициальные заболевания легких (острый альвеолит, фиброз легких, саркоидоз II–III стадии), легочный туберкулез, аспирационная пневмония.
- Язвенный колит, болезнь Крона, локальный энтерит, гепатит (хронический гепатит В).

- Аутоиммунные заболевания почек и печени.
- Гипопластическая анемия.
- Шок вследствие надпочечниковой недостаточности.
- Шок (ожоговый, травматический, кардиогенный); надпочечниковая недостаточность (синдром Аддисона, адреногенитальный синдром).

Дозирование

- Внутрь: по утрам, после еды, ежедневно или через день 16–80 мг/сут до 100 мг/сут однократно или в разделенных дозах; поддерживающее лечение по 4–12 мг/сут; максимальная суточная доза — 250 мг.
- Для в/м введения по 4–60 мг/сут, суспензия (депо-форма) по 40–120 мг, в течение 1–4 нед.
- В/в при шоке взрослым и детям по 4–20 мг/кг; дозу можно увеличивать до 30 мг/кг в течение короткого периода. При в/в вливаниях высоких доз длительность вливания должна составлять не менее 10 мин. Интервалы между введениями от 30 мин до 24 ч.
- «Пульс-терапия» при аутоиммунных заболеваниях. Развести в 100–250 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы и вводить в течение 35–45 мин ежедневно по 15–20 мг/кг в сутки или 1000 мг/м². Курс — 3 дня.

Противопоказания

- Гиперчувствительность. Для кратковременного лечения высокими дозами ГК по жизненным показаниям противопоказания отсутствуют.
- Применение при тяжелых инфекционных заболеваниях допустимо только на фоне специфической терапии.
- Паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы (в настоящее время или недавно перенесенные).
- Поствакцинальный период. Иммунодефицитные состояния (в том числе СПИД или ВИЧ-инфицирование).
- Эндокринные заболевания: сахарный диабет, тиреотоксикоз, гипотиреоз, болезнь Иценко–Кушинга.
- Гипоальбуминемия и состояния, предрасполагающие к ее возникновению.
- Общее тяжелое состояние пациента, неэффективность (или кратковременность) действия двух предыдущих введений (с учетом индивидуальных свойств применявшихся ГК).

Побочные эффекты

См. преднизолон.

Передозировка

- Тошнота, рвота, расстройства сна, эйфория, возбуждение, депрессия. При длительном применении в высоких дозах — остеопороз,

задержка жидкости в организме, повышение АД и другие признаки гиперкортицизма, включая синдром Иценко–Кушинга, вторичная надпочечниковая недостаточность.

- Лечение: на фоне постепенной отмены препарата поддержание жизненно важных функций, коррекция электролитного баланса, антациды, фенотиазины, препараты Li⁺; при синдроме Иценко–Кушинга — аминоглутетимид.

Клинически значимые взаимодействия

См. преднизолон.

Беременность

Рекомендации FDA категории C. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились. Тератогенный эффект не подтвержден. Заместительная гормональная терапия не оказывает отрицательного влияния на плод и новорожденного.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Нарушения не зарегистрированы. Назначение физиологических или низких фармакологических доз (эквивалентно ~25 мг кортизона или 5 мг преднизолона) не вызывает нарушений со стороны ребенка. Назначение более высоких доз не рекомендуется вследствие возможных нарушений со стороны ребенка (задержка роста, нарушение выработки собственных ГК).

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Лемод, таблетки 4 мг; 16 мг;
- медрол, таблетки 16 мг; 32 мг; 4 мг;
- метипред, таблетки 16 мг; 4 мг; 40 мг/мл — 1 мл.

Парентеральное введение

- Депо-Медрол, суспензия для инъекций 40 мг/мл — 2 мл; 125 мг;
- метилпреднизолон Софарма, лиофилизат для приготовления раствора для в/в и в/м введения 15,78 мг; 40 мг; 6,31 мг; 250 мг;
- солу-Медрол, лиофилизат для приготовления раствора для в/в и в/м введения 1000; 125 мг; 250 мг; 40 мг; 500 мг.

Флутиказон (*Fluticasone*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Глюкокортикоиды в чистом виде/сильные глюкокортикоиды (III группа);
- деконгестанты и другие назальные средства для местного применения/глюкокортикоиды;
- другие средства для лечения обструктивной болезни легких/ингаляционные глюкокортикоиды.

Терапевтический класс АТХ

- Дерматологические средства/глюкокортикоиды;
- средства для назального применения;
- средства для лечения обструктивной болезни легких.

Механизм действия

Взаимодействие с внутриклеточными глюкокортикоидными рецепторами — образование димеров комплекса глюкокортикоид–глюкокортикоидный рецептор. Проникновение активированного рецептора в ядро, связывание с глюкокортикоид-чувствительными регуляторными элементами ДНК — специфическое влияние на экспрессию генов (активация и подавление). Взаимодействие с другими факторами транскрипции, регулируемыми экспрессией многих белков иммунной системы, что приводит к подавлению экспрессии генов, кодирующих некоторые цитокины, коллагеназу и стромелизины.

Фармакологические эффекты

См. преднизолон.

Фармакокинетика

F ~ 30% (при ингаляции аэрозоля), ~13,5% (при ингаляции порошка). При интраназальном введении концентрация в плазме очень низкая; связь с белками 91%, с транскортином незначительная. Биотрансформация в печени, известен один малоактивный метаболит. $T_{1/2}$ — 7,8 ч после в/в введения; элиминация с фекалиями и почками.

Показания к применению и дозирование

- Бронхиальная астма — ингаляционно: начальная доза при легкой степени — 100–250 мкг 2 раза в сутки, при средней степени — 250–500 мкг 2 раза в сутки, при тяжелой степени — 500–1000 мкг 2 раза в сутки.
- ХОБЛ — ингаляционно по 500 мкг 2 раза в день в течение 3 лет.
- Сезонный и круглогодичный аллергический ринит (профилактика и лечение) — интраназально по 100 мкг в каждый носовой ход 1 раз в сутки (лучше утром), иногда — 2 раза в сутки; максимальная суточная доза — 200 мкг в каждый носовой ход.

Противопоказания

- При ингаляционном применении: гиперчувствительность, острый бронхоспазм, астматический статус (в качестве первоочередного средства), бронхит неастматической природы; далее — см. Приложение ☉.

Побочные эффекты

Ингаляционное введение:

- кандидоз полости рта и горла, заложенность носа, ринит, фарингит, раздражение горла, далее — см. Приложение ☉.

Интраназальное введение:

- сухость, жжение или другие признаки раздражения слизистой полости носа, носовое кровотечение, далее — см. Приложение ☉.

Наружное применение:

- фурункулез, пустулез, пиодермия, далее — см. Приложение 6.

Передозировка

Тошнота, рвота, расстройства сна, эйфория, возбуждение, депрессия. При длительном применении в высоких дозах — остеопороз, задержка жидкости в организме, повышение АД и другие признаки гиперкортицизма, включая синдром Иценко–Кушинга, вторичная надпочечниковая недостаточность.

Лечение

На фоне постепенной отмены препарата поддержание жизненно важных функций, коррекция электролитного баланса, антациды, фенотиазины; при синдроме Иценко–Кушинга — аминоглутетимид®.

Клинически значимые взаимодействия

См. преднизолон.

Беременность

Рекомендации FDA категории С. Стандартные дозы ингаляционных ГК, как правило, не вызывают нарушений со стороны плода. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились. Тератогенный эффект не подтвержден. У новорожденных, чьи матери получали ингаляционные ГК во время беременности, необходимо исключить надпочечниковую недостаточность.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. При ингаляционном применении концентрации часто не достигают предела обнаружения в грудном молоке. Решать вопрос об использовании во время кормления грудью на основании сопоставления риска и пользы.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Местное и наружное применение

- Кутивейт, крем для наружного применения 0,05% — 15 г; 0,005% — 15 г.

Ингаляционное применение

- Фликсотид, аэрозоль для ингаляций дозированный: 0,125 мг/доза; 0,25 мг/доза; 50 мкг/доза.

6.7.3. м-Холинолитики

Ипратропия бромид + фенотерол (*Ipratropium bromide + Fenoterol*)

Физико-химические свойства

См. ипратропия бромид, фенотерол.

Фармакологический/химический класс АТХ

Адреномиметики, ингалянты/адреномиметики и прочие средства, применяемые для лечения обструктивных заболеваний легких.

Терапевтический класс АТХ

Средства, применяемые для лечения обструктивных заболеваний легких.

Состав

Ипратропия бромид — 0,25 и 0,02 мг; фенотерол — 0,5 и 0,05 мг в 1 мл раствора и 1 дозе соответственно.

Механизм действия

Конкурентная блокада m_3 -холинорецепторов (ипратропия бромид) и прямая стимуляция β_2 -адренорецепторов бронхов (фенотерол).

Фармакологический эффект

Бронхолитический.

Фармакокинетика

См. ипратропия бромид и фенотерол.

Показания к применению и дозирование

ХОБЛ, бронхиальная астма (лечение и профилактика острых приступов удушья), подготовка дыхательных путей для аэрозольного введения препаратов (антибиотиков, муколитических средств, глюкокортикоидов и других).

Дозирование

- Ингаляции аэрозоля — по 1–2 дозы 3 раза в сутки; при угрозе развития дыхательной недостаточности — 2 дозы аэрозоля с повторением при необходимости через 5 мин, последующие ингаляции не ранее, чем через 2 ч;
- раствор для ингаляций: купирование приступов — 20–80 капель (1–4 мл), длительная прерывистая терапия — по 20–40 капель (1–2 мл) до 4 раз в сутки, интервал между ингаляциями не менее 4 ч. При умеренном бронхоспазме или необходимости проведения вспомогательной (искусственной) вентиляции легких — 10 капель (0,5 мл);
- начало действия через 15 мин, максимальный эффект через 1–2 ч, длительность — до 6 ч.

Противопоказания

- Беременность (I триместр).
- Гиперчувствительность (в том числе к атропину и его соединениям), тахикардия, ГКМП.
- Коронарная недостаточность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, тиреотоксикоз.

Побочные эффекты

- Ангионевротический отек, парадоксальный бронхоспазм, кожная сыпь, сухость во рту, изменение вкуса, тошнота, головокружение, нервозность, тремор пальцев, тахикардия, тахикардия, кашель.
- При попадании в глаза — мидриаз, паралич аккомодации, гиперемия конъюнктивы, повышение внутриглазного давления (боль в глазном

яблоке, нечеткое зрение, ощущение появления ореола или цветных пятен перед глазами).

Передозировка

- Тремор пальцев, сердцебиение, тахикардия, чувство тяжести за грудной, экстрасистолия, усиление бронхообструкции.
- Лечение симптоматическое, возможно применение селективных β_2 -адреноблокаторов.

Клинически значимые взаимодействия

См. ипратропия бромид и фенотерол.

Беременность

Рекомендации FDA категории В.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Применение возможно, если ожидаемый эффект терапии у матери превышает потенциальный риск для ребенка.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Ингаляционное применение

- Беродуал, раствор для ингаляций 0,25мг+0,5мг/мл — 20 мл; 20 мкг+50 мкг/доза — 10 мл.

Ипратропия бромид (*Ipratropium bromide*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Прочие средства, применяемые при обструктивных заболеваниях легких, аэрозоли/антихолинергические препараты;
- деконгестанты, другие препараты для местного применения/другие препараты для интраназального применения.

Терапевтический класс АТХ

- Средства, применяемые при обструктивных заболеваниях легких;
- средства для интраназального применения.

Механизм действия

Конкурентная блокада m_3 -холинергических рецепторов

Фармакологические эффекты

Бронхолитический. Начало действия — через 5–15 мин, максимальный эффект — через 90 мин (диапазон — 1–2 ч), длительность действия — 3–4 ч, у некоторых больных — до 6–8 ч.

Фармакокинетика

При ингаляционном пути введения системное всасывание минимально. До 90% ингалируемой дозы проглатывается и выводится в неизменном виде с фекалиями. Биотрансформация в печени до неактивных или малоактивных метаболитов. Элиминация всосавшейся части преимущественно почками, небольшая часть с фекалиями.

Показания к применению

- Хроническая обструктивная болезнь легких.
- Бронхиальная астма (легкой или средней степени тяжести), особенно с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.
- Бронхоспазм на фоне простудных заболеваний.
- Для подготовки дыхательных путей перед введением в аэрозолях антибиотиков, муколитических средств, кортикостероидов, хромоглициевой кислоты.

Дозирование

- Ингаляции аэрозоля: по 0,4–0,6 мг (2–3 дозы) 3–4 раза в сутки, не более 12 ингаляций в сутки;
- раствор для ингаляций: по 250–500 мкг 3–4 раза в сутки.

Противопоказания

- Беременность (I триместр), гиперчувствительность.

Побочные эффекты

- Кашель, сухость в полости рта или глотки, неприятные вкусовые ощущения.
- Бронхоспазм, аллергические реакции, паралитическая непроходимость кишечника, запоры, острая боль в глазах, усиление заложенности носа или ринореи, сухость, жжение, зуд в полости носа, носовое кровотечение.
- Нечеткость или другие изменения зрения, парез аккомодации, жжение в глазах, конъюнктивит, обострение закрытоугольной глаукомы, звон в ушах, головокружение, головная боль, нервозность, потливость, дрожание, сердцебиение, брадикардия или тахикардия, экстрасистолия, тошнота, затрудненное или болезненное мочеиспускание, задержка мочи, аллергические реакции.

Передозировка

- Острая передозировка при ингаляциях маловероятна в связи с плохим всасыванием в системный кровоток.
- Для лечения возможно применение ингибиторов холинэстеразы.

Клинически значимые взаимодействия

Антихолинэргические средства или другие средства с антихолинэргической активностью — усиление антихолинэргических эффектов.

Беременность

Рекомендации FDA категории В.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Маловероятно, что при ингаляциях ипратропия бромид достигает значимых концентраций в сыворотке крови. Концентрация в молоке, вероятно, будет неопределимой. Применение возможно, если ожидаемый эффект терапии у матери превышает потенциальный риск для ребенка.

Торговые наименования, формы выпуска**Ингаляционное применение**

- Атровент, раствор для ингаляций 0,25 мг/мл — 20 мл; 20 мкг/доза — 10 мл;
- ипратент, аэрозоль для ингаляций дозированный 40 мкг/доза — 15 г.

Тиотропия бромид (*Tiotropium bromide*)**Фармакологический/химический класс АТХ**

Другие препараты, применяемые при обструктивных заболеваниях легких, аэрозоли/антихолинергические препараты.

Терапевтический класс АТХ

Препараты, применяемые при обструктивных заболеваниях легких.

Механизм действия

Конкурентная блокада M_3 -холинергических рецепторов.

Фармакологические эффекты

Бронхолитический: начало действия через 30 мин, длительность действия не менее 24 ч.

Фармакокинетика

При ингаляционном введении биодоступность — 19,5%. Связь с белками плазмы — 72%. $T_{1/2}$ при ингаляционном введении — 5–6 дней. Биотрансформация в печени незначительная. Большая часть ингалируемой дозы проглатывается и выводится в неизменном виде с фекалиями. Элиминация всосавшейся части преимущественно почками.

Показания к применению и дозирование

Хроническая обструктивная болезнь легких, включая хронический бронхит и эмфизему легких (поддерживающая терапия) — ингаляционно 18 мкг/сут (каждые 24 ч).

Противопоказания

- Беременность (I триместр), гиперчувствительность, возраст до 18 лет.
- *С осторожностью!* Обструкция шейки мочевого пузыря.

Побочные эффекты

- Сухость во рту, запор, кашель и раздражение глотки, парадоксальный бронхоспазм, тахикардия, затрудненное мочеиспускание, ангионевротический отек, нечеткость зрительного восприятия, острое повышение внутриглазного давления.
- Стенокардия, суправентрикулярная тахикардия, фибрилляция предсердий, аллергические реакции, ангионевротический отек.

Передозировка

- Усиление антихолинергических реакций (сухость во рту, парез аккомодации, тахикардия).
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Антихолинергические средства или другие лекарственные средства с антихолинергической активностью — усиление антихолинергических эффектов.

Беременность

Рекомендации FDA категории С. В исследованиях на крысах и кроликах ингаляционное введение тиотропия бромид в дозах, превышающих рекомендуемые для человека суточные дозы в 6–660 раз (из расчета мг на м² поверхности тела), не сопровождалось появлением пороков развития у плода.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Ингаляционное применение

- Спирива, капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг.

6.7.4. Стабилизаторы мембран тучных клеток

Кромоглициевая кислота (*Cromoglicic acid*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Деконгестанты и другие средства для местного применения/противоаллергические средства, исключая глюкокортикоиды;
- средства, используемые при обструктивных заболеваниях дыхательных путей, другие, ингалянты/противоаллергические средства, исключая глюкокортикоиды;

Терапевтический класс АТХ

- Антидиарейные, кишечные противовоспалительные/противомикробные средства;
- дерматологические средства;
- средства, используемые при обструктивных заболеваниях дыхательных путей;

Механизм действия

Подавление парасимпатических и кашлевого рефлексов. Антагонизм с веществом Р, приводящий к ингибированию фактора активации тромбоцитов.

Фармакологические эффекты

- Противоаллергический: профилактика бронхоспазма, связанного с воздействием аллергена или физической нагрузки.
- Противовоспалительный.

Фармакокинетика

Абсорбция: интраназально <7%, конъюнктивально ~0,03%, внутрь ~1%, ингаляционно 10%, при ингаляционном введении большая часть

дозы проглатывается, всасывание из ЖКТ минимальное. Биотрансформация отсутствует. $T_{1/2}$ — 45–100 мин. Элиминация в неизменном виде почками и с фекалиями в равных долях.

Показания к применению и дозирование

- Профилактика при бронхиальной астме, хроническом бронхите с бронхообструктивным синдромом — по 2 мг 4 раза в день в течение 6 нед (у больных с хроническими обратимыми обструктивными заболеваниями легких), далее — см. Приложение ☉.
- Профилактика бронхоспазма, в том числе вызванного аллергенами (40 мг), холодным и/или сухим воздухом (у больных бронхиальной астмой, 10 мг), загрязнением окружающей среды (табачный дым), физической нагрузкой у больных бронхиальной астмой (10 мг), далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

Ингаляционное введение:

- гиперчувствительность, беременность (I триместр);
- *с осторожностью!* Беременность (II и III триместр), кормление грудью, почечная/печеночная недостаточность (уменьшение дозы при необходимости).

Интраназальное введение:

- гиперчувствительность, беременность, кормление грудью;
- *с осторожностью!* Почечная и/или печеночная недостаточность.

Прием внутрь:

- гиперчувствительность, беременность, кормление грудью;
- *с осторожностью!* Почечная/печеночная недостаточность.

Побочные эффекты

- Ингаляционное введение: бронхоспазм, неприятные вкусовые ощущения (>10%), кашель (>10%) или одышка, охриплость (>10%), тошнота, раздражение и/или сухость в горле, сухость в полости рта (1–10%), анафилактические реакции (<1%).
- Интраназальное введение: жжение или раздражение в полости носа, заложенность носа (1–10%), частое чихание (1–10%), аллергические реакции; менее часто: головная боль, кашель, повышенное выделение секрета из полости носа, неприятные вкусовые ощущения, носовое кровотечение, кожная сыпь, анафилактические реакции.
- Прием внутрь: диарея, головная боль, кожная сыпь, боль в животе, раздражительность, мышечные боли, тошнота, нарушения сна, аллергические реакции (ангионевротический отек).

Передозировка

- Бронхоспазм, отек гортани, дизурия.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Не описаны.

Беременность

Рекомендации FDA категории В.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Нарушения у человека не зарегистрированы.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Налкром, капсулы 100 мг №100; 5 мг/доза №1; *ITC Farma S.r.L* — Италия.

Ингаляционное применение

- Интал, капсулы с порошком для ингаляций 20 мг №30; 2% — 5 мл №1; *ITC Farma S.r.L* — Италия.

Интраназальное введение

- Кромоглин, спрей назальный дозированный 3 мг/доза — 15 мл №1; *Ratiopharm GmbH* — Германия.

Недокромил (*Nedocromil*)**Фармакологический/химический класс АТХ**

- Деконгестанты и другие средства для местного применения/противоаллергические средства, исключая глюкокортикоиды;
- средства, используемые при обструктивных заболеваниях дыхательных путей, другие, ингалянты/противоаллергические средства, исключая глюкокортикоиды;

Терапевтический класс АТХ

Средства, используемые при обструктивных заболеваниях дыхательных путей.

Механизм действия

Подавление парасимпатических и кашлевого рефлексов.

Фармакологические эффекты

- Противоаллергический;
- противовоспалительный.

Фармакокинетика

Абсорбция: конъюнктивально <4%, внутрь ~2–3%, ингаляционно — 7–9% (однократно), 17% (многократно), при ингаляционном введении большая часть дозы проглатывается. Связь с белками плазмы — 89%; биотрансформация отсутствует; $T_{1/2}$ — 1,5–3,3 ч. Элиминация в неизменном виде почками — 70% и с фекалиями — 30%.

Показания к применению и дозирование

- Бронхиальная астма: ингаляции по 4 мг 4 раза в сутки, при достижении адекватного контроля над симптомами астмы возможен переход на поддерживающую терапию по 4 мг 2 раза в сутки.
- Предотвращение бронхоспазма, вызываемого рядом стимулов (холодный воздух, ингалируемые антигены), а также физической на-

грузкой у больных бронхиальной астмой — 4 мг за 15–60 мин до нагрузки или контакта с антигеном.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- *С осторожностью!* Беременность (I триместр).

Побочные эффекты

- Часто:
 - для ингаляционного введения: неприятные вкусовые ощущения.
- Менее часто: сухость в полости рта, боль в животе, усиливающийся бронхоспазм (может быть обусловлен повышенной чувствительностью к недоокромилу или фторуглеродным компонентам), бронхиты, инфекции верхних дыхательных путей, кашель, головная боль, тошнота и/или рвота, диарея, повышение активности АЛТ, ринит, раздражение в горле.
- Редко: артрит (боль, тугоподвижность суставов), нейтропения или лейкопения (признаки инфекции — повышение температуры, боль в горле, боли во всем теле или озноб), тремор, ощущение тепла.
- См. также кромоглициевая кислота.

Передозировка

- Маловероятно: бронхоспазм, отек гортани, дизурия.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Не описаны.

Беременность

Рекомендации FDA категории В.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Нарушения у человека не зарегистрированы. Проникает в грудное молоко животных, но не вызывает нарушения у новорожденных и не влияет на лактацию.

Торговые наименования, формы выпуски и производители

Ингаляционное применение

- Тайлед Минт, аэрозоль для ингаляций дозированных 2 мг/доза №1; *Aventis Pharma International* — Великобритания.

6.7.5. Диметилксантины

Теофиллин (*Theophylline*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Другие препараты системного действия для лечения обструктивных заболеваний легких/ксантины.

Терапевтический класс АТХ

Средство для лечения обструктивных заболеваний легких.

Механизм действия

Ингибирует фосфодиэстеразу и повышает содержание цАМФ в клетках, уменьшает внутриклеточную концентрацию ионов кальция и расслабляет гладкие мышцы бронхов и кровеносных сосудов легких. Блокирует рецепторы аденозина (A_1).

Фармакологические эффекты

- Бронхолитический (зависит от концентрации препарата в сыворотке);
- предупреждение приступов бронхиальной астмы;
- умеренный диуретический эффект, далее — см. Приложение ④.

Фармакокинетика

F — 88–100%. Связь с белками плазмы — 40%, далее — см. Приложение ④.

Показания к применению

- Бронхообструктивный синдром различного происхождения: бронхиальная астма (поддерживающая терапия; средство выбора при астме физического напряжения; дополнительное средство при других формах), ХОБЛ (хронический обструктивный бронхит, эмфизема легких).
- Легочная гипертензия, легочное сердце.
- Отечный синдром при заболеваниях почек (в составе комплексной терапии).

Дозирование

Средняя доза для взрослых: по 300 мг 2 раза/сут (10–15 мг/кг/сут с интервалом 12 ч), при необходимости — по 300 мг 3 раза/сут или 500 мг однократно перед сном (при ночных и утренних приступах). Лечение начинают с меньших доз, постепенно увеличивая дозу на 100–200 мг/сут с интервалом в 1–2 дня до получения максимального терапевтического эффекта, при плохой переносимости дозу уменьшают, далее — см. Приложение ④.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью.
- Гиперчувствительность, в том числе к другим производным ксантина — пентоксифиллину, кофеину, теобромину.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения — для лечения пероральными формами теофиллина, особенно таблетками короткого действия; гастрит с повышенной кислотностью, далее — см. Приложение ④.
- Тяжелая артериальная гипертензия или гипотензия, тяжелые тахикардии; эпилепсия.
- Геморрагический инсульт, кровоизлияние в сетчатку глаза.
- *С осторожностью!* Тяжелая коронарная недостаточность (острая фаза инфаркта миокарда, стенокардия), частая желудочковая экстрасистолия, повышенная судорожная готовность, печеночная и/или

почечная недостаточность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, кровотечение из желудочно-кишечного тракта в недавнем анамнезе, неконтролируемый гипотиреоз (возможность кумуляции) или тиреотоксикоз, длительная гипертермия, гастроэзофагеальный рефлюкс, диарея и заболевания прямой кишки (для ректального введения).

Побочные эффекты

- Тремор, повышенная возбудимость, головная боль, бессонница, тахикардия, тошнота и/или рвота, увеличение диуреза.
- Гастроэзофагеальный рефлюкс.
- Возможны гипотензия и остановка сердца после быстрого введения теофиллина через катетер в центральной вене.

Передозировка

- Изменение поведения, тремор, ажитация, спутанность сознания, судороги, длительная или сильная боль в животе, рвота с кровью, диарея, гипотензия, тахикардия, тахикардия, рвота, гипергликемия, гипокалиемия, метаболический ацидоз.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- β -Адреноблокаторы, включая применяемые в офтальмологии, подавляют бронхорасширяющий эффект теофиллина. Галотан повышает риск желудочковых аритмий. Кетамин повышает судорожную готовность.
- Антибиотики-макролиды (klarитромицин, олеандомицин, эритромицин), интерферон альфа-2 рекомбинантный человеческий, мексилетин, пентоксифиллин, пропранолол, тиклопидин, такрин, тиабендазол[®], флувоксамин, циметидин, ципрофлоксацин, эноксацин[®], этанол — снижение клиренса теофиллина. Морацизин[®], рифампицин, фенитоин, курение табака или марихуаны — увеличение клиренса теофиллина. При начале или прекращении одновременного применения указанных лекарственных средств необходим фармакокинетический мониторинг.

Беременность

Рекомендации FDA категории C.

Кормление грудью

В грудное молоко проникает менее 1% той дозы, которую вводят кормящей женщине, но это может повышать возбудимость грудного ребенка.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Неотеопэк, таблетки пролонгированного действия 300 мг №10; 300 мг №50; 300 мг №100; 100 мг №60; РФ;
- теопэк, таблетки пролонгированного действия 100 мг №50; 200 мг №50; 300 мг №40; 300 мг №50; РФ;

- теопэк, таблетки пролонгированного действия 100 мг №50; 100 мг №2500; 200 мг №50; 200 мг №2500; 300 мг №40; 300 мг №50; 300 мг №2000; 100 мг №10; Фармапэк ЗАО — РФ;
- теопэк, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой 100 мг №50; 100 мг №100; 200 мг №10; 200 мг №50; 200 мг №100; РФ.

6.7.6. Прочие средства для лечения заболеваний органов дыхания

Ацетилцистеин (*Acetylcysteine*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Отхаркивающие средства, исключая комбинации с противокашлевыми средствами/муколитики;
- другие офтальмологические средства;
- антидоты.

Терапевтический класс АТХ

- Средства, используемые при кашле и простуде;
- офтальмологические средства;

Механизм действия

Разрыв дисульфидных связей мокроты свободными сульфгидрильными группами ацетилцистеина и уменьшение вязкости секрета.

Восстановление концентрации глутатиона в печени, израсходованного на инактивацию токсических метаболитов парацетамола, прямая инактивация токсических метаболитов парацетамола.

Фармакологические эффекты

- Муколитический.
- Вспомогательное диагностическое средство при бронхоскопии.
- Антидот при передозировке парацетамола (поддержание или восстановление концентрации глутатиона в печени, который инактивирует промежуточные гепатотоксичные метаболиты парацетамола).

Фармакокинетика

F ~10%. V_D — 0,47 л/кг. Связь с белками плазмы — 83%. Биотрансформация в печени, выраженный эффект пресистемной элиминации. $T_{1/2}$ ~ 5,6 ч, при циррозе печени — до 8 ч. Cl — 1,83 мл/мин/кг. Элиминация почками в виде неактивных метаболитов, незначительная часть в неизменном виде с фекалиями.

Показания к применению

- Нарушение отхождения мокроты: бронхит (ХОБЛ), трахеит, бронхолит, пневмония, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, абсцесс легких, эмфизема легких, ларинготрахеит, бронхиальная астма, ателектаз легкого.

- Отит катаральный и гнойный, гайморит, синусит (для облегчения отхождения секрета), далее — см. Приложение ☉.

Дозирование

- Внутрь в дозе 200 мг 2–3 раза в сутки в виде гранулята, таблеток или капсул.
- Внутривенно 300 мг/кг в течение 20 ч 15 мин, вводить следующим образом: первая нагрузочная доза — 150 мг/кг в 200 мл 5% раствора глюкозы в течение 15 мин; вторая инфузия — 50 мг/кг в 500 мл 5% раствора глюкозы в течение 4 ч; третья инфузия — 100 мг/кг в 1000 мл 5% раствора глюкозы в течение следующих 16 ч.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, гиперчувствительность, далее — см. Приложение ☉.

Побочные эффекты — см. Приложение ☉

Передозировка

- Диарея, изжога, тошнота, рвота, боль в желудке.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Взаимодействует с некоторыми материалами, используемыми в устройствах для распыления (железо, медь, резина). Изделия, контактирующие с раствором ацетилцистеина, должны быть из стекла, пластмассы, алюминия, хромированного металла, тантала, серебра установленной пробы или нержавеющей стали.
- Противокашлевые средства и м-холиноблокаторы — ослабление эффекта ацетилцистеина.
- Теофиллин — усиление бронхолитического эффекта.
- Физически и химически совместим в течение 60 мин с раствором для ингаляций кромолина натрия и изопротеренолом.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились. Применение ацетилцистеина у беременных при лечении отравления парацетамолом не приводило к нарушениям со стороны плода.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Нарушения не зарегистрированы.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Ацестин, таблетки 200 мг №10; 200 мг №20; 200 мг №50; 600 мг №10; 600 мг №20; 600 мг №50; 200 мг — 4,7 г №20; *Dexel Ltd* — Израиль, далее — см. Приложение ☉.

Дорназа альфа (*Dornase alfa*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Отхаркивающие средства, исключая комбинации с противокашлевыми средствами/муколитики.

Терапевтический класс АТХ

Средства, используемые при простуде и кашле.

Механизм действия

Катализ реакции гидролиза дезоксирибонуклеиновой кислоты до олигонуклеотидов, высвобождающейся из разрушившихся лейкоцитов, содержащейся в большом количестве в вязком бронхиальном секрете у больных муковисцидозом.

Фармакологические эффекты

- Муколитический.

Фармакокинетика

Системная абсорбция после ингаляции низкая. $T_{1/2}$ из легких после ингаляции — 11 ч.

Показания к применению и дозирование

- Муковисцидоз (при ФЖЕЛ не менее 40% нормы).
- Разжижение и облегчение отхождения мокроты при ХОБЛ, фиброз легочной ткани.

Раствор предназначен для разового ингаляционного применения, вводить с помощью компрессорного воздушного небулайзера (джет-небулайзера) по 2500 ЕД 1 раз в сутки длительно, пациентам старше 21 года — до 2 раз в сутки.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, детский возраст до 5 лет.
- *С осторожностью!* Кормление грудью.

Побочные эффекты

- Гипертермия [кратковременная (на 2–4 ч), через 3–24 ч после введения от субфебрильных до фебрильных цифр]. При быстром внутримышечном введении непродолжительная болезненность в месте инъекции, не нуждающаяся в назначении лекарственных средств.
- При ингаляционном введении: фарингит, охриплость голоса, боль в груди, ларингит, конъюнктивит, сыпь, крапивница.

Передозировка

- Усиление побочных эффектов.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Совместим с антибиотиками, бронхолитиками, пищеварительными ферментами, витаминами, ингаляционными и системными глюкокортикоидами и анальгетиками.
- Другие растворы при подготовке к ингаляционному введению — фармацевтическая несовместимость. Не смешивать.

Беременность

Рекомендации FDA категории В.

Кормление грудьюНет сведений о проникновении в грудное молоко. *С осторожностью!***Торговые наименования, формы выпуска и производители**

Не представлены.

6.8. СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОФИЛИЙ

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
Транексамовая кислота	1	Да	Да	В	Нет данных
Варфарин	2	Нет	Да	Нет данных	Нет данных
Далтепарин натрия	3	Да	Нет	В	Нет данных
Клопидогрел	4	Да	Да	В	Нет данных
Тирофибан [®]	5	Нет	Нет	В	Нет данных
Фениндион	6	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Энаксапарин натрия	7	Да	Нет	В	Нет данных
Этил бискумацетат	8	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Алтеплаза	9	В III триместре	Да	С	Нет данных
Ацетилсалициловая кислота	10	Во II, III триместре	Нет	D	Нет данных
Гепарин натрия	11	Да	Да	С	Нет данных
Дипиридамол	12	Да	Да	В	С
Надропарин кальция	13	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Стрептокиназа	14	В III триместре	Да	С	Нет данных
Урокиназа	15	В III триместре	Да	В	Нет данных

Транексамовая кислота (*Tranexamic acid*)

См. главу 2. Лекарственные средства для инфузионного лечения критических состояний в акушерстве и гинекологии.

Варфарин (*Warfarin*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Антитромботические средства/антагонисты витамина К.

Терапевтический класс АТХ

Антитромботические средства.

Механизм действия

Угнетает синтез II, VII, IX факторов свертывания, ингибирует витамин К-зависимое γ -карбоксилирование белков-предшественников в печени.

Фармакологические эффекты

- Антикоагулянтный.

После однократного приема — пиковое удлинение ПВ через 36–48 ч, продолжительность — 2–5 сут. Начало удлинения ПВ — в течение 24 ч.

Фармакокинетика

F — 93,8%. Связь с белками плазмы — 99%, аффинитет S-изомера ниже, чем R-изомера, далее — см. Приложение ☉.

Показания к применению и дозирование

- Лечение и профилактика тромбоза и эмболии сосудов.
- Острый венозный тромбоз и эмболия легочной артерии (МНО 2,8–4,0). При проведении поддерживающей терапии МНО 2,8–3.
- Рецидивирующий венозный тромбоз или повторная эмболия легочной артерии.
- Послеоперационный тромбоз.
- Перед предстоящим хирургическим вмешательством (при высоком риске тромбоемболических осложнений) начинать прием следует за 2–3 сут до операции.

Противопоказания

- Беременность, гиперчувствительность, острое кровотечение, тяжелые заболевания печени или почек, тяжелая АГ, острый ДВС-синдром, дефицит белков С и S, геморрагический васкулит, тромбоцитопения, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, кровоизлияние в головной мозг, алкоголизм, почечная недостаточность.

Побочные эффекты

Малые кровотечения: гематурия, носовые кровотечения, кровотечения из десен, петехии, гематомы, более сильные кровотечения при порезах, маточные кровотечения, далее — см. Приложение ☉.

Передозировка

- Кровоточивость, кровотечения.
- Лечение — см. Приложение ☉.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA категории X. Если во время беременности требуется антикоагулянтная терапия, предпочтение следует отдавать гепарину*, так как он не проникает через плаценту. Если все же пациентка получала антикоагулянты для приема внутрь, их необходимо отменить на 37-й нед беременности для предотвращения геморрагических осложнений в родах, возобновить прием можно через 5–7 сут после родов.

Кормление грудью

Совместим с кормлением грудью.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Варфарекс, таб. 1 мг — №30; 1 мг — №100; 3 мг — №30; 3 мг — №100; 5 мг — №30; 5 мг — №100; Гриндекс Акционерное Общество — Латвия;
- варфарин Никомед, таб. 2,5 мг — №50; 2,5 мг — №100; Никомед Дания АпС — Дания;
- мареван, таб. 3 мг — №1; 3 мг — №30; 3 мг — №100; Орион Корпорейшн Орион Фарма — Финляндия.

Далтепарин натрия (*Dalteparin sodium*)**Фармакологический/химический класс АТХ**

Антитромботические средства/группа гепарина.

Терапевтический класс АТХ

Антитромботические средства.

Механизм действия

Связывается с антитромбином III, преимущественно блокирует фактор Ха.

Фармакологические эффекты

- Антикоагулянтный;
- антитромботический.

Развиваются быстро и длятся 4–6 ч.

Фармакокинетика

После подкожной инъекции F — 90%. Связывание с белками плазмы <10%. Подвергается метаболизму в ретикулоэндотелиальной системе печени и почек под действием гепариназы с образованием урогепарина. T_{1/2} после внутривенной инъекции — 2 ч, после подкожной — 3–4 ч. Элиминация почками.

Показания к применению и дозирование

- **Острый тромбоз глубоких вен, ТЭЛА.** Внутривенно капельно (в 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы*), или подкожно

но — в дозе 200 МЕ/кг однократно или 100 МЕ/кг каждые 12 ч (при повышенном риске развития кровотечения); при необходимости дозу увеличивают до 120 МЕ/кг каждые 12 ч. Уровень активности подавления фактора Ха в плазме при подкожном введении — выше 0,3 МЕ/мл до инъекции и менее 1,5 МЕ/мл через 3–4 ч после инъекции. При внутривенной инфузии — 0,5–1 МЕ/мл. Продолжительность лечения — 5 сут.

- Для профилактики тромбоэмболических осложнений при хирургических операциях. 2500 МЕ (шприц-тюбик) подкожно за 1–2 ч до операции; затем ежедневно утром 5–7 сут.
- При наличии других факторов риска тромбоэмболии. 2500 МЕ подкожно за 1–2 ч до операции; через 12 ч после операции в той же дозе; затем ежедневно утром 5000 МЕ в течение 5–7 сут. Активность подавления фактора Ха — 0,2–0,4 МЕ/мл, далее — см. Приложение 9.

Противопоказания

- Гиперчувствительность; гипокоагуляция (различного генеза), гемофилия; эрозивно-язвенные поражения пищеварительного тракта (в фазе обострения) с тенденцией к кровотечениям; туберкулез легких, цирроз печени, мочекаменная болезнь, почечная и печеночная недостаточность, септический эндокардит; травмы ЦНС, органов зрения, хирургические вмешательства на этих органах, спинальная и эпидуральная пункции.
- *С осторожностью!* Тромбоцитопения, тромбоцитопатия.

Побочные эффекты

- Боль в области инъекции — до 12%. Кровотечение (при применении высоких доз 2,7%–4,6%). Гематома в области инъекции (0,2%–7,1%), эпидуральные и спинальные гематомы, гематомы в области раны (0,1–3,4%), эпидуральная/спинальная гематома. Аллергические реакции, анафилактические реакции, некрозы кожи, тромбоцитопения. Остеопороз, спонтанные переломы; повышение активности печеночных трансаминаз.

Передозировка

- Кровотечения.
- Лечение: протамина сульфат (1 мг протамина сульфата ингибирует 100 МЕ далтепарина).

Клинически значимые взаимодействия

НПВС, ацетилсалициловая кислота, тиклопидин — увеличение риска развития кровотечений.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Не проникает через плаценту; преимущественно далтепарина над гепарином* во время беременности: однократное введение, меньший риск развития тромбоцитопении и остеопороза.

Однако недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать рутинное использование далтепарина вместо гепарина*.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении далтепарина в молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Фрагмин, р-р для в/в и п/к введ. 2,5 тыс., анти-Ха МЕ — 0,2 мл №10; 25 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,3 мл №10; 25 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,4 мл №5; 25 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,5 мл №5; 25 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,6 мл №5; 25 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,7 мл №5; 5 тыс., анти-Ха МЕ — 0,2 мл №10; Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ — Германия;
- фрагмин, р-р для в/в и п/к введ. 10 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 1 мл №10; Пфайзер МФГ. Бельгия Н.В. — Бельгия.

Клопидогрел (Clopidogrel)

Фармакологический/химический класс АТХ

Антитромботические средства/ингибиторы агрегации тромбоцитов, исключая гепарин.

Терапевтический класс АТХ

Антитромботические средства.

Механизм действия

Необратимо блокирует рецепторы АДФ, мембраны тромбоцитов, предотвращает активацию комплекса GPIIb/IIIa под действием АДФ, ослабляет агрегацию тромбоцитов, которые остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ на протяжении жизненного цикла (7 сут).

Фармакологические эффекты

- Антиагрегантный. Развивается через 2 ч после приема (40% ингибирование) начальной дозы 400 мг. Максимальный эффект (60% подавление агрегации) — на 4–7 сут постоянного приема в дозе 50–100 мг/сут. Продолжительность эффекта — 7–10 сут.

Фармакокинетика

F — 50%. Связь с белками плазмы — 98–94%. Биотрансформация в печени. $T_{1/2}$ — 8 ч. Основной метаболит — неактивное производное карбоксимой кислоты. Элиминация почками — 50%, кишечником — 46%.

Показания к применению и дозирование

- Профилактика ишемических нарушений, далее — см. Приложение 6.

Противопоказания

- Беременность, гиперчувствительность; геморрагический синдром, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, неспецифический язвенный колит, туберкулез, гиперфибринолиз, острое кровотечение (в том числе при пептической язве и внутричерепном кровоизлиянии); неонатальный период.

- **С осторожностью!** Заболевания печени и почек, травмы, предоперационный период.

Побочные эффекты

- Гематологические: пурпура (5,3%), нейтропения, в том числе агранулоцитоз, тромбоцитопения, далее — см. Приложение ☉.

Передозировка

- При приеме внутрь в дозе до 1050 мг побочных эффектов не зафиксировано; после приема 450 мг время кровотечения удлиняется приблизительно на столько же, как и после приема 75 мг. У мышей и крыс летальная однократная доза — 1500–2000 мг/кг, у бабуинов — 3000 мг/кг. Симптоматика острой передозировки у бабуинов: рвота, протрация, затруднение дыхания, желудочно-кишечные кровотечения.
- Лечение: при необходимости быстрого нивелирования фармакологических эффектов может быть полезной трансфузия тромбоцитарной массы.

Клинически значимые взаимодействия

- НПВС — повышение риска кровотечений из пищеварительного тракта.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Адекватные, хорошо контролируемые исследования на человеке не проведены. Рекомендуется соотносить риск и пользу.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко у человека. Рекомендуется соотносить риск и пользу.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Агрегаль, таб. п.п.о. 75 мг — №7000; Оболенское — фармацевтическое предприятие ЗАО — РФ, далее — см. Приложение ☉.

Тирофибан® (Tirofiban)

Фармакологический/химический класс АТХ

Антитромботические средства/ингибиторы агрегации тромбоцитов, исключая гепарин.

Терапевтический класс АТХ

Антитромботические средства.

Механизм действия

Обратимо ингибирует гликопротеин IIb/IIIa, нарушает связывание фибриногена с гликопротеином IIb/IIIa.

Фармакологические эффекты

Антиагрегантный.

Фармакокинетика

Связь с белками плазмы — 65%. $T_{1/2}$ — 2 ч. Элиминация почками — 65%, с фекалиями — 25% (преимущественно в неизменном виде).

Показания к применению и дозирование — см. Приложение 6

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью.
- Гиперчувствительность. Острый перикардит, АГ (систолическое АД >180 мм рт.ст., диастолическое >110 мм рт.ст.), коагулопатии (в том числе гемофилия), недавние (в течение 6 нед) хирургические вмешательства или травмы, геморрагический инсульт, внутрисердечное или внутриглазное кровоизлияние, кровотечения из мочеполовых путей или пищеварительного тракта и другие острые патологические кровотечения (в период 30 сут).

Побочные эффекты

- Гематологические: тромбоцитопения (1,1%).
- Со стороны сердечно-сосудистой системы: кровотечения (небольшие — 10,5–12%, значительные — 1,4–2,2%), расслаивающая аневризма коронарной артерии (5%), брадикардия.
- Со стороны пищеварительного тракта: примесь крови в кале, тошнота.
- Со стороны мочевыделительной системы: примесь крови в моче.
- Со стороны нервной системы: вазовагальный рефлекс (2%), головокружение, головная боль.
- Со стороны репродуктивной системы: у крыс обоего пола в дозах до 5 мг/кг в сутки (в ~5 раз выше дозы, рекомендуемой для человека) не оказывает влияния на фертильность.
- Канцерогенность/мутагенность: исследований канцерогенности тирофибана[®] не проводилось.
- Прочие: периферические отеки, лихорадка, боли в области малого таза (6%), повышенная потливость.

Передозировка

- Острая: кровотечения (десневые, из мест установки сосудистых катетеров). Описаны случаи непреднамеренного болюсного и капельного внутривенного введения доз, превышающих рекомендуемые в 9,8 раза (болюс) и 0,15 мкг/кг в минуту (поддерживающая инфузия), основными проявлениями которой были небольшие кровотечения.
- Лечение: в зависимости от состояния пациента — прекращение или замедление инфузии. Тирофибан[®] удаляется при гемодиализе.

Клинически значимые взаимодействия

- Индандионовые и кумариновые антикоагулянты и другие средства, влияющие на гемостаз, следует комбинировать с осторожностью вследствие повышения риска кровотечений; исследовалось только комбинирование тирофибана[®] с ацетилсалициловой кислотой и гепарином*.

- Прочие ингибиторы агрегации тромбоцитов — комбинирование не рекомендуется.

Беременность

Рекомендаций FDA категории В. Адекватных хорошо контролируемых исследований на человеке не проведено. Рекомендуется соотносить пользу и риск.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении препарата в грудное молоко человека. Необходимо соотносить пользу и риск.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Не представлены.

Фениндион (*Phenindione*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Антитромботические средства/антагонисты витамина К.

Терапевтический класс АТХ

Антитромботические средства.

Механизм действия

Обладает К-авитаминной активностью, тормозит образование протромбина, факторов свертывания крови VII, IX, X.

Фармакологические эффекты

Антикоагулянтный. Развивается через 8–10 ч и достигает максимума через 24–30 ч

Фармакокинетика

F — полная. Биотрансформация в печени с участием цитохромов P450. Элиминация почками в неизмененном виде и в виде метаболитов. Фармакокинетика — см. варфарин.

Показания к применению и дозирование

- Профилактика тромбоэмболии (в том числе после хирургических вмешательств).
- Тромбоз коронарных сосудов.
- Тромбоз и тромбоз флебит глубоких вен нижних конечностей.
- Профилактика тромбоза после операции по поводу протезирования клапанов сердца (постоянный прием).

Внутрь, в первые сутки — в суточной дозе 0,12–0,18 г в 3–4 приема, на вторые сутки — 0,09–0,15 г/сут, затем по 0,03–0,06 г/сут в 1–2 приема, в зависимости от содержания в крови протромбина. Высшая разовая доза для взрослых — 0,05 г, суточная — 0,2 г. Отменять постепенно.

Противопоказания

- Беременность, гемофилия, гипокоагуляция, ХПН.
- *С осторожностью!* Послеродовый период, нарушение функции печени, почек, злокачественные новообразования, эрозивно-язвенные поражения пищеварительного тракта.

Побочные эффекты

- Головная боль, тошнота, диарея, токсический гепатит, лихорадка, угнетение костномозгового кроветворения; окрашивание ладоней в оранжевый цвет, мочи — в розовый; аллергические реакции (лихорадка, дерматит). При длительном применении — микро- и макрогематурия, кровотечения из полости рта и носоглотки, из пищеварительного тракта, кровоизлияния в мышцы.
- См. также варфарин.

Передозировка

См. варфарин.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились. Не рекомендуется во время беременности. См. также варфарин.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко в концентрации 1–5 мкг/мл после однократного приема 50–75 мг. У мальчиков, чьи матери получали фениндион по 50 мг утром и 50 мг или 25 мг на ночь в течение 5 нед, при проведении герниотомии наблюдались обширные гематомы мошонки, выделения из раны, увеличение ПВ и АЧТВ. Американская академия педиатров рекомендует с осторожностью использовать фениндион при кормлении грудью.

Клинически значимые взаимодействия

- Пропранолол; средства, ощелачивающие мочу; антациды, колестирамин®, витамин К⁺, феназон, галоперидол, диуретики, карбамазепин, барбитураты, пероральные контрацептивы, рифампицин и другие индукторы микросомального окисления — ослабление действия фениндиона.
- Тромболитические, антиагрегантные средства, антикоагулянты, анаболические препараты, азатиоприн, аллопуринол, амиодарон, наркотические анальгетики, андрогены, антибиотики, трициклические антидепрессанты; средства, закисляющие мочу; глюкокортикоиды, diazoxid®, дизопирамид®, изониазид, налидиксовая кислота, клофибрат®, метронидазол, парацетамол, резерпин, витамин Е, фенилбутазон, сульфаниламиды, дисульфирам, хинидин, циклофосфамид, гормоны щитовидной железы, циметидин® и другие ингибиторы микросомального окисления — усиление эффекта фениндиона

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Фенилин, таб. 30 мг — №20; РФ;
- фенилин, таб. 30 мг — №20; 30 мг — №50; Здоровье фармацевтическая компания ООО — Украина.

Эноксапарин натрия (*Enoxaparin sodium*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Антитромботические средства/группа гепарина*.

Терапевтический класс АТХ

Антитромботические средства.

Механизм действия

Связывается с антитромбином III и усиливает его блокирующее действие на фактор Ха, который активирует переход протромбина в тромбин.

Фармакологические эффекты

- Антикоагулянтный;
- антитромботический.

Фармакокинетика

При подкожном введении F — 90%. Биотрансформация в печени.
 $T_{1/2}$ — 3–6 ч. Элиминация — преимущественно почками.

Показания к применению и дозирование

- Профилактика тромбозов и тромбоэмболий
- Умеренный риск развития тромбоэмболий — по 20 мг/сут.
- Высокий риск — до 40 мг (находящимся на постельном режиме назначают 40 мг/сут на 6–14 сут).
- При хирургических вмешательствах — 20 мг за 2 ч до операции, а затем 1 раз в сутки 7–20 сут.
- Лечение тромбоза глубоких вен: подкожно, 1 мг/кг каждые 12 ч или 1,5 мг/кг 1 раз в сутки, в течение 10 сут на фоне приема пероральных антикоагулянтов.
- ТЭЛА.

Противопоказания

- Беременность, угрожающий аборт, кормление грудью, гиперчувствительность; нарушения в системе свертывания крови (в том числе гемофилия, тромбоцитопения, гипокоагуляция, болезнь Виллебранда и др.), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, неконтролируемая АГ (увеличивается риск внутричерепного кровоизлияния), проведение спинномозговой анестезии (потенциальная опасность развития гематомы), диабетическая ретинопатия.

Побочные эффекты

- Кровотечения (геморрагические осложнения — 1,1%; 2–6,7%), геморрагии в месте инъекции, гематурия, лихорадка, отеки конечностей, сердечно-сосудистые нарушения, сердечная недостаточность, мерцание предсердий, анемия, асимптоматическая тромбоцитопения (в первые дни лечения), редко — иммуноаллергическая тромбоцитопения (на 5–21-е сут лечения); повышение активности печеночных трансаминаз; спутанность сознания, диспноэ, отек легких, пневмония.

- Редко — системные и кожные аллергические реакции, в том числе ангионевротический отек. При травматично проведенной спинальной/эпидуральной анестезии (вероятность увеличивается при использовании постоянного послеоперационного эпидурального катетера) — эпидуральная/спинальная гематома, которая может привести к временному или постоянному параличу.

Передозировка

- Кровотечения.
- Лечение: протамина сульфат (1 мг протамина сульфата).

Клинически значимые взаимодействия

- Алтеплаза, анистреплаза[®], стрептокиназа, урокиназа — увеличение риска кровотечений.
- Ацетилсалициловая кислота, сульфинпиразон[®], тиклопидин — повышение агрегации тромбоцитов, увеличение риска кровотечений.
- Пликамицин[®], вальпроевая кислота — могут вызывать гипопротромбинемию, увеличить риск кровотечений.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Не рекомендован для профилактики тромбозов при наличии протезов клапанов сердца; возможно развитие тромба, блокирующего клапан, со смертельным исходом для матери и плода. В литературе есть указания на случаи смерти плодов и врожденные аномалии. У новорожденных, матери которых получали эноксапарин натрия во время беременности, наблюдали нарушения развития ЦНС и нижних конечностей, гипоспадию, мальформации периферических сосудов, фибротическую дисплазию и пороки сердца. Причинно-следственная связь не установлена, однако частота аномалий была выше, чем в общей популяции. Беременные более подвержены развитию кровотечений.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Гемапаксан, р-р для п/к введ. 10 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,2 мл №6; 10 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,4 мл №6; 10 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,6 мл №6; Италфармако С.п.А. — Италия;
- клексан, р-р для п/к введ. 10 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,2 мл №2; 10 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,2 мл №10; 10 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,4 мл №2; 10 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,4 мл №10; 10 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,6 мл №2; 10 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,8 мл №2; 10 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,8 мл №10; 10 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 1 мл №2; Авентис Интерконтиненталь — Франция.

Этил бискумацетат (*Ethyl biscoumacetate*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Антитромботические средства/антагонисты витамина К.

Терапевтический класс АТХ

Антитромботические средства.

Механизм действия

Блокирует витамин К-редуктазу, снижает активность протромбина (фактор II), факторов VII, IX, X.

Фармакологические эффекты

Антикоагулянтный. Начало эффекта — через 2–3 ч, максимум — 12–30 ч, длительность эффекта — 48 ч.

Фармакокинетика

Связь с белками плазмы (в основном альбуминами) — 90%. $T_{1/2}$ — около 2,5 ч. Элиминация почками в виде неактивных метаболитов. См. варфарин.

Показания к применению и дозирование

- Лечение и профилактика.
 - Тромбозы.
 - Тромбоэмболия (легочных артерий и артерий большого круга кровообращения).
 - Профилактика тромбоэмболии.
 - Тромбофлебит поверхностных вен (рецидивирующий или не поддающийся другому лечению).
 - Врожденный дефицит антитромбина III (в том числе при остром нефротическом синдроме).

Внутрь, во время или после еды, запивая небольшим количеством воды. В 1-е и 2-е сут лечения — по 0,3 г 3 раза в сутки, на 3-и сут — по 0,3 г 2 раза в сутки; затем — в зависимости от результатов определения ПВ, которое должно быть увеличено в 2–4 раза от исходного МНО. Максимальная разовая доза — 0,3 г, максимальная суточная — 1,2 г. Отменять постепенно.

Побочные эффекты

- Кровотечения, кровоточивость, алопеция, лихорадка, рвота, диарея, аллергические реакции (кожная сыпь). Редко — «кумариновый» некроз кожи и подкожной клетчатки.
- При внезапном прекращении лечения — гиперкоагуляция и рецидив тромбоза.
- См. также варфарин.

Передозировка

- Кровотечения, кровоточивость. Лечение: отмена препарата или снижение дозы, переливание концентратов факторов протромбинового комплекса, свежемороженой плазмы* или цельной крови*, препараты витамина К₁* (внутривенно, внутримышечно) в дозе 5–15 мг

(обеспечивает возможность продолжения лечения непрямими антикоагулянтами) или 25–50 мг (восстанавливает гемостаз в течение 6–24 ч, но обуславливает резистентность к антикоагулянтной терапии в последующие 2 нед).

- См. также варфарин.

Клинически значимые взаимодействия

- Витамин С⁺ — ослабление эффекта витамина, далее — см. Приложение.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Проникает через плаценту. См. также варфарин.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Неодикумарин, таб. 100 мг — №1; 50 мг — №1; РФ.

Алтеплаза (*Alteplase*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Противотромботическое средство/фибринолитическое средство (фермент).
- Офтальмологическое средство/другие офтальмологические средства.

Терапевтический класс АТХ

- Средства для лечения болезней крови и кроветворных органов/противотромботическое (фибринолитическое) средство.
- Средства для лечения органов чувств/офтальмологическое средство.

Механизм действия

Человеческий тканевый активатор плазминогена (рекомбинантный): активирует плазминоген, способствует превращению плазминогена в плазмин, разрушению фибрина, фибриногена, факторов V и VIII.

Фармакологические эффекты

Тромболитический.

Фармакокинетика

Биотрансформация происходит в печени. $T_{1/2}$ — 35 мин. Элиминация почками (80% — в виде метаболитов).

Показания к применению и дозирование

- Острая массивная тромбоэмболия легочной артерии в сочетании с нестабильной гемодинамикой.

Внутривенно болюсно в дозе 10 мг в течение 1–2 мин, затем — по 90 мг внутривенно в течение 2 ч. Общая доза препарата у пациентов с массой тела менее 65 кг не должна превышать 1,5 мг/кг. Если ПВ превышает исходное менее чем в 2 раза, то одновременно назначают гепарин натрия (под контролем АЧТВ).

Противопоказания

- Геморрагический васкулит, геморрагическая ретинопатия, одновременный прием непрямых антикоагулянтов.
- Тяжелое или опасное кровотечение (продолжающееся или недавно перенесенное), нарушение мозгового кровообращения (внутричерепное кровоизлияние, геморрагический инсульт), в том числе в течение последних 6 мес, далее — см. Приложение ☉.

Побочные эффекты

- Гематологические: кровотечения, смертельные внутричерепные кровотечения.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы: боль в груди, аритмии, гипотензия, не связанная с кровотечением или аритмией.
- Гиперчувствительность: аллергические реакции.
- Прочие: лихорадка.

Передозировка

- См. стрептокиназа.
- Кровотечения.
- Лечение: переливание свежезамороженной плазмы*, плазмозамещающих растворов, синтетических ингибиторов фибринолиза.

Клинически значимые взаимодействия

См. стрептокиназа.

Беременность

Контролируемые исследования на человеке не проводились. Предполагается, что введение тромболитических средств в течение первых 18 нед беременности способствует повышению риска преждевременной отслойки плаценты. Рекомендации FDA категории С.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко и осложнениях. Ввиду экскреции многих лекарственных препаратов молоком следует с осторожностью назначать тромболитические средства кормящим женщинам.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Парентеральное введение**

- Актилизе, лиоф. для приг. р-ра для инф. 50 мг — №1; Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ — Германия.

Ацетилсалициловая кислота (*Acetylsalicylic acid*)**Фармакологический/химический класс АТХ**

- Антитромботические средства/ингибиторы агрегации тромбоцитов, исключая гепарин*.
- Прочие анальгетики и антипиретики/салициловая кислота и ее производные.

Терапевтический класс АТХ

- Антитромботические средства;
- анальгетики.

Механизм действия

Ингибирует ЦОГ (1 и 2), уменьшает синтез предшественников простагландинов и тромбоксана А₂ из арахидоновой кислоты, в том числе в тромбоцитах. В малых дозах — единственный селективный необратимый ингибитор ЦОГ-1 в тромбоцитах.

Фармакологические эффекты

- Анальгетический, жаропонижающий.
- Противовоспалительный (развивается к 2–3-й нед постоянного применения).
- Антиагрегантный.

Фармакокинетика

Абсорбция полная, быстрая. Связь с белками плазмы высокая. $T_{1/2}$ — 15–20 мин, быстро гидролизуется до салицилатов (в ЖКТ, печени и крови). Биотрансформация салицилатов в печени. Элиминация почками, в виде свободной салициловой кислоты и конъюгированных метаболитов.

Показания к применению и дозирование

- Лихорадочный синдром при инфекционно-воспалительных заболеваниях.
- Болевой синдром (различного генеза): головная боль (в том числе связанная с алкогольным абстинентным синдромом), мигрень, зубная боль, невралгии, люмбаго, грудной корешковый синдром, миалгия, артралгия, альгодисменорея.

Внутрь, при лихорадочном и болевом синдроме взрослым — 0,5–1 г/сут (до 3 г), разделенных на 3 приема. Продолжительность лечения не должна превышать 2 нед.

Шипучие таблетки растворяют в 100–200 мл воды и принимают внутрь, после еды, разовая доза — 0,25–1 г, принимают 3–4 раза в сутки.

- В качестве антиагрегантного средства (дозы до 300 мг/сут).
- В клинической иммунологии и аллергологии: в постепенно нарастающих дозах для продолжительной «аспириновой» десенситизации и формирования стойкой толерантности к НПВС у больных с астмой, индуцированной приемом ацетилсалициловой кислоты.

Дозирование

Внутрь. Таблетки, содержащие ацетилсалициловую кислоту в дозах свыше 325 мг (400–500 мг), рассчитаны на применение в качестве анальгезирующего и противовоспалительного средства; в дозах 50–75–100–300–325 мг — у взрослых, главным образом в качестве антиагрегантного средства.

Для улучшения реологических свойств крови — 0,15–0,25 г/сут в течение нескольких месяцев.

В качестве ингибитора агрегации тромбоцитов — 300–325 мг/сут длительно.

Противопоказания

- Беременность (I и III триместр), кормление грудью, гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте и другим НПВС, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в фазе обострения), желудочно-кишечное кровотечение, геморрагический васкулит, бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВС, сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты, одновременный прием метотрексата в дозе 15 мг/нед и более.
- *С осторожностью!* Беременность (II триместр), подагра, гиперурикемия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки или желудочно-кишечные кровотечения (в том числе в анамнезе), почечная или печеночная недостаточность, бронхиальная астма, ХОБЛ, сенная лихорадка, лекарственная аллергия, одновременный прием метотрексата в дозе менее 15 мг/нед, сопутствующее лечение антикоагулянтами.

Побочные эффекты

- Со стороны ЖКТ: желудочно-кишечные язвы (в том числе с кровотечением), раздражение ЖКТ, раздражение прямой кишки (при приеме в суппозиториях).
- Со стороны дыхательной системы: гипервентиляция, аспирин-индуцированный бронхоспазм.
- Со стороны системы крови: анемия (в том числе гемолитическая), уменьшение ПВ.
- Со стороны печени: гепатотоксичность.
- Со стороны почек: снижение функции почек.
- Со стороны нервной системы и органов чувств: глухота, стимуляция ЦНС, сонливость.
- Анафилактоидная реакция, бронхоспастическая аллергическая реакция, аллергический дерматит, ангионевротический отек, крапивница.
- Прочие: метаболический ацидоз.

Передозировка — см. Приложение 6**Клинически значимые взаимодействия**

- Антикоагулянты, производные кумарина[®] и индандионона[®], гепарин[®], тромболитические препараты (алтеплаза, анistreплаза[®], стрептокиназа, проурокиназа), ингибиторы агрегации тромбоцитов — повышение риска развития кровотечений.
- Ванкомицин — повышение риска развития ототоксичности.
- Метотрексат — усиление токсичности метотрексата.
- НПВС — повышение риска развития тяжелых кровотечений (в том числе желудочно-кишечных) и других побочных эффектов.
- Пробенецид[®], сульфипиразон[®] — повышение токсичности ацетилсалициловой кислоты.
- Средства, подщелачивающие мочу (ингибиторы карбоангидразы, цитраты, натрия бикарбонат[®], антациды, особенно кальций- и/или маг-

ний-содержащие) при длительном использовании — ускорение выведения и снижение эффективности ацетилсалициловой кислоты.

- Цефамандол, цефоперазон, цефотетан[®], пликсамицин[®], вальпроевая кислота — повышение риска развития кровотечений, токсичности вальпроевой кислоты.
- Ципрофлоксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, эноксацин[®], итраконазол, кетоконазол, тетрациклин — ацетилсалициловая кислота снижает их всасывание и эффективность. Разобщить прием во времени.

Беременность

Рекомендации FDA категории D.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Аспирин, таб. 500 мг — №10; 500 мг — №20; 500 мг — №100; Байер Биттерфельд ГмБХ — Германия;
- ацетилсалициловая кислота, таб. 250 мг — №10; 250 мг — №20; 500 мг — №10; 500 мг — №20; РФ, далее — см. Приложение ☉.

Гепарин натрия (*Heparin sodium*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Антитромботические средства/группа гепарина*.
- Антиварикозные средства/гепарины или гепариноиды для местного применения.

Терапевтический класс АТХ

- Антитромботические средства.
- Вазопротекторы.

Механизм действия

Антикоагулянт прямого действия; потенцирует эффекты антитромбина III, ингибирует активированный фактор X, подавляет агрегацию тромбоцитов, нарушает образование тромбина и ингибирует его эффекты; предотвращает синтез фибрина из фибриногена, распространение существующего тромба и образование новых, нарушает активацию фибриназы тромбином.

Фармакологические эффекты

- Антикоагулянтный.

Действие развивается: при внутривенном введении — через несколько минут, продолжается 4–5 ч, при подкожном — через 20–30 мин, продолжается 12 ч и более.

Фармакокинетика

Связь с белками плазмы — очень высокая. Биотрансформация — в печени, преимущественно клетками ретикулоэндотелиальной системы. Элиминация — почками, в основном в виде метаболитов.

Показания к применению и дозирование

- Местно 0,5–1 г (полоску геля или мази длиной 3–10 см) наносят на пораженный участок (диаметром 3–5 см) 1–3 раза в сутки.
 - Постинъекционный и постинфузионный флебит.
 - Геморрой (в том числе послеродовой): на ущемленные узлы — тампоны или бязевые прокладки с мазью, фиксируют повязкой (или применяют ректально). Курс — 3–4 сут.
 - Поверхностный перифлебит.
 - Лимфангит.
 - Поверхностный мастит.
 - Локализованные инфильтраты и отеки.
 - Травмы и ушибы (в том числе мышц, сухожилий, суставов; в составе гепатромбина*).
 - Подкожная гематома.
- Парентерально (профилактика и лечение). Начальная доза 5000 МЕ внутривенно, затем подкожно или внутривенно в виде инфузии. Поддерживающие дозы: непрерывно внутривенно по 1000–1250 МЕ/ч, 1000 мл изотонического раствора натрия хлорида; регулярно внутривенно — по 5000–10 000 МЕ каждые 4–6 ч; подкожно каждые 6 ч по 5000 МЕ.
- При тромбозах легкой и умеренной степени тяжести: внутривенно, по 40 000–50 000 МЕ/сут за 3–4 введения; при тяжелом тромбозе и эмболии — внутривенно 20 000 МЕ 4 раза в сутки с интервалом 6 ч.
- При проведении операций (профилактика): подкожно, по 1500 МЕ/сут, с интервалами 8–12 ч; первая инъекция за 1–2 ч до начала операции; в послеоперационном периоде — 7–10 сут.
- Тромбоз глубоких вен.
- ТЭЛА (в том числе при заболеваниях периферических вен).
- Тромбофлебиты (см. также тромбозы).

Не рекомендуется при септическом тромбофлебите вен таза после родов или кесарева сечения.

- Профилактика микротромбообразования и нарушения микроциркуляции.
- Бактериальный эндокардит.
- ДВС-синдром (первая фаза).
- Гемолитико-уремический синдром.
- Гломерулонефрит.

В сочетании с преднизолоном, азатиоприном, варфарином, дипиридамолом на ранних стадиях заболевания детей IgA-нефропатией.

- Волчаночный нефрит.
- Ревматизм.
- Бронхиальная астма.

- Профилактика свертывания крови во время операций с использованием экстракорпоральных методов кровообращения (140–400 МЕ/кг или по 1500–2000 МЕ на 500 мл крови).
- При переливании крови.
- При заборе крови на исследование.
- Менструальный период, угрожающий выкидыш.

Противопоказания

- Для местного применения: гиперчувствительность к компонентам мази, язвенно-некротические процессы, травматическое нарушение целостности кожных покровов.
- *С осторожностью!* Местное применение: повышенная склонность к кровоточивости, тромбоцитопения.
- Для парентерального применения: гиперчувствительность к гепарину*, заболевания, проявляющиеся повышенной кровоточивостью (гемофилия, тромбоцитопения и др.), кровотечение, эрозивно-язвенные поражения органов пищеварительного тракта, тяжелая АГ, ХПН, угрожающий выкидыш, недавно проведенные хирургические вмешательства.
- *С осторожностью!* Беременность, парентеральное применение: пациентам, страдающим поливалентной аллергией (гепарин* представляет собой экстракт из ткани животных).

Побочные эффекты

- Ранняя тромбоцитопения (1%): на 2–4-е сут применения гепарина* может спонтанно купироваться. Поздняя тромбоцитопения: после 8 сут применения препарата; связана с образованием гепарин-индуцированных антиагрегантных антител, повышена резистентность к гепарину*, повышен риск формирования новых тромбов, требуется отмена препарата (2,7%). Кровотечения, кровоточивость (32%). Кровоизлияние в надпочечник, с развитием острой надпочечниковой недостаточности.
- Аллергические реакции, ощущение жара в стопах, боль и цианоз конечностей, периферическая нейропатия.

Передозировка

- Ранние признаки чрезмерной гипокоагуляции: кровоточивость десен, кровоточивость порезов или ран, гематомы на коже, носовые кровотечения, увеличение кровопотери во время менструаций. Признаки внутреннего кровотечения: головокружение, боль в животе, боль в спине или пояснице, гематурия, кровь в кале, мелена, рвота «кофейной гущей», легочные кровотечения, кровоизлияния в суставы.
- Лечение умеренной передозировки: отмена гепарина*. В тяжелых случаях — протамина сульфат (1 мг на 100 ЕД гепарина*), через 30 мин после внутривенно введения гепарина* достаточно половины рассчитанной дозы, не более 50 мг за любые 10 мин, под контролем коагулограммы.

Клинически значимые взаимодействия

- Средства, вызывающие угнетение агрегации тромбоцитов, особенно ацетилсалициловая кислота и сульфинпиразон[®], — повышение риска развития кровотечений.
- Средства, вызывающие гипопротромбинемия (цефамандол, цефоперазон, цефотетан[®], пликамицин[®], вальпроевая кислота, метимизол натрия, пропилтиоурацил), — повышение риска развития кровотечений.
- Пробеницид[®] — пролонгирование и усиление антикоагулянтного эффекта гепарина[•].
- Алтеплаза, анистреплаза[®], стрептокиназа, урокиназа — повышение риска развития кровотечений.

Беременность

Рекомендации FDA категории С. Гепарин[•] не проникает через плаценту, является препаратом выбора во время беременности, так как не влияет на свертывание крови у плода.

Кормление грудью

Не проникает в грудное молоко.

Торговые наименования, формы**Парентеральное введение**

- Гепарин, р-р для в/в и п/к введ. 5 тыс. МЕ/мл — 5 мл №5; РФ, далее — см. Приложение ☉.

Дипиридамол (Dipyridamole)**Фармакологический/химический класс АТХ**

Антитромботические средства/ингибиторы агрегации тромбоцитов, исключая гепарин.

Терапевтический класс АТХ

Антитромботические средства.

Механизм действия

Повышает концентрацию эндогенного аденозина с результирующим расширением коронарных сосудов и ингибированием агрегации тромбоцитов. Дипиридамол оказывает тормозящее влияние на агрегацию тромбоцитов, поскольку является антагонистом эндогенного агреганта АДФ и ингибирует фосфодиэстеразу (ФДЭ). Дипиридамол увеличивает синтез простаглицина PgI₂ эндотелием сосудистой стенки, что препятствует агрегации тромбоцитов.

В акушерской практике корригирует плацентарный кровоток, предупреждает дистрофические изменения в плаценте (при угрозе прееклампсии), устраняет гипоксию тканей плода и способствует накоплению в них гликогена.

Как производное пиримидина является индуктором интерферона и оказывает модулирующее действие на функциональную активность си-

стемы интерферона. Повышает неспецифическую противовирусную резистентность к вирусным инфекциям.

Фармакологические эффекты

- Антитромботический.
- Антиагрегантный.
- Вазодилатирующий.

Фармакокинетика

Биодоступность 37–66%. Связь с белками плазмы — 91–99%. C_{\max} — 40–60 мин. Биотрансформация в печени: глюкуронирование. Период полувыведения 20–30 мин. Выводится с желчью в виде моноглюкуронида.

Показания к применению и дозирование

- Профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности — до 300 мг/сут.
- Профилактика и лечение артериальных и венозных тромбозов и их осложнений: внутрь (натошак или за 1 ч до еды) по 75 мг 3–6 раз в сутки; суточная доза — 300–450 мг, при необходимости — 600 мг, далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- [REDACTED].
- Гиперчувствительность, декомпенсированная сердечная недостаточность, артериальная гипотензия, аритмии, склонность к кровотечениям, обструктивные заболевания легких, тяжелая АГ, хроническая почечная и печеночная недостаточность.
- *С осторожностью!* Кормление грудью.

Побочные эффекты

- Со стороны сердечно-сосудистой системы — тахикардия, брадикардия, снижение АД, далее — см. Приложение ☉.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение: при ангинозной боли, желудочковой аритмии или бронхоспазме — 50–250 мг аминофиллина внутривенно за 30–60 с. Если состояние больного улучшается — дальнейшее наблюдение, повторное введение в случае рецидива симптомов. Если ангинозные боли сохраняются — ввести нитроглицерин, если боль сохраняется — необходимо провести полное обследование для исключения инфаркта миокарда. При выраженной гипотензии — уложить больного на спину, приподнять нижние конечности, ввести 50–250 мг аминофиллина, если необходимо, могут использоваться также растворы и вазопрессоры.

Клинически значимые взаимодействия

- Гепарин*, НПВС, ацетилсалициловая кислота и другие антиагреганты и противотромботические средства, а также цефамандол, цефоперазон, цефотетан[®], пликамицин[®], вальпроевая кислота — повышение риска развития кровотечений.

- Индометацин — повышение риска развития почечной недостаточности.
- Бронходилататоры, производные ксантина, кофеин могут извращать диагностические тесты с дипиридамолом, поэтому до проведения исследования больные должны исключить из своего рациона кофе (как минимум за 8 ч до исследования), а бронходилататоры и/или производные ксантинов — за 36 ч до проведения исследования.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Хотя адекватных хорошо контролируемых исследований на человеке не проведено, известны случаи успешного завершения беременностей на фоне приема дипиридамола.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко, осложнений у ребенка не зарегистрировано.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Курантил, драже 25 мг — №100 во флаконе; Берлин-Хеми/Менарини Фарма — Германия, далее — см. Приложение 6;
- курантил, таблетки 25 мг — №120 во флаконе, Берлин-Хеми/Менарини Фарма — Германия.

Надропарин кальция (*Nadroparin calcium*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Антитромботические средства/группа гепарина*.

Терапевтический класс АТХ

Антитромботические средства.

Механизм действия

Связывается с антитромбином III, усиливает его блокирующий эффект на фактор Ха, активирующий переход протромбина в тромбин. Ингибирование фактора Ха проявляется при содержании 200 ЕД/мг, тромбина — 50 ЕД/мг.

Фармакологические эффекты

- Антикоагулянтный.
- Антитромботический.

Фармакокинетика

При подкожном введении F — 89%. Связь с белками плазмы низкая. T_{1/2} — 3,5 ч, при нарушенной функции почек — 6 ч. Анти-Ха активность сохраняется в течение 18 ч. Активность в отношении фактора IIa незначительна и достигает максимума через 3 ч. Элиминация — почечная.

Показания к применению и дозирование

- Лечение тромбозов и тромбоземболий: 2 раза в сутки в течение 10 сут в дозе 225 ЕД/кг (100 МЕ/кг); что соответствует: при массе пациента 45–55 кг — 0,4–0,5 мл, 55–70 кг — 0,5–0,6 мл, 70–80 кг — 0,6–0,7 мл, 80–100 кг — 0,8 мл, более 100 кг — 0,9 мл.

- Профилактика тромбоэмболических осложнений.
 - В хирургии: 0,3 мл за 2–4 ч до хирургической операции, затем 1 раз в сутки. Курс лечения — минимум 7 сут., далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, послеродовой период, использование внутриматочной контрацепции.
- Гиперчувствительность, острый бактериальный эндокардит, тромбоцитопения, кровоточивость (кроме ДВС-синдрома), АГ, ортостатическая гипотензия, обморочные состояния, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, тяжелая почечная/печеночная недостаточность, тяжелый сахарный диабет, травмы ЦНС, состояние после спинномозговой пункции.

Побочные эффекты

- Кровотечение (при активности подавления фактора Ха в крови 2 МЕ/мл и более).
- Анемия, фибрилляция предсердий, сердечно-сосудистые нарушения, спутанность сознания, отеки, сердечная недостаточность, гематурия, пневмония. Тромбоцитопения: гематомы в местах введения, эпидуральная или спинальная гематома; аллергические реакции, ангионевротический отек; диспноэ, отек легких; повышение активности АЛТ, АСТ.
- Лечение: отменить надропарин кальция.

Передозировка

- Кровотечение, кровоточивость (1,5%).
- Лечение: при малом кровотечении (13–17%) перенести прием очередной дозы; в более серьезных случаях — внутривенно протамина сульфат (0,6 мл протамина сульфата нейтрализуют около 0,1 мл препарата, то есть 950 МЕ). Для предупреждения гипотензии и анафилактикоидных реакций скорость введения протамина сульфата не должна превышать 20 мг/мин.

Клинически значимые взаимодействия

- Эпидуральная или спинальная анестезия — повышен риск развития интраспинальной гематомы (проводить анестезию не ранее 12 ч после последней инъекции надропарина кальция, следующее введение надропарина кальция — не ранее 2 ч после проведения инъекции анестетиков).
- НПВС, ингибиторы агрегации тромбоцитов, салицилаты — повышение риска развития кровотечений.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные контролируемые клинические исследования не проводились. Исследования на человеке не показали наличие тератогенного или фетотоксического влияния. Однако необходимо принимать во внимание потенциальный риск при решении использования надропарина кальция во время беременности.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Однако грудное вскармливание при приеме надропарина кальция не рекомендуется.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Фраксипарин, р-р для п/к введ. 9,5 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,3 мл №2; 9,5 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,3 мл №10; 9,5 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,4 мл №2; 9,5 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,4 мл №10; 9,5 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,6 мл №2; 9,5 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,6 мл №10; 9,5 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,8 мл №2; 9,5 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,8 мл №10; 9,5 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 1 мл №2; 9,5 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 1 мл №10; Глаксо Вэлком Продакшен — Франция;
- фраксипарин Форте, р-р для п/к введ. 19 тыс. МЕ/мл — 0,6 мл №2; 19 тыс. МЕ/мл — 0,6 мл №10; 19 тыс. МЕ/мл — 0,8 мл №2; 19 тыс. МЕ/мл — 0,8 мл №10; 19 тыс. МЕ/мл — 1 мл №2; 19 тыс. МЕ/мл — 1 мл №10; Глаксо Вэлком Продакшен — Франция.

Стрептокиназа (*Streptokinase*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Противотромботическое (фибринолитическое) средств/энзим.

Терапевтический класс АТХ

Средство для лечения болезней крови и кроветворных органов/противотромботическое (фибринолитическое) средство.

Механизм действия

Образует комплекс с плазминогеном, активирует переход плазминогена в плазмин, разрушает фибрин, фибриноген, факторы V и VII.

Фармакологические эффекты

- Тромболитический.

Максимальный эффект — через 45 мин (после окончания инфузии сохраняется в течение нескольких часов, удлинение тромбинового времени — до 24 ч). При интракоронарном введении тромболитический эффект наступает через 1 ч.

Фармакокинетика

Биотрансформация происходит в печени. $T_{1/2}$ комплекса стрептокиназа-плазминоген после внутривенного введения в течение 1 ч в дозе 1,5 млн МЕ — 23 мин.

Показания к применению и дозирование

- Тромбоз легочной артерии и ее ветвей с нестабильной гемодинамикой и другими системными реакциями.
Внутривенно капельно по 250 тыс. МЕ в течение 30 мин, затем — по 100 тыс. МЕ/ч в течение 24–72 ч (в соответствии с патологией).
- Тромбоз вен внутренних органов, глубоких вен конечностей.
Внутривенно капельно в дозе 250 тыс. МЕ в течение 30 мин, затем — по 100 тыс. МЕ/ч в течение 24–72 ч в соответствии с патологией.

- Тромбоз глубоких вен конечностей и таза (при давности процесса менее 14 дней) — внутривенно по 1,5 млн ЕД в течение 6 ч, далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- Первые 18 нед беременности, осложнения беременности, связанные с повышенным риском развития кровотечения, первые десять дней после родов или искусственного прерывания беременности.
- Гиперчувствительность, далее — см. Приложение ☉.

Побочные эффекты — см. Приложение ☉

Передозировка

- Массивное кровотечение.
- Лечение: антифибринолитические средства (транексамовая кислота или парааминометилбензойная кислота^р, ингибиторы калликреина и других протеаз, внутривенное капельное введение апротинина в начальной дозе 500 тыс. КИЕ, затем — в поддерживающей дозе 50–100 КИЕ/ч). Аминокапроновая кислота при внутреннем кровотечении — по 5 г/ч, затем — по 1 г/ч в течение 4–8 ч до достижения эффекта; восстановление кровопотери (не использовать декстраны и гидроксипропилированный крахмал), симптоматическая терапия.

Клинически значимые взаимодействия

- Аминокапроновая и транексамовая кислота, апротинин — взаимное антагонистическое действие.
- Кумариновые и индандионовые антикоагулянты, эноксапарин натрия, гепарин натрия — повышение риска развития кровотечений.
- НПВС и другие ингибиторы агрегации тромбоцитов — увеличение риска развития кровотечений.
- Цефамандол, цефоперазон, цефотетан^р, пликамицин^р, вальпроевая кислота — гипопротромбинемия (увеличение риска развития кровотечений).

Беременность

Рекомендации FDA категории С. Контролируемые исследования на человеке не проведены. Предполагают, что введение тромболитических средств в первые 18 нед беременности способствует повышению риска преждевременной отслойки плаценты, но о введении стрептокиназы в I–II триместре беременности таких сообщений нет. Неизвестно, проникает ли препарат через плаценту, но антитела к стрептокиназе проникают через нее. В исследованиях при беременности (преимущественно во II–III триместре) признаков негативного влияния на плод или индукции фибринолиза у плода не обнаружено.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Об осложнениях сообщений нет. Ввиду экскреции многих лекарственных средств в молоко применять тромболитические препараты кормящим следует с осторожностью.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Парентеральное введение.**

- Стрептокиназа, лиоф. для приг. р-ра для в/в и в/а введ. 1,5 млн МЕ — №1; 750 тыс. МЕ — №1; Белмедпрепараты РУП — Беларусь, далее — см. Приложение ☉.

Урокиназа (Urokinase)**Фармакологический/химический класс АТХ**

Противотромботическое (фибринолитическое) средство/энзим.

Терапевтический класс АТХ

Средства для лечения крови болезней и кроветворных органов/противотромботическое (фибринолитическое) средство.

Механизм действия

Активирует плазминоген, способствует превращению плазминогена в плазмин, разрушению фибрина, фибриногена, факторов V и VIII.

Фармакологические эффекты

Тромболитический. Длительность эффекта после парентерального введения — 3–6 ч.

Фармакокинетика

Биотрансформация происходит в печени. $T_{1/2}$ — 20 мин. Элиминация мелких фрагментов комплексов почками.

Показания к применению и дозирование

- Тромбоэмболия легочной артерии (при нестабильной гемодинамике и других системных реакция).
 - Начальная доза — 4 тыс. МЕ/кг в течение 15 мин, поддерживающая — 4 тыс. МЕ/кг в течение 12–24 ч.
 - При тяжелой эмболии препарат вводят однократно в дозе 15 тыс. МЕ/кг в течение 10 мин, далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- Беременность (I триместр).
- Кровотечение (недавнее, продолжающееся и высокий риск его развития), далее — см. Приложение ☉.

Побочные эффекты

- Гематологические: кровотечения.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы: боль в груди, аритмии, гипотензия, не связанная с кровотечением или аритмией.
- Гиперчувствительность: аллергические реакции.
- Прочие: лихорадка.

Передозировка

- См. стрептокиназа.
- Кровотечения.
- Лечение: аминокaproновая кислота, человеческий фибриноген*, переливание цельной крови.

Клинически значимые взаимодействия

См. стрептокиназа.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Контролируемые исследования на человеке не проведены. Предполагают, что введение тромболитических средств в течение первых 18 нед беременности может повысить риск преждевременной отслойки плаценты. Назначать препарат при беременности рекомендовано только по строгим показаниям.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Об осложнениях сообщений нет. Ввиду экскреции многих лекарственных препаратов молоком применять тромболитические средства кормящим следует с осторожностью.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Урокиназа Медак, лиоф. для приг. р-ра для инф. 100 тыс. МЕ — №1; 50 тыс. МЕ/доза — №1; 500 тыс. МЕ — №1; 10 тыс. МЕ — №1; Грин Кросс Корпорейшен — Корея.

6.9. ВИТАМИНЫ

Применение витаминов — одна из нерешенных проблем современной фармакотерапии. В настоящее время в РФ насчитывается свыше 150 витаминных препаратов, перечислить которые практически невозможно. Препараты с витаминами в виде таблеток, капсул и сиропов прочно вошли в нашу жизнь. Реклама и пропаганда сделали свое дело — многие начинают свой день с таблетки, содержащей витамины и минералы.

Однако, на сегодняшний день представляется нерациональным использование этих лекарственных средств при отсутствии доказанного состояния гипо-, авитаминоза.

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
Витаминные препараты					
Аскорбиновая кислота	1	Да	Да	С	В
Фолиевая кислота	2	Да	Да	А	В
Витамин Е	3	Да	Да	Нет данных	В
Пиридоксин	4	Да	Нет данных	А, С	Нет данных
Рибофлавин	5	Да	Да	Нет данных	В
Тиамин	6	Да	Да	А, С	Нет данных

Аскорбиновая кислота (*Ascorbic acid*)

Фармакологический/химический класс

Аскорбиновая кислота, ее комбинации.

Терапевтический класс

Витамин.

Механизм действия

Торможение перекисного окисления липидов; регуляция транспорта ионов водорода в биохимических реакциях. Является донором электронов в реакциях гидроксилирования пролина и лизина в молекуле коллагена, биосинтеза карнитина, гидроксилирования дофамина (с образованием норэпинефрина) при участии допамин- β -гидроксилазы, метаболизма тирозина и добавления амидной группы к пептидным гормонам (что повышает их устойчивость).

Фармакологические эффекты

- Участие в регуляции иммунологических реакций (активация синтеза антител, C_3 -компонента комплемента, интерферона), стимуляция фагоцитоза, повышение сопротивляемости организма к инфекциям.
- Поддержание целостности сосудистой стенки и нормальной проницаемости капилляров (угнетение гиалуронидазы), усиление поглощения железа.
- Уменьшение потребности в витаминах B_1 , B_2 , А, Е, фолиевой и пантотеновой кислоте.
- Участие в регуляции углеводного обмена (использование глюкозы в цикле трикарбоновых кислот), образовании тетрагидрофолиевой кислоты, свертывания крови, далее — см. Приложение ☉.

Фармакокинетика

Всасывается в двенадцатиперстной кишке, частично — в подвздошной (всасывание уменьшается с увеличением дозы). F — 20–50% (при приеме в дозе более 200 мг). Связь с белками плазмы — 25%. Биотрансформация в печени. Элиминация почками (в виде метаболитов).

Показания к применению и дозирование

- Гипо- и авитаминоз С.
- Повышенная потребность в витамине С (грудное вскармливание, интенсивный рост, напряженная работа), далее — см. Приложение ☉.

Дозирование

- Для профилактики: во время беременности и кормления грудью — по 300 мг/сут в течение 10–15 дней, далее — по 100 мг/сут.
- С лечебной целью: по 50–100 мг 3–5 раз в день.
- Порошок используют для приготовления напитков: около 1 г ($1/3$ чайной ложки) на 1 л воды (сока).
- Внутримышечно, внутривенно по 1–3 мл 5% раствора, при отравлениях — до 60 мл. Максимальная разовая доза — 0,2 г, суточная доза — 0,5 г.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- При приеме больших доз: гиперкоагуляция, тромбоз, тромбоз вен, склонность к тромбозам, сахарный диабет, мочекаменная болезнь.
- *С осторожностью!* Гипероксалурия, почечная недостаточность, гемокроматоз, талассемия, полицитемия, лейкопения, сидеробластная анемия, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, серповидноклеточная анемия.

Побочные эффекты — см. Приложение ☉

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Ацетилсалициловая кислота — усиление элиминации аскорбиновой кислоты с мочой и уменьшение почечной экскреции ацетилсалициловой кислоты, далее — см. Приложение ☉.

Беременность

Рекомендации FDA категории С (парентеральное применение). При приеме в рекомендованных дозах, близких к суточной потребности, осложнения не зарегистрированы.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. При применении в рекомендуемых суточных дозах осложнения у человека не зарегистрированы.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Асвитол, таб. жеват. 200 мг; 1000 мг;
- аскорбиновая кислота, драже 50 мг, далее — см. Приложение ☉.

Отсутствуют доказательные данные, подтверждающие, что при приеме витамина С уменьшается риск развития преэклампсии, ЗРП, анемии у матери (Cochrane Database Syst. Rev. — 2005, Apr. 18. — CD004072).

Отсутствуют доказательные данные о блокаде оксидативного стресса и снижении риска развития преэклампсии антиоксидантами (Cochrane Database Rev. — 2005, Oct. 19. — CD 004227).

Фолиевая кислота (Folic acid)**Фармакологический/химический класс**

Фолиевая кислота и производные.

Терапевтический класс

Антианемическое средство.

Механизм действия

Стимулирует эритропоэз, участвует в метаболизме аминокислот (глицин, метионин, гистидин), синтезе пуринов, тимидилатов.

Фармакологические эффекты

- Восполнение дефицита (дополнение) фолиевой кислоты.
- Антианемический.

Фармакокинетика

Связь с белками плазмы высокая. Биотрансформация в печени. C_{\max} — 30–60 мин. Элиминация почками (неизмененный вид, метаболиты). Удаляется при гемодиализе. Накапливается в печени.

Показания к применению

- Во время беременности: для профилактики пороков развития нервной системы плода.
- Гипо- и авитаминоз фолиевой кислоты.
- Анемия.

Дозирование

- Профилактика развития дефектов нервной трубки у плода — по 4 мг/сут в первые 12 нед (при дефектах нервной трубки во время других беременностей у женщины); в дозе 400 мкг — первичная профилактика
- Мегалобластная анемия: до 1 мг/сут (внутри). Поддерживающее лечение: для новорожденных — по 0,1 мг/сут, взрослых — по 0,4 мг, при беременности и лактации — по 0,8 мг/сут, но не менее 0,1 мг/сут.
- С лечебной целью (в зависимости от тяжести авитаминоза) взрослым — до 5 мг/сут в течение 20–30 дней, детям — в меньших дозах.
- Для профилактики (исходя из суточной потребности) беременным назначают по 400 мкг/сут, кормящим — по 300 мкг/сут; взрослым — 150–200 мкг/сут.
- При сопутствующем алкоголизме, гемолитической анемии, хронических инфекционных заболеваниях, одновременном приеме противосудорожных препаратов, после гастрэктомии, при синдроме мальабсорбции, печеночной недостаточности, циррозе печени, стрессе дозу препарата увеличивают.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- *С осторожностью!* Пернициозная и другие мегалобластные анемии, сопровождающиеся дефицитом цианокобаламина.

Побочные эффекты

- Бронхоспазм, аллергические реакции, эритема, сыпь, зуд, лихорадка, общая слабость.
- Метеоризм, анорексия, замкнутость, депрессия, затруднение концентрации внимания, тревога, раздражительность, тошнота, неприятный привкус (при приеме в дозе, превышающей 15 мг/сут).
- При применении больших доз фолиевой кислоты, а также лечении в течение длительного периода возможно снижение концентрации витамина B_{12} .
- При применении больших доз может возникать резистентность.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA категории А. При приеме в терапевтических дозах изменений нет. Проникает через гематоплацентарный барьер. Нарушения у плода в качественных исследованиях на людях не зарегистрированы.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. В исследованиях на людях при приеме в терапевтических дозах изменения не обнаружены.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Мамифол, таб. 0,4 мг; 5 мг;
- фолацин, таб. 1 мг; 5 мг;
- фолиевая кислота, таб. 1 мг.

Фолиевая кислота (400 мг/сут), которую начинают принимать на этапе, предшествующем зачатию, и продолжают до 12 нед беременности, на 70% уменьшает риск развития пороков нервной трубки у плода (BRCOG, уровень доказательности А).

Витамин Е (Tocopherol)**Фармакологический/химический класс АТХ**

Витамин Е, жирорастворимый.

Терапевтический класс АТХ

Витамины.

Механизм действия

Необходимый пищевой элемент; кофактор некоторых ферментов. Обладает антиоксидантной активностью (тормозит свободно-радикальные реакции, предупреждает образование пероксидов).

Фармакологические эффекты

- Предотвращение гемолиза эритроцитов, повышения проницаемости и ломкости капилляров, нарушения функций гонад; нормализация репродуктивной функции.
- Ингибирование синтеза холестерина.
- Стимуляция синтеза гема и гемсодержащих белков (гемоглобина, миоглобина, цитохромов, каталазы, пероксидазы); оптимизация тканевого дыхания, далее — см. Приложение ☉.

Фармакокинетика

F — 50–80%; необходимо присутствие желчных кислот и пищевого жира, нормальное функционирование поджелудочной железы. Связь с белками плазмы ограничена. Биотрансформация в печени. Элиминация

комендуемая суточная потребность в витамине Е в разных странах различна.

- Источники витамина Е: растительные масла (подсолнечное, оливковое, хлопковое, кукурузное, арахисовое, соевое, облепиховое), зародыши пшеницы, хлебные злаки с цельным зерном, зеленые овощи и зеленые части растений. Некоторое количество витамина содержится в мясе, жире, яйцах, молоке, далее — см. Приложение ☉.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- альфа-Токоферола ацетат, капс. 200 мг — №15; 200 мг — №25; 100 мг — №10; РФ, далее — см. Приложение ☉.

Отсутствуют доказательные данные и о негативном действии витамина Е на организм беременной женщины, и о его полезности (Cochrane Database Syst. Rev. — 2005, Apr. 18. — CD004072).

Пиридоксин (Pyridoxine)

Фармакологический/химический класс АТХ

Витамин в чистом виде, другой (водорастворимый).

Терапевтический класс АТХ

Витамин.

Механизм действия

В организме фосфорилируется в пиридоксаль-5-фосфат — кофермент реакций декарбоксилирования, трансаминирования и дезаминирования аминокислот.

Фармакологические эффекты

- Восполнение дефицита витамина В₆: участие в обмене триптофана, метионина, цистеина, глутаминовой кислоты, глицина, γ-аминомасляной кислоты, гистамина, серотонина и других; обеспечение нормального функционирования центральной и периферической нервной системы.
- Нормализация липидного обмена.

Фармакокинетика

Абсорбируется в подвздошной кишке. Биотрансформация в печени. Кумулирует в печени, в небольшом количестве — в мышечной ткани и мозге. T_{1/2} — 15–20 дней. Элиминация почками (избыток суточного потребления выделяется в неизмененном виде), при внутривенном введении — с фекалиями (2%).

Показания к применению

- Токсикоз беременных.
- Предменструальный синдром.
- Лечение и профилактика гиповитаминоза В₆, далее — см. Приложение ☉.

Дозирование

- Токсикоз беременных. Уменьшает тошноту и рвоту при назначении в дозе от 20–100 мг/сут.
- Эффективен в лечении предменструального синдрома (уменьшает депрессию, возбуждение и тревогу при применении в дозе 50–100 мг/сут).
- Лечение и профилактика гиповитаминоза В₆. Профилактика — по 2–5 мг/сут (внутрь), лечение — по 0,02–0,03 г 1–2 раза в день. Курс лечения — 1–2 мес, далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- *С осторожностью!* Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ишемическая болезнь сердца.

Побочные эффекты

- Более 1%: сенсорная нейропатия, парестезии, аллергические реакции, головная боль.
- Гиперсекреция соляной кислоты.

Передозировка

- В дозе 200 мг/сут в течение 30 дней и более — синдром зависимости.
- Прием в высоких дозах (по 2–6 г в день) в течение нескольких месяцев: невропатия с прогрессирующим нарушением походки, чувством онемения в ногах, неловкостью рук и ног (обратимо при отмене).

Клинически значимые взаимодействия

- Эстрогены или эстрогенсодержащие оральные контрацептивные препараты — увеличение потребности в пиридоксине.
- Витамин В₁[▲] и В₁₂[▲] — фармацевтическая несовместимость с пиридоксином.
- Диуретики — усиление диуретического эффекта, далее — см. Приложение ☉.
- Леводопа — ослабление антипаркинсонической активности препарата (не снижает эффекта комбинации леводопа + карбидопа).
- Пеницилламин, циклосерин, этионамид, иммуносупрессоры [азатиоприн, хлорамбуцил, глюкокортикоиды, кортикотропин (АКТГ), циклофосфамид, циклоспорин, меркаптопурин], изониазид — ослабление эффекта пиридоксина: вышеперечисленные препараты действуют как антагонисты или усиливают экскрецию пиридоксина; при длительном применении могут вызывать периферические невриты или анемию.

Беременность

Рекомендации FDA категории А и С (если доза превышает рекомендуемую). Парентеральное введение в высоких дозах во время беременности может привести к синдрому зависимости у новорожденных.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Пиридоксин, таб. 2 мг; 5 мг; 10 мг; 10 мг/мл — 1 мл.

Парентеральное введение

- Пиридоксин, р-р для инъек. 10, 50 мг/мл — 1, 2 мл.

Рибофлавин (*Riboflavin*)**Фармакологический/химический класс**

Водорастворимый витамин.

Терапевтический класс

Витамин.

Механизм действия

Кофермент двух флавопротеиновых ферментов (ФАД и флавиномононуклеотид), необходимых для тканевого дыхания (перенос H^+).

Фармакологические эффекты

- Метаболический: участие в углеводном, белковом и жировом обменах, синтезе гемоглобина и эритропоэтина, активации пиридоксина и преобразовании триптофана в никотиновую кислоту.
- Поддержание нормальной зрительной функции, целостности эритроцитов, нормальной микрофлоры кишечника, участие в образовании желудочного сока (усиливает секреторную функцию желудка), желчевыделении.

Фармакокинетика

Абсорбция быстрая (в двенадцатиперстной кишке). Связь с белками плазмы — 60%. Биотрансформация в печени. $T_{1/2}$ — 66–84 мин. Элиминация почками в виде метаболитов, в высоких дозах — в неизмененном виде.

Показания к применению

Гиповитаминоз, авитаминоз B_2 , далее — см. Приложение ☉.

Дозирование

- Внутрь: взрослым — по 5–10 мг 3 раза в сутки в течение 1–1,5 мес.
- Внутримышечно по 1 мл 1% раствора (0,1 г) 1 раз в сутки в течение 10–15 дней, затем — 2–3 раза в неделю. Курс лечения — 15–20 инъекций.

Противопоказания

Гиперчувствительность, нефролитиаз.

Побочные эффекты

Аллергические реакции, нарушение функций почек, нарушение зрения.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Алкоголь — замедление всасывания рибофлавина.
- Амитриптилин, имипрамин, хлорпромазин — блокируют флавинокиназу, нарушают превращение рибофлавина в активную форму (кофермент), снижают эффективность.
- Доксициклин, линкомицин, окситетрациклин, тетрациклин, эритромицин — снижение эффекта антибактериальных препаратов.
- М-холиноблокаторы — увеличение всасывания и биодоступности рибофлавина.
- Пробенацид[®] — уменьшение всасывания рибофлавина в кишечнике.
- Тиреоидные гормоны — ускорение метаболизма рибофлавина.
- Хлорамфеникол — рибофлавин уменьшает и предупреждает его побочные эффекты (нарушение гемопоза, неврит зрительного нерва).

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Осложнения при приеме в рекомендованных дозах не зарегистрированы.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Осложнения у человека при приеме в рекомендуемых суточных дозах не зарегистрированы. Совместим с грудным вскармливанием.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Рибофлавин, таб. 2 мг; 5 мг; 10 мг.

Парентеральное введение

- Рибофлавин, р-р для в/м введ. 10 мг/мл — 1 мл.

Тиамин (*Thiamine*)**Фармакологический/химический класс**

Водорастворимый витамин в чистом виде (витамин В₁) или в комбинации с витамином В₆ и В₁₂.

Терапевтический класс

Витамин.

Механизм действия

Активная форма тиамина (тиамина пиродифосфат) является коферментом пируватдекарбоксилазного (гликолиз) и кетоглутаратдекарбоксилазного комплексов (цикл Кребса), а также транскетолазы- α (пентозофосфатный путь).

Фармакологические эффекты

Метаболический: участие в углеводном, белковом и жировом обмене.

Фармакокинетика

Абсорбция полная (в двенадцатиперстной кишке), алкоголь затрудняет всасывание витамина В₁⁺. Связь с белками плазмы низкая. Биотрансфор-

мация в печени. Элиминация почками (метаболиты и в неизмененном виде) и с фекалиями.

Показания к применению

- Гиповитаминоз и авитаминоз В₁.
- Первичная дисменорея, далее — см. Приложение 6.

Дозирование

- В составе комплексной терапии.
 - Невриты и полиневриты, радикулит, невралгии, периферические парез и паралич, диабетическая невропатия — по 150–320 мг/сут бенфотиамин^В.
 - Препарат назначают внутрь, внутримышечно, внутривенно и подкожно. Парентеральное введение начинают с малых доз (не более 0,5 мл 5% или 6% раствора); более высокие дозы вводят только при хорошей переносимости препарата.
 - Внутримышечно (глубоко в мышцу), внутривенно (медленно), реже — подкожно. Взрослым — по 0,02–0,05 г тиамин хлорида* (1 мл 2,5% или 5% раствора) или 0,03–0,06 г тиамин бромид* (1 мл 3% или 6% раствора) один раз в день ежедневно. Курс лечения — 10–30 инъекций.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные эффекты

- Менее 1%: парестезии, сыпь, потливость, тахикардия, ангионевротический отек, коллапс и смерть.
- Аллергические реакции: крапивница, кожный зуд, отек Квинке, затрудненное глотание и дыхание.
- Редко: анафилактический шок (обычно после внутривенного введения большой дозы).

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Алкоголь — затруднение всасывания тиамин.
- Бензилпенициллин, стрептомицин (в одном шприце) — разрушение антибиотиков.
- Деполяризующие миорелаксанты (суксаметоний) — ослабление их эффекта.
- Никотиновая кислота (в одном шприце) — разрушение тиамин.
- Пиридоксин — затруднение превращения тиамин в активную форму.
- Растворы, содержащие сульфиты, — полный распад тиамин.
- Цианокобаламин — усиление алергизирующего действия тиамин.

Беременность

Рекомендации FDA категории А (парентеральное применение) и С (при превышении рекомендуемой дозы).

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Осложнения при приеме в рекомендуемых суточных дозах не зарегистрированы.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Тиамин, таб. 2 мг, 2,58 мг, 5 мг, 6,45 мг, 10 мг, 12,9 мг, 100 мг, далее — см. Приложение ☉.

Поливитамины (*Multivitamins*)

Поливитаминовых препаратов, обогащенных минеральными веществами, в РФ также немало: это витрум пренатал* («Юнифарм Инк.», США), элевит пронаталь* («Роттендорф Фарма», Германия), дуовит*, триовит*, макровит* («КРКА», Словения), Джунгли с минералами* («Сагмел Инк.», США), компливит* («УфаВита», Россия), теравит* («Сагмел Инк.», США), Упсавит мультивитамин® («ВМС», США), Сана-Сол* для родителей («Никомед», Норвегия), Мульти-табс* в различных возрастных вариантах («Ферросан», Дания) и многие другие.

Сомнения в целесообразности их применения обусловлены отсутствием доказательной базы в отношении этих препаратов. Нормальное сбалансированное питание вполне обеспечивает организм всеми необходимыми витаминами и минералами, а в дополнительном приеме витаминных препаратов и биодобавок нет необходимости для большинства женщин.

По заключению 17 конгресса FIGO (2006), проблема полезности мультивитаминноминеральных комплексов заключается в невозможности современными методами установить взаимодействие (interaction) более, чем 3 ингредиентов, т.о. мы не знаем, как влияют несколько минералов на витамины и наоборот. Вероятно, в перспективе будут созданы витаминные препараты, применение которых будет основано на доказательствах их полезности, в том числе и при беременности.

6.10. БОЛЕЗНИ СУСТАВОВ И СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ, В ТОМ ЧИСЛЕ СИМФИЗИОПАТИИ

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беремен- ность	лактация
		при бере- менности	при лактации		
НПВС					
Ацеклофенак	1	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Диклофенак	2	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Ибупрофен	3	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Кетопрофен	4	Нет	Нет	В	Нет данных
Нимесулид	5	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Пироксикам	6	Да	Нет	Нет данных	Нет данных
Глюкокортикоиды					
Бетаметазон	7	Да	Да	С	Нет данных
Гидрокортизон	8	Да	Да	С	Нет данных
Преднизолон	9	Да	Да	С	Нет данных
Ферменты					
Гиалуронидаза	10	Да	Да	С	Нет данных
Глюкозамин	11	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Противоревматические					
Хондроитина сульфат	12	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Витамины					
Витамин Е	13	Да	Да	Нет данных	В

Ацеклофенак (*Aceclofenac*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Производные уксусной кислоты.

Терапевтический класс АТХ

НПВС.

Механизм действия

См. диклофенак.

Фармакологические эффекты

- Противовоспалительный.

- Анальгезирующий.
- Жаропонижающий.

Фармакокинетика

Связь с белками плазмы — 99%. Циркулирует преимущественно в неизменном виде. Основной метаболит — 4¹-гидроксиацеклофенак. $T_{1/2}$ составляет 4 ч. Элиминация почками, преимущественно в виде гидроксипроизводных (около 65%).

Показания к применению и дозирование

- Воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата: ревматоидный артрит, ювенильный артрит, остеоартроз.
– Принимают внутрь по 100 мг 2 раза в сутки. Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости.

Противопоказания

- Беременность (III триместр).
- См. диклофенак, гиперчувствительность (в том числе к другим НПВС), эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в фазе обострения), «аспириновая астма», «аспириновая триада» (полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и препаратов пиразолонового ряда).
- Нарушения кроветворения неясной этиологии.
- *С осторожностью!* Беременность (I и II триместры), кормление грудью, ХСН, заболевания печени, почек и ЖКТ в анамнезе, диспепсические явления на момент назначения препарата, АГ, снижение ОЦК (в том числе состояние после оперативных вмешательств), ХПН, прием диуретиков.

Побочные эффекты

См. диклофенак.

Передозировка

- См. диклофенак.
- Головокружение, головная боль, гипervентиляция легких, повышенная судорожная готовность, тошнота, рвота, боли в области живота.
- Лечение симптоматическое, специфического антидота нет. Форсированный диурез и гемодиализ малоэффективны.

Клинически значимые взаимодействия

См. диклофенак.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Применение не рекомендовано.

Пациентку необходимо информировать о следующем — см.

Приложение ☉

Резюме и дополнительные сведения

- Общие сведения для всех НПВС.

– См. диклофенак.

Отличительные характеристики — см. Приложение 6.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Аэртал, таб. п.п.о. 100 мг — №10; 100 мг — №20; 100 мг — №30; 100 мг — №40; 100 мг — №60; 100 мг — №90; Индастриас Фарма-сьютикас Алмирал Продесфарма С.Л. — Испания.

Диклофенак (*Diclofenac*)

См. главу 8.2. Нестероидные противовоспалительные средства.

Ибупрофен (*Ibuprofen*)

См. главу 8.2. Нестероидные противовоспалительные средства.

Кетопрофен (*Ketoprofen*)

См. главу 8.2. Нестероидные противовоспалительные средства.

Нимесулид (*Nimesulide*)**Фармакологический/химический класс АТХ**

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства/прочие нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства.

Терапевтический класс АТХ

Противовоспалительные и противоревматические средства.

Механизм действия

Относительно селективно ингибирует ЦОГ-2, что приводит к уменьшению синтеза простагландинов.

Фармакологические эффекты

Противовоспалительный, анальгетический, жаропонижающий, антиагрегантный.

Фармакокинетика

Абсорбция высокая. Связь с белками плазмы — 99%. Биотрансформация в печени с образованием активного гидроксинимесулида (25%). Элиминация почками ~65%, с фекалиями ~35%.

Показания к применению и дозирование

- Ревматизм, остеоартроз, болевой синдром (альгодисменорея, посттравматические боли), лихорадочный синдром при инфекционно-воспалительных заболеваниях; боли в позвоночнике, невралгия, миалгия, травматическое воспаление мягких тканей и опорно-двигательного аппарата.

— Внутрь, 100 мг (1 таблетка), после еды, или растворив содержимое 1 пакетика гранулята в 80–100 мл воды, 2 раза в сутки. Приготовленный раствор хранению не подлежит.

- Следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом.

Противопоказания

Беременность, кормление грудью, далее — см. Приложение ☉.

Побочные эффекты

- Гепатотоксичность, повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови; удлинение времени кровотечения.
- Изжога, тошнота, рвота, диарея, гастралгия, изъязвление слизистой оболочки ЖКТ.
- Головная боль, головокружение.
- Задержка жидкости, гематурия.
- Аллергические реакции (кожная сыпь, анафилактический шок).
- Тромбоцитопения, лейкопения, анемия, агранулоцитоз.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Повышает концентрацию лекарственных средств, конкурирующих за связь с белками плазмы крови.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Не применять!

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Не применять!

Пациентку необходимо информировать о следующем — см.

Приложение ☉

Резюме и дополнительные сведения

- Общие для всех НПВС.
— См. диклофенак.

Отличительные характеристики

- Вызывает меньше поражений ЖКТ, чем напроксен, ацетилсалициловая кислота, однако существенно больше, чем плацебо: следует сохранять осторожность, как и при назначении неселективных НПВС.
- Не разрешен к применению в США, Великобритании, Канаде, Австралии, Дании и др.
- Европейское агентство по оценке лекарственных средств запрещает применение у детей до 12 лет, у взрослых зарегистрирован только по 3 показаниям: острая боль, остеоартрит, дисменорея.
- По сравнению с другими НПВС в 1,3 раза чаще вызывает гепатотоксические эффекты и в 2 раза чаще при применении нимесулида развиваются тяжелые повреждения печени.
- Не представлен в Фармакопее США.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Нимесулид, таб. 100 мг — №20; 100 мг — №1000; 100 мг — №15000; Реплекфарм АО — Македония;
- актасулид, таб. 100 мг — №10; 100 мг — №20; Здравле-Лесковац ХФЗ АО — Сербия, далее — см. Приложение ☉.

Пироксикам (Piroxicam)**Фармакологический/химический класс АТХ**

Оксикамы.

Терапевтический класс АТХ

НПВС.

Механизм действия

См. диклофенак.

Фармакологические эффекты

- Противовоспалительный.
- Анальгезирующий.
- Жаропонижающий.
- Антидисменорейный.
- Антиагрегантный: функции тромбоцитов восстанавливаются через 2 нед после прекращения приема пироксикама.

Фармакокинетика

Абсорбция быстрая, полная, снижается при приеме с пищей. Связь с белками плазмы — 99%. Биотрансформация в печени. $T_{1/2}$ — 50 ч (в среднем от 30 до 60 ч, возможны индивидуальные колебания в диапазоне от 14 до 158 ч). Элиминация почками примерно 65% (менее 5% в неизменном виде), с фекалиями — 33%.

Показания к применению и дозирование

Воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата: дисменорея, ревматоидный артрит, подагрический артрит, остеоартроз, далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

Беременность, кормление грудью, далее — см. Приложение ☉.

Побочные эффекты

См. диклофенак.

Передозировка

- Симптомы в основном отражают токсичное действие препарата на ЖКТ, почки и ЦНС; гипопротромбинемия.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Общие для НПВС: см. диклофенак.

- Ацетилсалициловая кислота — снижение биодоступности и эффективности пироксикама (около 20%).
- Соли лития — увеличение концентрации ионов лития в крови.

Беременность

Рекомендации FDA категории X. Применять во время беременности нельзя.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Применять в период кормления грудью нельзя. В экспериментах на животных показано, что препарат подавляет лактацию.

Пациентку необходимо информировать о следующем — см.

Приложение ☉

Резюме и дополнительные сведения

- Общие сведения для всех НПВС.
— См. диклофенак.

Отличительные характеристики

- Пироксикам в дозе 20–40 мг однократно при умеренном и выраженном послеоперационном болевом синдроме производит обезболивающий эффект, сопоставимый с таковым при приеме других НПВС или морфина в дозе 10 мг.
- Пироксикам может повышать и понижать концентрацию глюкозы в плазме крови.
- Более высокий риск проявления побочных эффектов у больных с нарушениями функционального состояния почек.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Веро-Пироксикам, таб. п.п.о. 10 мг — №20; 20 мг — №20; Верофарм ОАО [г. Москва] — РФ;
- пироксикам, капс. 10 мг — №10; 10 мг — №20; 10 мг — №30; 10 мг — №100; 10 мг — №200; 20 мг — №10; 20 мг — №20; 20 мг — №30; 20 мг — №100; 20 мг — №200; Оболенское — фармацевтическое предприятие ЗАО — РФ, далее — см. Приложение ☉.

Бетаметазон (Betamethasone)

См. главу 7.1. Эстрогены, гестагены, глюкокортикоиды.

Гидрокортизон, кортизол (Hydrocortisone, Cortisol)

Фармакологический/химический класс АТХ

Глюкокортикоиды для системного применения, в чистом виде /глюкокортикоиды, далее — см. Приложение ☉.

Терапевтический класс АТХ

Глюкокортикоиды для системного применения, далее — см. Приложение ☉.

Механизм действия

Взаимодействие с внутриклеточными глюкокортикоидными рецепторами — образование димеров комплекса глюкокортикоид-глюкокортикоидный рецептор (освобождение рецептора от связей с белками теплового шока 70 и 90 и иммунофилина). Взаимодействие с другими белковыми факторами транскрипции, в том числе NF κ B и AP-1, регулирующих экспрессию многих белков иммунной системы, что приводит к подавлению экспрессии генов, кодирующих некоторые цитокины, коллагеназу и стромелизины.

Фармакологические эффекты

Противовоспалительный. Снижение или предупреждение тканевого ответа на воспаление: угнетение аккумуляции макрофагов и лейкоцитов, подавление фагоцитоза и высвобождения лизосомальных ферментов, синтеза медиаторов воспаления, блокада макрофагального ингибиторного фактора, уменьшение дилатации и проницаемости капилляров, снижение адгезии лейкоцитов к эндотелию, угнетение синтеза простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов, далее — см. Приложение ☉.

Фармакокинетика

Абсорбция быстрая и полная. При в/м введении: хорошо растворимые эфиры (натрия фосфат, натрия сукцинат) абсорбируются быстро; плохо растворимые (ацетат, ацетонид, диацетат, гексацетонид, тебутат) — медленно, но полностью. Связь с белками плазмы — 90–95%. Биотрансформация происходит в печени до неактивных метаболитов (СУРЗА4). $T_{1/2}$ в плазме 1,5–2 ч, в тканях 8–12 ч. Элиминация почками (неактивные метаболиты), незначительно с желчью.

Показания к применению и дозирование

- Ускорение созревания легких недоношенного плода, профилактика респираторного дистресс-синдрома.
- Реактивный синовит, ревматоидный артрит.
- Адреногенитальный синдром с потерей натрия, тиреотоксический криз, тиреоидит; врожденная гиперплазия надпочечников, далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

Системное применение. Единственное противопоказание для кратковременного применения по жизненным показаниям — гиперчувствительность, далее — см. Приложение ☉.

Побочные эффекты

- Системное применение.
 - Частота развития и выраженность побочных эффектов зависит от длительности применения, величины используемой дозы и возможности соблюдения циркадного ритма назначения.
 - Со стороны эндокринной системы: дисменорея, аменорея, миастения, стрии, задержка полового развития у детей, снижение толерантности к глюкозе, «стероидный» сахарный диабет или

манифестация латентного сахарного диабета, далее — см. Приложение ☉.

Передозировка

- Тошнота, рвота, расстройства сна, эйфория, возбуждение, депрессия. При длительном применении в высоких дозах — остеопороз, задержка жидкости в организме, повышение АД и другие признаки гиперкортицизма, включая синдром Иценко–Кушинга, вторичная надпочечниковая недостаточность.
- Лечение. На фоне постепенной отмены препарата поддержание жизненно важных функций, коррекция электролитного баланса, антациды, фенотиазины, препараты Li^+ ; при синдроме Иценко–Кушинга — аминоглутетимид®.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA категории C. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились.

Кормление грудью

Отличительные характеристики. Эндогенный глюкокортикоид с сопоставимой минералокортикоидной активностью. Не содержит фтора. Эталон для сравнения с другими глюко- и минералокортикоидами. Применяют внутрь, парентерально, внутрисуставно.

Проникает в грудное молоко. Нарушения не зарегистрированы. Назначение физиологических или низких фармакологических доз (эквивалентно 25 мг кортизона или 5 мг преднизона) не вызывают нарушений со стороны ребенка.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Кортэф, таб. 10 мг — №50; 10 мг — №100; 20 мг — №50; 20 мг — №100; 5 мг — №50; 5 мг — №100; Патеон Инк — Канада.

Парентеральное введение

- Гидрокортизон, лиоф. для приг. р-ра для в/в введ. 100 мг — №5; 100 мг — №10; 25 мг — №5; 25 мг — №10; РФ, далее — см. Приложение ☉.

Преднизолон

См. главу 7.1. Эстрогены, гестагены, глюкокортикоиды.

Гиалуронидаза (Hyaluronidase)

Фармакологический/химический класс АТХ

Прочие средства, применяемые в гематологии/ферменты.

Терапевтический класс АТХ

Прочие средства, применяемые в гематологии.

Механизм действия

Катализирует реакцию гидролиза глюкозамидиновой связи между C_1 атома глюкозамина и C_4 атома глюкуроновой кислоты в молекуле гиалуроновой кислоты.

Фармакологические эффекты

- Деполимеризация гиалуроновой кислоты.
- Снижение вязкости межклеточного вещества, повышение проницаемости его для лекарственных средств.
- Повышение скорости рассасывания внеклеточной жидкости (например, при подкожных инъекциях — гиподермолиз).
- Длительность действия при внутрикожном введении составляет 48 ч.

Фармакокинетика

Не изучена.

Показания к применению и дозирование

- Угрожающие преждевременные роды.
- Ожоговые, травматические, послеоперационные рубцы; длительно не заживающие язвы, гематома мягких тканей поверхностной локализации; далее — см. Приложение 6.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, острые инфекционно-воспалительные заболевания.
- Сопутствующий прием эстрогенов.

Побочные эффекты

Аллергические реакции; местнораздражающее действие: кровотечение, волдыри, жжение, похолодание и обесцвечивание кожи, сердцебиение, чувство давления, крапивница, инфекция, воспаление, зуд, припухлость, онемение, боль, сыпь, покраснение, шрамы, покалывание, отек, болезненность, изъязвление, повышение температуры в месте инъекции; отек.

Передозировка

- Озноб, головокружение, местный отек, эритема, гипотензия, тахикардия, тошнота, рвота.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- α -Адреноблокаторы, допамин — не использовать гиалуронидазу с целью увеличения всасываемости данных средств.
- АКТГ, антигистаминные средства, гидрокортизон, салицилаты, эстрогены — снижение активности гиалуронидазы (необходимо увеличение дозы).
- Местно анестезирующие средства — ускорение начала действия местных анестезирующих средств, уменьшение отека, укорочение действия, повышение риска интоксикации вследствие более высокой абсорбции местных анестетиков.

Беременность

Рекомендации FDA категории С. Адекватных и хорошо контролируемых исследований на животных и у человека не проводилось. *С осторожностью!*

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. *С осторожностью!*

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Парентеральное введение**

- Лидаза, лиоф. для приг. р-ра для инъек. и мест. прим. 64 УЕ — №5; 64 УЕ — №10; РФ, далее — см. Приложение ☉.

Глюкозамин (Glucosamine)**Фармакологический/химический класс АТХ**

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства/прочие нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства.

Терапевтический класс АТХ

Противовоспалительные и противоревматические средства.

Механизм действия

Восполнение дефицита глюкозамина, стимуляция синтеза протеогликанов и гиалуроновой кислоты синовиальной жидкости.

Фармакологические эффекты

- Стимуляция регенерации хрящевой ткани, восстановление функции суставов.
- Анальгетический.

Фармакокинетика

Абсорбция в тонкой кишке, быстрая и полная. $T_{1/2}$ — 68 ч.

Показания к применению и дозирование

- Остеоартроз периферических суставов и позвоночника.
- Остеохондроз, спондилез.
 - Внутрь. Порошок для приготовления раствора для приема внутрь, содержимое 1 пакетика (1,5 г) растворить в 200 мл воды, принимать 1 раз в сутки в течение 6 нед; курс лечения повторять с интервалом 2 мес.
 - Внутрь. Таблетки по 600 мг 3 раза в день или по 750 мг 2 раза в день.
 - Внутримышечно. Раствор для внутримышечного введения по 400 мг 3 раза в неделю (ампулу с препаратом предварительно разводят прилагаемым растворителем). Можно сочетать с одновременным приемом внутрь. Курс лечения — 4–6 нед; при необходимости курс лечения повторяют с интервалом 2 мес.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью.
- Гиперчувствительность, фенилкетонурия (для лекарственных форм, содержащих аспартам).

- Раствор для внутримышечного введения (вследствие наличия лидокаина в составе): гиперчувствительность (в том числе к лидокаину), нарушение внутрисердечной проводимости, острая сердечная недостаточность, эпилепсия в анамнезе, тяжелая почечная/печеночная недостаточность.
- *С осторожностью!* Бронхиальная астма, непереносимость морепродуктов (креветки, моллюски), сахарный диабет.
- Раствор для внутримышечного введения: ХСН, артериальная гипотензия.

Побочные эффекты

- Гастралгия, метеоризм, диарея, запоры, аллергические реакции (крапивница, кожный зуд).
- Раствор для внутримышечного введения дополнительно (вследствие содержания лидокаина в составе): рвота, сонливость, диплопия, головная боль, головокружение, онемение языка и слизистой оболочки полости рта, тремор, эйфория, дезориентация, нарушение сердечной проводимости.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Полусинтетические пенициллины, хлорамфеникол — уменьшение их абсорбции.
- Тетрациклины — увеличение их абсорбции.
- Для раствора для внутримышечного введения (вследствие наличия лидокаина в составе): необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении с β -адреноблокаторами, дигоксином, аймалином, амиодароном, верапамилом, хинидином, прокаинамидом, гексобарбиталом, тиопенталом натрия, ингибиторами MAO, полимиксином В, снотворными и седативными лекарственными средствами, циметидином.

Беременность

Противопоказан.

Кормление грудью

Противопоказан.

Резюме и дополнительные сведения

- Общие для всех хондропротекторов.
 - Необходимо дальнейшее изучение долгосрочной эффективности и безопасности хондропротекторов.

Отличительные характеристики

- Глюкозамина сульфат (с хондроитина сульфатом 800 мг) — эффективен для длительного лечения остеоартрита.

- При остеоартрозе коленных суставов глюкозамина сульфат (1500 мг в сутки) по эффективности сопоставим с ибупрофеном (1200 мг в сутки), лучше переносим.

– Не представлен в Фармакопее США.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Аминоартрин, таб. 300 мг — №20; 300 мг — №30; 300 мг — №50; 300 мг — №1500; Московская фармацевтическая фабрика ОАО — РФ;
- глюкозамин, таб. 300 мг — №50; 300 мг — №100; РФ, далее — см. Приложение ☉.

Хондроитина сульфат (*Chondroitin sulfate*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства/прочие нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства.

Терапевтический класс АТХ

Противовоспалительные и противоревматические средства.

Механизм действия

Производное галактозамина, входит в состав гликозаминогликанов.

Фармакологические эффекты

- Противовоспалительный, анальгетический — развивается не сразу, продолжается до трех месяцев по окончании лечения
- Хондропротективный, стимуляция регенерации хрящевой ткани.

Фармакокинетика

F — 13%. Элиминация почками в течение 24 ч.

Показания к применению и дозирование

- Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника.
 - Остеоартроз с преимущественным поражением крупных суставов 800 мг/сут, 1200 мг/сут в один или три приема.
- Для местных форм.
 - Мазь и гель: дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника — остеопороз; переломы костей (для ускорения образования костной ткани).
 - Внутрь: 0,75 г 2 раза в сутки — первые 3 нед, затем — 0,5 г 2 раза в день, 400 мг 3 раза в день — терапевтический эффект развивается не сразу, продолжается до трех месяцев по окончании лечения. Запивать водой.
 - Внутримышечно: 0,1 г через день; при хорошей переносимости дозу увеличивать, начиная с четвертого введения, до 0,2 г. Курс — 25–35 инъекций. Повторный курс — через 6 мес.
 - Наружно: 2–3 раза в день на кожу над очагом поражения. Курс — 2–3 нед. При необходимости — повторить.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Для местных форм — гиперчувствительность, нарушение целостности кожных покровов в местах предполагаемого нанесения.
- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью, кровотечения и склонность к кровоточивости, тромбофлебиты. Для местных форм — беременность, кормление грудью, возраст до 18 лет.

Побочные эффекты

- Аллергические реакции, геморрагии в месте инъекции.
- Гастралгия, диарея, запор, кожные проявления, отек век, нижних конечностей, облысение, экстрасистолия.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Непрямые антикоагулянты, антиагреганты, фибринолитики — усиление их действия, что требует более частого контроля показателей свертывания крови при совместном применении.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Пациентку необходимо информировать о следующем — см.

Приложение ☉**Резюме и дополнительные сведения**

- Общие для всех хондропротекторов.
— См. глюкозамин.

Отличительные характеристики

- Применение хондроитин сульфата позволяет снизить дозу НПВС.
- Следует избегать попадания мази и геля на слизистые оболочки и открытые раны.
- Не представлен в Фармакопее США.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Артра хондроитин, капс. 250 мг, 500 мг, 750 мг — №30; №60; №1000; Юнифарм Инк — США, далее — см. Приложение ☉.

Витамин Е (*Tocopherol*)

См. главу 6.9. Витамины.

6.11. БОЛЕЗНИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. ЭПИЛЕПСИЯ

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		Беременность	Лактация
		При беременности	При лактации		
Транквилизаторы					
Диазепам	1	Во II, III триместре	Нет	D	Нет данных
Клоназепам	2	Во II, III триместре	Нет	D	Нет данных
Оксазепам	3	Во II, III триместре	Нет	Нет данных	Нет данных
Нитразепам	4	Во II, III триместре	Нет	Нет данных	Нет данных
Снотворные средства (гипнотики)					
Доксиламин	5	Да	Нет	B	Нет данных
Седативные средства					
Натрия бромид	6	Нет данных	Нет	Нет данных	Нет данных
Калия бромид	7	Нет данных	Нет	Нет данных	Нет данных
Антидепрессанты					
Пароксетин	8	Нет	Нет	C	Нет данных
Сертралин	9	Нет	Нет	C	Нет данных
Флувоксамин	10	Нет	Нет	C	Нет данных
Флуоксетин	11	Нет	Нет	C	Нет данных
Ноотропы (церебропротекторы)					
Меклофеноксат	12	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Пиритинол	13	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Пирацетам	14	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
γ-Аминомасляная кислота	15	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Аминофенилмасляная кислота	16	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных

6.11.1. Транквилизаторы

Диазепам (*Diazepam*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Анксиолитики/производные бензодиазепаина.

Терапевтический класс АТХ

Психолептики.

Механизм действия

Производное бензодиазепаина длительного действия; вызывает угнетение ЦНС от легкой седации до комы, в зависимости от дозы, точный механизм неизвестен; предполагается усиление эффектов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК, основного ингибиторного нейротрансмиттера ЦНС) путем более прочного ее связывания с рецепторами типа А (ГАМК_A). Агонист бензодиазепиновых рецепторов, известных как бензодиазепин-ГАМК_A-рецептор-хлорид ионофорный комплекс.

Фармакологические эффекты

- Седативно-снотворный (умеренный); укорачивает период засыпания, увеличивает продолжительность сна, снижает количество ночных пробуждений).
- Противосудорожный (гиперполяризация, вызываемая бензодиазепинами, снижает способность нейрона к деполяризации до порога, необходимого для выработки потенциала действия, что, в свою очередь, повышает судорожный порог; подавляют распространение судорожной активности в коре, таламусе и лимбических структурах, но не устраняет патологическое возбуждение судорожного очага, далее — см. Приложение ☉.

Фармакокинетика

Абсорбция после приема внутрь, внутримышечного введения (в дельтовидную мышцу, в иные места может быть медленной и изменчивой) и ректального введения быстрая и полная. F — 90%. Связь с белками плазмы очень высокая — 98%. Может проходить через плаценту, через ГЭБ и в грудное молоко. $T_{C_{max}}$ после приема внутрь — 1–2 ч (после внутримышечного введения — 0,5–1,5 ч, после внутривенного введения — 0,25 ч; стерильная эмульсия: после внутримышечного введения — >2 ч, после внутривенного введения — 0,13–0,25 ч; ректальный гель — 1,5 ч). C_{ss} в плазме обычно достигается в течение 5–14 дней. Биотрансформация в печени. Элиминация: почками (70% в виде глюкуронидов, 1–2% в неизменном виде), кишечником (<10%).

Показания к применению и дозирование

- Преэклампсия, эклампсия.

– Преэклампсия: начальная доза — 10–20 мг внутривенно, затем по 5–10 мг внутрь 3 раза в сутки.

- Эклампсия: во время криза внутривенно 10–20 мг, затем при необходимости внутривенно струйно или капельно, не более 100 мг/сут.
 - *Исследования показали большую эффективность при использовании магния сульфата (Duley L., Henderson-Smart D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia // The Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2003. — Issue 4. — Art. No.: CD000127. DOI: 10.1002/14651858.CD000127).*
- Анестезия (в качестве дополнительного средства, в составе премедикации с целью снятия тревоги и напряжения).
 - Внутримышечно или внутривенно, 5–10 мг перед оперативным вмешательством; необходима индивидуальная коррекция дозы.
 - Внутримышечно или внутривенно (в виде стерильной эмульсии), 10 мг за 1–2 ч до оперативного вмешательства.
 - Премедикация: накануне операции, вечером, 10–20 мг внутрь; подготовка к операции — за 1 ч до начала анестезии внутримышечно, 10–20 мг.
- Тяжелые судорожные расстройства и эпилептический статус (в качестве дополнительного средства).
 - Внутривенно (в том числе в виде стерильной эмульсии), начальная доза — 5–10 мг; при необходимости дозу повторяют с интервалом 10–15 мин до кумулятивной дозы 30 мг; при необходимости режим может быть повторен через 2–4 ч.
 - Ректально (в виде ректального раствора), 150–500 мкг (0,15–0,5 мг)/кг (максимум 20 мг) на введение.
 - Ректально (в виде ректального геля), 200 мкг (0,2 мг)/кг (доза округляется до ближайшего целого числа; у пожилых и ослабленных пациентов доза округляется до ближайшего меньшего целого числа); при необходимости введение повторяют через 4–12 ч.
- Эпилепсия (рефрактерная, с целью купирования припадка или повышения судорожной активности у пациентов, получающих адекватную противосудорожную терапию).
 - Ректальный гель диазепама может применяться на дому ухаживающим за больным, способным дифференцировать припадок и обученным правилам применения.
 - Внутрь, 2–10 мг 2–4 раза в сутки, далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- Беременность (особенно I триместр), кормление грудью.
- Гиперчувствительность к диазепаму или любому другому бензодиазепину, или любому компоненту лекарственной формы.
- Острые интоксикации препаратами, оказывающими угнетающее действие на ЦНС (в том числе наркотические анальгетики и снотворные средства).
- Острая дыхательная недостаточность.

- *С осторожностью!* Кома, шок, миастения, острые отравления алкоголем (с ослаблением жизненно важных функций), тяжелая ХОБЛ (прогрессирование дыхательной недостаточности).

Побочные эффекты

- Гематологические: анемия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия/сердцебиение, гипотензия, остановка сердца (при парентеральном применении, особенно у пожилых, тяжелобольных, в том числе ХОБЛ, при нестабильной гемодинамике или превышении скорости внутривенного введения).
- Со стороны ЖКТ: боли или спазмы в животе, запор, диарея, сухость во рту или нарастающая жажда, тошнота или рвота, изжога, снижение аппетита, икота, тошнота, рвота.
- Со стороны дыхательной системы: апноэ (15% пациентов при парентеральном применении, особенно у пожилых, тяжелобольных, в том числе ХОБЛ, при нестабильной гемодинамике или превышении скорости внутривенного введения), усиление бронхиальной секреции или повышенное слюноотделение, нарушение ФВД, далее — см. Приложение 6.

Передозировка

- Клинические проявления: длительная спутанность сознания, снижение рефлексов, выраженная сонливость или кома, судороги, пошатывание, медленный пульс, невнятная речь, затруднение дыхания, выраженная слабость.
- Лечение.
 - Снижение абсорбции: если пациентка в сознании и при отсутствии риска его утраты или судорог — индукция рвоты, прием активированного угля; у бессознательных пациентов возможно промывание желудка через эндотрахеальную трубку с манжеткой (для предотвращения аспирации рвотных масс).
 - Ускорение элиминации: инфузионная терапия.
 - Специфическая терапия: после обеспечения дыхания и катетеризации периферической вены возможно введение флумазенила (специфического антагониста бензодиазепиновых рецепторов, купирующего седативный эффект бензодиазепинов). После введения необходимо наблюдение на предмет рецидива седации. Флумазенил может провоцировать судороги, особенно при длительной терапии бензодиазепинами или при комбинировании их с циклическими антидепрессантами, поэтому применение флумазенила не рекомендуется у пациентов, страдающих эпилепсией.
 - При угнетении дыхания: кислород.

- Гипотензия: вазопрессоры внутривенно (допамин, норэпинефрин, метараминол).
- Мониторинг: ЧДД, ЧСС, АД.
- Поддерживающая терапия: ИВЛ (поддержание адекватной вентиляции легких), инфузионная терапия (поддержание АД на адекватном уровне).
- При возбуждении нельзя использовать барбитураты (возможно усиление возбуждения и/или удлинение угнетения ЦНС).
- Роль диализа при лечении передозировки бензодиазепинов неизвестна.

Клинически значимые взаимодействия

- Антациды — замедление абсорбции диазепама без влияния на ее степень.
- Диазепам метаболизируется также с участием цитохрома СYP3A. Ингибиторы СYP3A —повышение концентрации и потенциальной токсичности диазепама.
- Зидовудин — комбинирование с бензодиазепинами может, теоретически, конкурентно ингибировать глюкоронирование в печени и снизить клиренс зидовудина с повышением его токсичности.
- Изониазид — возможно снижение элиминации диазепама с повышением его концентрации в плазме крови, может потребоваться коррекция доз.
- Ингибиторы MAO, аналептики, психостимуляторы — снижение активности диазепама, далее — Приложение ☉.

Беременность

Рекомендации FDA категории D. Проникает через плаценту. При использовании в качестве антиконвульсанта необходимо соотносить риск и пользу.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко; поскольку новорожденные медленнее метаболизируют бензодиазепины, возможно развитие седации, нарушение кормления и/или снижение массы тела новорожденного.

Пациентку необходимо информировать о следующем — см.

Приложение ☉

Резюме и дополнительные сведения — см. Приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Седуксен, таб. 5 мг — №20; Гедеон Рихтер-РУС ЗАО — РФ;
- сибазон, таб. 5 мг — №10; 5 мг — №20; 5 мг — №50; РФ.

Парентеральное введение

- Реланиум, р-р для в/в и в/м введ. 5 мг/мл — 2 мл №5; 5 мг/мл — 2 мл №10; далее — см. Приложение ☉.

Клоназепам (*Clonazepam*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Производное бензодиазепаина.

Терапевтический класс АТХ

Противоэпилептическое средство.

Механизм действия

См. диазепам.

Фармакологические эффекты

- Противосудорожный.
- Антипанический (по 2 мг/сут), анксиолитический.
- Седативно-снотворный.
- Миорелаксирующий.

Фармакокинетика

F — $98 \pm 31\%$. Связь с белками плазмы — 85%. Биотрансформация в печени (СУРЗА). $T_{1/2}$ — 18–50 ч. Cl — $1,55 \pm 0,28$ мл/мин. Элиминация почками (менее 2% в неизменном виде).

Показания к применению и дозирование

- Эпилепсия. Взрослым — внутрь: в начале лечения — в дозе 1–2 мг/сут в 3 приема; средняя терапевтическая доза — 2–4 мг. Максимальная доза — 20 мг/сут.
 - Первично- и вторично-генерализованные тонико-клонические судороги.
 - Типичные и атипичные абсансы, атонические припадки (синдром Леннокса–Гастро).
 - Фокальные припадки.
 - Эпилептический статус. Взрослым — по 1 мг внутривенно медленно капельно или струйно; при необходимости введение повторяют. Скорость введения не должна превышать 0,25–0,5 мг/мин (0,5–1 мл приготовленного раствора). Максимальная доза для внутривенного введения — 13 мг. Во избежание флебита раствор, содержащий 1 мг препарата, можно вводить только после добавления 1 мл растворителя. Инъекционный раствор готовят непосредственно перед использованием. Внутривенное введение выполняют медленно, под постоянным контролем ЭЭГ, частоты дыхания и артериального давления. Клоназепам может частично адсорбироваться поливинилхлоридными материалами, поэтому рекомендовано либо употреблять стеклянные емкости, либо (если применяют емкости из ПВХ) вводить смесь немедленно (в ближайшие 4 ч). Время инфузии не должно превышать 8 ч.
- Психомоторное возбуждение, далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- Беременность (особенно I триместр), кормление грудью.

- Гиперчувствительность, угнетение дыхательного центра, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких (прогрессирование дыхательной недостаточности), острая дыхательная недостаточность, миастения, кома, шок, ЗУГ (острый приступ или предрасположенность), острая алкогольная интоксикация с ослаблением жизненно важных функций, острые отравления наркотическими анальгетиками и снотворными препаратами, тяжелая депрессия (суицидальные наклонности).
- *С осторожностью!* Спинальная или мозжечковая атаксия, гиперкинезы, гипопропротеинемия (заболевания, приводящие к ее развитию), лекарственная зависимость в анамнезе, склонность к злоупотреблению психоактивными препаратами, хронический алкоголизм, почечная и (или) печеночная недостаточность, ХСН, органические заболевания головного мозга, бронхоспастический синдром, психозы (парадоксальное усиление симптомов), нарушение глотания у детей, синдром ночного апноэ (установленное или предполагаемое), пред- и послеоперационный периоды (подавление кашлевого рефлекса), пожилой возраст.

Побочные эффекты

- При парентеральном введении: угнетение дыхания, апноэ, остановка сердца, гипотензия, брадикардия, мышечная слабость.
- Спутанность сознания, нарушения мышления и поведения, парадоксальные реакции (ажитация), агрессия, галлюцинации, враждебность, вспышки гнева, бессонница, необычное возбуждение, нервозность, физическая и психическая зависимость, синдром отмены.
- Тахикардия.
- Сонливость, утомляемость, головокружение, нарушение координации.
- Аллергические реакции (сыпь, зуд).
- Агранулоцитоз, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения.
- Экстрапирамидные реакции, дистония.
- Нарушение функций печени.

Передозировка

- См. диазепам.
- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

См. диазепам.

Беременность

Рекомендации FDA категории D.

Кормление грудью

Предположительно проникает в грудное молоко, как и другие бензодиазепины. Вероятно, может вызвать осложнения у грудного ребенка, аналогичные таковым при применении диазепама (см. диазепам).

Пациентку необходимо информировать о следующем — см.

Приложение ☉

Резюме и дополнительные сведения

- Общие сведения для всех бензодиазепинов.
— См. диазепам.

Отличительные характеристики

- Эффективен для лечения панических расстройств, может быть альтернативным средством лечения тонико-клонических, фокальных припадков, абсансов, эпилептического статуса, мышечного гипертонуса.
- Редко используют в эпилептологии, так как к клоназепаму быстро (чаще всего — через 3 мес) вырабатывается толерантность (у 30% пациентов).
- Отмена лечения должна быть постепенной.
- Неэффективен для профилактики мигрени.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Клоназепам, таб. 0,5 мг — №30; 2 мг — №30; Ремедика Лтд — Кипр;
- клоназепам, таб. 0,5 мг — №30; 2 мг — №30; Тархоминский фармацевтический завод «Польфа» А.О. — Польша.

Оксазепам (*Oxazepam*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Анксиолитики/производные бензодиазепина.

Терапевтический класс АТХ

Психолептики.

Механизм действия

Производное бензодиазепина промежуточной длительности действия, один из метаболитов диазепاما, клоразепата; вызывает угнетение ЦНС от легкой седации до комы, в зависимости от дозы, точный механизм неизвестен; предполагается усиление эффектов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК, основного ингибиторного нейротрансмиттера ЦНС) путем более прочного ее связывания с рецепторами типа А (ГАМК_A); агонист бензодиазепиновых рецепторов.

Фармакологические эффекты

- Анксиолитический.
- Седативно-снотворный (умеренный; укорачивает период засыпания, увеличивает продолжительность сна, снижает количество ночных пробуждений).

Фармакокинетика

Абсорбция после приема внутрь быстрая (2 ч) и полная. Связь с белками плазмы — 97%. Проникает через плаценту, ГЭБ, в грудное молоко.

C_{ss} в плазме обычно достигается в течение 1–3 дней. $T_{C_{max}}$ после приема внутрь — 1–4 ч. C_{max} после приема внутрь 30 мг — 450 нг/мл. Биотрансформация в печени путем непосредственной конъюгации с глюкуроновой кислотой до неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ — 5–15 ч (средней продолжительности действия). Элиминация почками, с фекалиями.

Показания к применению и дозирование

- Тревожные состояния (в виде кратковременной терапии, с целью быстрого купирования симптоматики).
– Внутрь, 10–30 мг 3–4 раза в сутки.
- Вегетативная лабильность (у женщин: менопаузальные нарушения).
- Тревожность, связанная с депрессией (в составе комплексной терапии).
– Внутрь, 10–30 мкг 3–4 раза в сутки, далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- Беременность (особенно I триместр).
- Кормление грудью.
- Гиперчувствительность к оксазепаму или любому другому бензодиазепину, или любому компоненту лекарственной формы.
- ЗУГ (острый приступ или предрасположенность).
- Острые отравления наркотическими анальгетиками, снотворными и психоактивными средствами.
- Острая дыхательная недостаточность.
- *С осторожностью!* Тяжелая ХОБЛ (прогрессирование дыхательной недостаточности), тяжелая депрессия (могут проявляться суицидальные наклонности), кома, шок, миастения, острые отравления алкоголем (с ослаблением жизненно важных функций).

Побочные эффекты

См. диазепам.

Передозировка

- См. диазепам.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

См. диазепам.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Рекомендуется избегать применения при беременности, тщательно соотносить потенциальные риск и пользу и исключать беременность до начала терапии.

Кормление грудью

Вероятно, проникает в грудное молоко.

Пациентку необходимо информировать о следующем — см.

Приложение ☉

Резюме и дополнительные сведения — см. Приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Нозепам, таб. 10 мг — №10; 10 мг — №20; 10 мг — №40; 10 мг — №50; 10 мг — №100; 10 мг — №250; РФ;
- нозепам, таб. 10 мг — №10; 10 мг — №20; 10 мг — №50; Ай Си Эн Лексредства ОАО — РФ;
- нозепам, таб. 10 мг — №50; Органика ОАО — РФ;
- оксазепам-Ферейн, таб. 10 мг — №10; 10 мг — №20; 10 мг — №40; 10 мг — №50; 10 мг — №100; Брынцалов-А ЗАО — РФ;
- тазепам, таб. 10 мг — №50; Тархоминский фармацевтический завод «Польфа» А.О. — Польша.

Нитразепам (*Nitrazepam*)**Фармакологический/химический класс АТХ**

Снотворные и седативные средства/производные бензодиазепа.

Терапевтический класс АТХ

Психолептики.

Механизм действия

Производное бензодиазепа средней продолжительности действия; вызывает угнетение ЦНС от легкой седации до комы, в зависимости от дозы, агонист бензодиазепиновых рецепторов.

Фармакологические эффекты

- Седативно-снотворный (умеренный; укорачивает период засыпания, увеличивает продолжительность сна, снижает количество ночных пробуждений).
- Противосудорожный.
- Центральный миорелаксирующий.
- Анксиолитический.

Фармакокинетика

Абсорбция после приема внутрь быстрая (2 ч) и полная. F — 54–98% (в зависимости от лекарственной формы). При приеме одновременно с пищей всасывание замедляется и C_{\max} в плазме уменьшается на 30%. Связь с белками плазмы — 87%. Фаза распределения активного вещества в организме очень сильно варьирует, составляя 1,7–3,5 ч. T_{Cmax} после приема внутрь — 2–3 ч. C_{\max} — 0,08–0,1 мкг/мл при приеме внутрь 10 мг. V_D увеличивается с возрастом больных и составляет 1,3–2,6 л/кг. Проникает через плаценту, ГЭБ, в грудное молоко. C_{ss} в плазме обычно достигается в течение 2–3 дней. Биотрансформация в печени путем восстановления нитрогруппы и последующего ацетилирования. Элиминация почками (65–71%, 1% в виде неизмененного вещества), с фекалиями (14–20%).

Показания к применению и дозирование

- Бессонница (затруднение засыпания, частое ночное пробуждение, ранее пробуждение).

- Отсутствие купирования бессонницы через 7–10 дней терапии, усиление ее или появление новых изменений поведения или мышления могут свидетельствовать о психическом или соматическом заболевании.
- Внутрь, 5–10 мг на ночь.
- Транзиторная бессонница, обусловленная резкой сменой часовых поясов при дальних перелетах или изменением режима бодрствования.
 - Внутрь, 5–10 мг на ночь.
 - Максимальная разовая доза в качестве снотворного для взрослых — 20 мг.
- Энцефалопатии, сопровождающиеся эпилептическими миоклоническими припадками (в составе комбинированной терапии), далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к алпразоламу или любому другому бензодиазепину, или любому компоненту лекарственной формы.
- ЗУГ (острый приступ или предрасположенность).
- Острые отравления наркотическими анальгетиками, снотворными и психоактивными средствами, острая дыхательная недостаточность, наркомания, алкоголизм, височная эпилепсия, гиперкапния, беременность (особенно I триместр), кормление грудью.
- *С осторожностью!* Тяжелая депрессия (могут проявляться суицидальные наклонности), тяжелая ХОБЛ (прогрессирование дыхательной недостаточности), кома, шок, миастения, нарушение глотания у детей, острые отравления алкоголем (с ослаблением жизненно важных функций).

Побочные эффекты

- Гематологические: анемия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия/сердцебиение, гипотензия.
- Со стороны ЖКТ: боли или спазмы в животе, запор, диарея, сухость во рту или нарастающая жажда, тошнота или рвота, изжога, снижение аппетита, булимия.
- Со стороны дыхательной системы: усиление бронхиальной секреции или повышенное слюноотделение, угнетение дыхательного центра.
 - Повышает риск аспирации у новорожденных и детей раннего возраста, далее — см. Приложение ☉.

Передозировка

- См. диазепам.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- См. диазепам.

- Циметидин, пероральные эстрогенсодержащие контрацептивы — возможно замедление метаболизма нитразепама в печени и замедление его элиминации, удлинение $T_{1/2}$ и длительности действия, повышение концентрации в плазме крови при параллельном применении.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко.

Пациентку необходимо информировать о следующем — см.

Приложение ☉

Резюме и дополнительные сведения — см. Приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Нитразепам, таб. 10 мг — №10; 10 мг — №20; 10 мг — №50; 5 мг — №10; 5 мг — №20; 5 мг — №50; РФ;
- нитразепам, таб. 5 мг — №10; 5 мг — №20; 5 мг — №50; Московский эндокринный завод ФГУП — РФ;
- нитразепам, таб. 5 мг — №20; Органика ОАО — РФ.

6.11.2. Снотворные средства (гипнотики)

Доксиламин (*Doxylamine*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Антигистаминные средства для системного применения/этанолламины.

Терапевтический класс АТХ

Антигистаминные средства для системного применения.

Механизм действия

Конкурентная обратимая блокада H_1 -рецепторов эффекторных клеток, предотвращение (но не устранение) эффектов, опосредованных гистамином. Блокада м-холинорецепторов.

Фармакологические эффекты

- Антигистаминный (противоаллергический).
- Седативный и снотворный: ингибирование гистамин-N-метилтрансферазы (блокада центральных H_1 -рецепторов), психостимулирующий (реже): возбуждение, беспокойство, нервозность, бессонница, далее — см. Приложение ☉.

Фармакокинетика

Абсорбция хорошая. Объем распределения высокий, проникает через ГЭБ. Биотрансформация в печени. $T_{1/2}$ — 10 ч. Элиминация почками в неизменном виде — 60%, с фекалиями.

Показания к применению и дозирование

- Бессонница: по 15–25 мг за 15–30 мин до сна (низкая клиническая эффективность).

- Аллергические реакции: по 12,5–25 мг 4–6 раз в сутки, максимальная суточная доза — 150 мг.
- Кожный зуд.
- Простудные заболевания, кашель, в составе комбинированных препаратов (эффект сомнителен).

Противопоказания

- Кормление грудью.
- Гиперчувствительность, задержка мочи.
- *С осторожностью!* Беременность, бронхиальная астма, пилоростеноз.

Побочные эффекты

- Часто: анафилактические реакции, сонливость, боли в области желудка, тошнота, нарушения ритма и сердцебиение, крапивница, отек.
- Редко: спутанность сознания, слабость, головокружение, нечеткость или другие изменения зрения, нарушения координации (неуклюжесть или неустойчивость), тремор, судороги, сгущение слюзи, сухость полости рта, холестаза, гепатит или другие нарушения функции печени, запор, диарея, нарушения менструального цикла, затрудненное или болезненное мочеиспускание, парадоксальная реакция (кошмарные сновидения, беспокойство, двигательное возбуждение).
- Частота неизвестна: боли в животе, тошнота, усталость.

Передозировка

- Антихолинергические эффекты: неуклюжесть или неустойчивость, сухость полости рта, носа или глотки, прилив крови к лицу, одышка.
- Угнетение ЦНС (сонливость) или стимуляция ЦНС (галлюцинации, судороги, беспокойный сон).
- Гипотензия, рабдомиолиз.
- Лечение симптоматическое, не использовать дыхательные analeптики ввиду угрозы развития судорог!

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA категории В.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Применение не рекомендуется из-за повышения возбудимости у грудных детей.

Пациентку необходимо информировать о следующем — см.

Приложение ☉

Резюме и дополнительные сведения — см. Приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Донормил, таб. п.о. 15 мг — №15; 15 мг — №30; Бристол-Майерс Сквибб — Франция;
- донормил, таб. шип. 15 мг — №20; Бристол-Майерс Сквибб — Франция.

6.11.3. Седативные средства

Натрия бромид (*Sodium bromide*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Снотворные и седативные средства/прочие снотворные и седативные средства.

Терапевтический класс АТХ

Психолептики.

Механизм действия

Не установлен; усиление процессов торможения в коре головного мозга; конкуренция брома с хлором.

Фармакологические эффекты

- Снотворный.
- Седативный.
- Противосудорожный.

Фармакокинетика

Абсорбция хорошая. Распределение в организме внеклеточное. Биотрансформация отсутствует. $T_{1/2}$ — 12 дней. Элиминация почками, с фекалиями, с потом.

Показания к применению и дозирование

- Раздражительность, бессонница.
— Внутрь, до еды по 0,1–1 г 3–4 раза в сутки.
- Неврастения, невроз, истерия, хореза, истерия, АГ (начальная стадия) — в составе комбинированной терапии.
- Эпилепсия в составе комбинированной терапии.
— Начальная доза — 1–2 г, с постепенным повышением на 1–2 г в неделю до суточной дозы 6–8 г (одновременно ограничить потребление поваренной соли до 5–10 г при дозе калия бромида 4–5 г).

Противопоказания

- Гиперчувствительность, депрессия, печеночная и/или почечная недостаточность, дыхательная недостаточность.
- *С осторожностью!* Болевой синдром; острая порфирия.

Побочные эффекты

- «Бромизм» при длительном применении: ринит, кашель, конъюнктивит, вялость, ослабление памяти, апатия, кожная сыпь (*аспне bromica*).
- Аллергические реакции, гастралгия, диарея.

Передозировка

- Тошнота, рвота, нарушение речи, нарушение памяти, сонливость, раздражительность, атаксия, тремор, галлюцинации, мания, бред, психозы, ступор, кома и другие признаки повреждения ЦНС; кожная сыпь, токсический эпидермальный некролиз.

- Лечение острого отравления: удаление препарата из ЖКТ, в/в введение натрия хлорида (конкурент брома); диуретическая терапия; гемодиализ.
- Лечение хронического отравления («бромизм»): вводить 10–20 г/сут натрия хлорида в сочетании с большим количеством воды (3–5 л/сут). Необходимо добиваться регулярного опорожнения кишечника, полоскать рот, часто мыть кожу.

Клинически значимые взаимодействия

- Алкоголь, средства, угнетающие ЦНС, в том числе применяемые во время анестезии, — усиление угнетающего влияния на ЦНС, повышенный риск угнетения дыхания и гипотензивного эффектов.
- Хлориды — конкуренция с бромом.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования у человека не проводились.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Может вызвать угнетение ЦНС у ребенка.

Пациентку необходимо информировать о следующем — см.

Приложение ☉

Резюме и дополнительные сведения

- Общие для всех препаратов брома.
 - На сегодняшний день из-за менее специфичного воздействия на ЦНС и выраженных токсичных эффектов в качестве снотворных и седативных средств бромиды являются средством второго ряда.
 - Мониторинг: функциональных печеночных проб, функции почек.
- Отличительные характеристики.
 - Натриевая соль брома, применяемая в качестве снотворного и седативного средства.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Натрия бромид, р-р для пр. внут. 30 мг/мл — №1; РФ;
- натрия бромид, р-р для пр. внут. [для детей] 10 мг/мл — №1; 20 мг/мл — №1; 30 мг/мл — №1; РФ.

Калия бромид (*Potassium bromide*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Снотворные и седативные средства/прочие снотворные и седативные средства.

Терапевтический класс АТХ

Психолептики.

Механизм действия

Не установлен; усиление процессов торможения в коре головного мозга; конкуренция брома с хлором.

Фармакологические эффекты

- Снотворный.
- Седативный.
- Слабый противосудорожный.

Фармакокинетика

Абсорбция хорошая. Распределение в организме внеклеточное. Биотрансформация отсутствует. $T_{1/2}$ — 12 дней. Элиминация почками, с фекалиями и потом.

Показания к применению и дозирование

- Раздражительность, бессонница.
— Внутрь, до еды по 0,1–1 г 3–4 раза в сутки.
- Неврастения, невроз, истерия, хорея — в составе комбинированной терапии.
- Эпилепсия в составе комбинированной терапии.
— Начальная доза — 1–2 г, с постепенным повышением на 1–2 г в неделю до суточной дозы 6–8 г (одновременно ограничить потребление поваренной соли до 5–10 г при дозе калия бромид 4–5 г).

Противопоказания

- Гиперчувствительность, депрессия.
- *С осторожностью!* Болевой синдром; острая порфирия; печеночная, почечная, дыхательная недостаточность.

Побочные эффекты

- «Бромизм» при длительном применении: ринит, кашель, конъюнктивит, вялость, ослабление памяти, апатия, кожная сыпь (*аспе bromica*).
- Аллергические реакции, гастралгия, диарея.

Передозировка

- Тошнота, рвота, нарушение речи, нарушение памяти, сонливость, раздражительность, атаксия, тремор, галлюцинации, мания, бред, психозы, ступор, кома и другие признаки повреждения ЦНС; кожная сыпь, токсический эпидермальный некролиз.
- Лечение острого отравления: удаление препарата из ЖКТ, внутривенное введение натрия хлорида (конкурент брома); диуретическая терапия; гемодиализ.
- Лечение хронического отравления (бромизм): вводить 10–20 г/сут натрия хлорида в сочетании с большим количеством воды (3–5 л/сут). Необходимо добиваться регулярного опорожнения кишечника, полоскать рот, часто мыть кожу.

Клинически значимые взаимодействия

- Алкоголь, средства, угнетающие ЦНС, в том числе, применяемые во время анестезии, — усиление угнетающего влияния на ЦНС, повышенный риск угнетения дыхания и гипотензивного эффектов.
- Хлориды — конкуренция с бромом.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования у человека не проводились.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Может вызвать угнетение ЦНС у ребенка.

Пациентку необходимо информировать о следующем — см.

Приложение**Резюме и дополнительные сведения**

- Общие для всех препаратов брома.
 - На сегодняшний день из-за менее специфичного воздействия на ЦНС и выраженных токсичных эффектов в качестве снотворных и седативных средств бромиды являются средством второго ряда.
 - Мониторинг: функциональных печеночных проб, функции почек.
- Отличительные характеристики.
 - Калиевая соль брома, применяемая в качестве снотворного и седативного средства.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Калия бромид, р-р для пр. внут. [для детей] 10 мг/мл — №1; 20 мг/мл — №1; 30 мг/мл — №1; РФ;
- калия бромид, таб. 500 мг — №1; РФ.

6.11.4. Антидепрессанты

Пароксетин (*Paroxetine*)**Фармакологический/химический класс АТХ**

Антидепрессанты/селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Терапевтический класс АТХ

Психоаналептики.

Механизм действия

Селективное ингибирование обратного захвата серотонина (5-НТ) в ЦНС, усиление серотонинергической передачи.

Фармакологические эффекты

- Антидепрессивный. Развивается через 1–4 нед (сон нормализуется через 1–2 нед).
- Противотревожный, противопанический, снимает навязчивые состояния в течение более 4 нед.

Фармакокинетика

Абсорбция высокая (50–100%). V_D — 3–28 л/кг. Связь с белками плазмы — 95%. Биотрансформация в печени (CYP2D6), пресистемная элиминация. Ингибирует CYP2D6, 3A4. $T_{1/2}$ — 24 ч. C_{max} — 2–8 ч. Элиминация

почками — 64%, с фекалиями — 36% (в неизменном виде — не более 2%). Высокая вариабельность у разных больных.

Показания к применению и дозирование

- Депрессия различной этиологии (в том числе менопаузальная, тревожная, реактивная, рекуррентная, атипичная и постпсихотическая).
- Депрессивные эпизоды биполярного расстройства, дистимия, депрессии на фоне шизофрении, органических заболеваний ЦНС и алкоголизма.
- Обсессивно-компульсивные.
— Средняя терапевтическая доза — 40 мг/сут, при необходимости — 60 мг/сут.
- Панические расстройства. Начальная доза — 10 мг/сут (для снижения возможного риска развития обострения панической симптоматики), с последующим еженедельным увеличением на 10 мг.
— Внутрь. 1 раз в сутки утром, таблетку проглатывать целиком, запивая водой. 20 мг один раз в сутки, постепенное увеличение дозы на 10 мг/сут, с интервалом не менее 1 нед, максимальная суточная доза — 50 мг. Курс лечения длительный. Эффективность оценивать через 6–8 нед. При почечной и/или печеночной недостаточности, у пожилых и ослабленных больных начальная суточная доза — 10 мг, максимальная суточная доза — 40 мг.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью. Гиперчувствительность, прием ингибиторов MAO и 2 нед после их отмены.
- *С осторожностью!* Печеночная недостаточность, ХПН.

Побочные эффекты

- Возбуждение, миалгия, кожный зуд, нарушения сердечного ритма.
- Редко — экстрапирамидные расстройства, гипонатриемия, мания или гипомания, серотониновый синдром.

Передозировка

- Сонливость, головокружение, раздражительность, тошнота, рвота, тремор, мидриаз, сухость во рту.
- Лечение симптоматическое. Антидотов нет. Гемодиализ неэффективен.

Клинически значимые взаимодействия

- Астемизол — ингибирование его метаболизма, повышение концентраций и риска развития желудочковых аритмий (*torsades de pointes*) с возможным смертельным исходом.
- Ингибиторы MAO — спутанность сознания, возбуждение, расстройства ЖКТ, гипертермия, судороги, гипертонические кризы, серотониновый синдром, смерть. Совместное применение противопоказано, выдерживать 14-дневный интервал между курсами лечения этими препаратами.

- Непрямые антикоагулянты — хотя пароксетин не изменяет способность их связываться с белками плазмы, возможно фармакодинамическое взаимодействие, приводящие к более выраженному геморрагическому синдрому при неизменном ПВни.
- Суматриптан и другие серотонинергические препараты — опасность развития потенциально летального серотонинового синдрома (профузное потоотделение, понос, лихорадка, возбуждение ЦНС, гиперрефлексия, нарушение сознания, миоклонус, тремор);
- Трициклические антидепрессанты — повышение их концентраций и токсичности. Необходимо мониторирование доз при совместном применении.

Беременность

Рекомендации FDA категории С.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко, концентрация равна плазменной. Применение противопоказано.

Пациентку необходимо информировать о следующем — см.

Приложение ☉

Резюме и дополнительные сведения — см. Приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Адепресс, таб. п.п.о. 20 мг — №28; 20 мг — №30; Верофарм ОАО [г. Москва] — РФ, далее — см. Приложение ☉.

Сертралин (Sertraline)

Фармакологический/химический класс АТХ

Антидепрессанты/селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Терапевтический класс АТХ

Психоаналептики.

Механизм действия

Селективное ингибирование обратного захвата серотонина (5-НТ) в ЦНС, усиление серотонинергической передачи.

Фармакологические эффекты

- Антидепрессивный, антипанический: развиваются через 2–4 нед.
- Снимает навязчивые состояния (>4 нед), анорексигенный, повышение кровотоковости (блокада захвата серотонина тромбоцитами).

Фармакокинетика

Адсорбция — медленная, но стабильная, биодоступность повышается при приеме с пищей. V_D — 20 л/кг. Связь с белками плазмы — 98%. Биотрансформация в печени (CYP2C19, 2D6), с образованием метаболита N-дезметилсертралина. Пресистемная элиминация. $T_{1/2}$ — 22–26 ч (сертралин), 62–104 ч (N-дезметилсертралин). C_{\max} — 5–8 ч. Элиминация с фекалиями и почками в равной степени.

Показания к применению и дозирование

- Депрессивные состояния (в том числе сопровождающиеся чувством тревоги).
– Дистимия: 50–200 мг/сут.
- Профилактика инициальных или хронических эпизодов депрессии.
- Обсессивно-компульсивные расстройства: начальная доза 50 мг один раз в день утром или вечером; при необходимости — постепенное увеличение на 50 мг/сут, с интервалом не менее 1 нед.
– Внутрь. Максимальная суточная доза — 200 мг. Пожилые пациенты начальная доза — 25 мг/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, беременность, кормление грудью, нестабильная эпилепсия, одновременное назначение ингибиторов МАО.
- *С осторожностью!* Неврологические нарушения (в том числе задержка умственного развития), маниакальные состояния, эпилепсия, печеночная и/или почечная недостаточность, снижение массы тела.

Побочные эффекты

- Часто. Снижение либидо, аноргазмия, импотенция.
- Реже. Полиморфная эритема, сыпь, зуд, нагрубание молочных желез, галакторея, гипомания, мания, гипонатриемия, экстрапирамидные симптомы, изменение походки.

Передозировка

- Беспокойство, сонливость, мидриаз, тахикардия, тошнота, рвота.
- Лечение симптоматическое. Антидотов нет. Гемодиализ не эффективен.

Клинически значимые взаимодействия

- Фармакокинетические и фармакодинамические.
– См. флуоксетин.
- Дисульфирам — концентрированные пероральные препараты сертралина содержат 12% алкоголя, совместное применение противопоказано.

Беременность

Рекомендации FDA категории С. См. пароксетин.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Не применять.

Пациентку необходимо информировать о следующем — см.

Приложение ☉

Резюме и дополнительные сведения — см. Приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Асентра, таб. п.п.о. 100 мг — №7; 100 мг — №28; 50 мг — №7; 50 мг — №28; КРКА, д.д., Ново место — Словения, далее — см. Приложение ☉.

Флувоксамин (*Fluvoxamine*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Антидепрессанты/селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Терапевтический класс АТХ

Психоаналептики.

Механизм действия

См. флуоксетин.

Фармакологические эффекты

- Антидепрессивный эффект развивается через 2–3 нед после начала терапии.
- Средство лечения обсессивно-компульсивного расстройства, эффект развивается через 3–10 нед.

Фармакокинетика

F ~50%, не зависит от приема пищи. V_D — 25 л/кг. Связь с белками плазмы — 77%. Биотрансформация в печени (CYP2D6, 1A2). Ингибирует CYP1A2, 3A4, 2D6, 2C19, 2C9. $T_{1/2}$ — 15–20 ч при однократном приеме, повышается при многократном приеме. C_{max} — 3–8 ч. Элиминация почками — 94% в виде метаболитов.

Показания к применению и дозирование

- Депрессии различного генеза, в том числе климактерические.
- Аффективные расстройства, сопровождающиеся стойким ухудшением настроения, психомоторными нарушениями и психосоматическими симптомами.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью.
- Гиперчувствительность, печеночная недостаточность, одновременное применение ингибиторов MAO.
- *С осторожностью!* Эпилепсия.

Побочные эффекты

Тошнота, рвота, анорексия, сухость во рту, запоры, повышение активности трансаминаз сыворотки; сонливость, нарушение зрения, головная боль, бессонница, раздражительность, гипоманиакальные и маниакальные состояния, тремор, тревожность; тахикардия; артралгия, миалгия; кашель, синусит, бронхит; аллергические реакции.

Передозировка

См. флуоксетин.

Клинически значимые взаимодействия

- β -Адреноблокаторы (пропранолол, метопролол) — повышение их концентраций и риска развития побочных эффектов (кардиодепрессивное действие, ортостатический коллапс).
- Астемизол, цисаприд и терфенадин — ингибирование их метаболизма (CYP 3A4), повышение концентраций и риска развития аритмий (*torsades de pointes*) с возможным смертельным исходом.

- Бензодиазепины, метаболизирующиеся в системе цитохрома P450 (алпрозалам, бромазепам, диазепам, мидазолам, триазолам), — повышение их $T_{1/2}$ и токсичности; флувоксамин не влияет на метаболизм лоразепама, оксазепала и темазепама (глюкуронирование).
- Ингибиторы MAO — спутанность сознания, возбуждение, расстройство ЖКТ, гипертермия, судороги, гипертонические кризы, серогониновый синдром, смерть. Совместное применение противопоказано, выдерживать 14-дневный интервал после курса ингибиторов MAO.
- Клозапин — повышение его концентраций и токсичности.
- Теофиллин — повышение его концентраций и токсичности: аритмии, головная боль, усталость, тремор, рвота, судороги.
- Трициклические антидепрессанты — значительное повышение их концентраций и токсичности.

Беременность

Рекомендации FDA категории С.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко ~30% концентрации в плазме.

Пациентку необходимо информировать о следующем — см.

Приложение ☉

Резюме и дополнительные сведения— см. Приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Феварин, таб. п.о. 100 мг — №15; 100 мг — №20; 100 мг — №30; 100 мг — №40; 100 мг — №45; 100 мг — №60; 100 мг — №80; 50 мг — №15; 50 мг — №20; 50 мг — №30; 50 мг — №40; 50 мг — №45; 50 мг — №60; 50 мг — №80; Солвей Фармасьютикалз Б.В. — Нидерланды.

Флуоксетин (*Fluoxetine*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Антидепрессанты/селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Терапевтический класс АТХ

Психоаналептики.

Механизм действия

Селективное ингибирование обратного нейронального захвата серотонина, потенцирование серотонинергических процессов в ЦНС. Не влияет на обратный захват норэпинефрина и дофамина; не взаимодействует с дофаминовыми, серотониновыми, гистаминовыми, м-холино- и адренорецепторами.

Фармакологические эффекты

Антидепрессивный, анорексигенный. Развиваются через 1–3 нед лечения, максимально — через 5–6 нед постоянного приема.

Фармакокинетика

Абсорбция — высокая. Биодоступность не зависит от приема пищи. Связь с белками плазмы — 94,5%. C_{max} — 6–8 ч. Биотрансформация в печени (CYP2D6, 2C9, 3A4), активный метаболит — норфлуоксетин. Ингибитор CYP2D6, 3A4, 2C19, 2C9. $T_{1/2}$ флуоксетина — 1–3 сут при однократном приеме и 4–6 сут — после достижения равновесной концентрации. $T_{1/2}$ норфлуоксетина — 4–16 сут. Значительная кумуляция и длительное присутствие в организме после отмены. Элиминация почками — 80% (12% в неизменном виде) и с фекалиями — 15%.

Показания к применению и дозирование

- Предменструальная дисфория.
 - Внутрь. Начальная доза — 20 мг/сут 1 раз, утром; при необходимости еженедельно дозу увеличивают на 20 мг/сут. Максимальная суточная доза — 80 мг в 2–3 приема.
- Депрессии [независимо от степени депрессивного расстройства (слабая, умеренная, тяжелая)], в том числе менопаузальные. Дистимия — 20 мг/сут, средняя итоговая доза — 32,7 мг/сут, булимия — 60 мг в 3 приема, навязчивые состояния — 20–60 мг/сут.
- Обсессивно-компульсивные расстройства.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью.
- Гиперчувствительность, одновременный прием ингибиторов MAO (и в течение 14 дней после их отмены), тиоридазина (и в течение 5 нед после отмены флуоксетина), пимозиды.
- *С осторожностью!* сахарный диабет, эпилепсия (в том числе в анамнезе), суицидальная настроенность.

Побочные эффекты

- Часто — акатизия (неусидчивость, беспокойство); нарушение половой функции, включая нарушенную эякуляцию, аноргазмию, генитальную анестезию, снижение либидо и импотенцию; кожный зуд, покраснение кожи, крапивница; тошнота, потливость, бессонница (>10%).
- Менее часто — озноб, лихорадка; мышечная и суставная боль.
- Редко — васкулиты; увеличение молочных желез или боль в них; галакторея; нарушение дыхания; гипогликемия; гипонатриемия; магия; нарушения движения; тахикардия; судороги; серотониновый синдром.

Передозировка

- Ажитация и беспокойство, сонливость, гипомания, тошнота, судороги, тахикардия.
- Лечение симптоматическое. Гемодиализ неэффективен.

Клинически значимые взаимодействия

- Астемизол — флуоксетин ингибирует метаболизм астемизола, повышение его концентраций и риска развития желудочковых аритмий (*torsades de pointes*) с возможным смертельным исходом.
- Бензодиазепины (метаболизирующиеся в системе цитохрома P450, алпразолам, диазепам) — повышение их времени полужизни и токсичности.
- Непрямые антикоагулянты, сердечные гликозиды и другие препараты, обладающие высокой способностью связываться с белками плазмы, — повышение их свободной фракции, риск развития специфических побочных эффектов.
- Суматриптан и другие серотонинергические препараты — опасность развития редкого, но потенциально летального серотонинового синдрома (профузное потоотделение, понос, лихорадка, возбуждение ЦНС, гиперрефлексия, нарушение сознания, миоклонус, тремор).
- Трициклические антидепрессанты — увеличение их концентраций в 2–10 раз по сравнению с обычными и в течение трех недель после прекращения приема флуоксетина, развитие судорог, возможен смертельный исход.
- Фенитоин — повышение его концентрации и риска токсичности.

Беременность

Рекомендации FDA категория С.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко 11% суточной дозы матери.

Пациентку необходимо информировать о следующем — см.

Приложение ☉

Резюме и дополнительные сведения — см. Приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Апо-Флуоксетин, капс. 20 мг — №7; 20 мг — №10; 20 мг — №14; 20 мг — №20; 20 мг — №28; 20 мг — №30; 20 мг — №35; 20 мг — №40; 20 мг — №50; 20 мг — №70; 20 мг — №100; 20 мг — №200; 20 мг — №500; 20 мг — №37200; 20 мг — №45000; Апотекс Инк — Канада;
- продеп, капс. 20 мг — №60; Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд — Индия, далее — см. Приложение ☉.

6.11.5. Ноотропы

Меклофеноксат (*Meclofenoxate*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Психостимуляторы и ноотропы, прочие.

Терапевтический класс АТХ

Психостимуляторы и ноотропы.

Механизм действия

Улучшение метаболических процессов в тканях головного мозга в условиях гипоксии.

Фармакологические эффекты

- Умеренный психостимулирующий.
- Улучшение кровоснабжения, энергетических процессов в головном мозге; противогипоксический.
- Стимуляция интегративной деятельности мозга, мнестических функций.

Фармакокинетика

Не изучена.

Показания к применению и дозирование

- Астенический синдром.
 - Внутрь (после еды), не разжевывая, с большим количеством жидкости, по 250–500 мг три раза в день.

Противопоказания

Гиперчувствительность, психоз, возбуждение, тревожность.

Побочные эффекты

Аллергические реакции, нарушения сна (редко), бессонница, тревожность, беспокойство, боли в животе, изжога, усиление аппетита.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Не описаны.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Пациентку необходимо информировать о следующем

- Состояния, влияющие на лечение.
 - Беременность и кормление грудью.
 - Аллергические реакции на лекарственные препараты в анамнезе.
 - Психоз, возбуждение.
- Правильное применение и дозирование.
 - Принимать лекарство так, как назначено врачом, самостоятельно не увеличивать дозу.
- Меры предосторожности.
 - Подозрение на беременность, бессонница, возбуждение.

Резюме и дополнительные сведения

- Общие сведения.
 - См. пирасетам, циннаризин.

Отличительные характеристики

- Последнюю дневную дозу следует принимать не позже 16 ч.
- В геронтопсихиатрии при лечении деменции монотерапия ноотропами (ницерголин, меклофеноксат) менее эффективна, чем комплексная терапия.
- В настоящее время нет достаточных сведений для суждения о влиянии препарата на поздние дискинезии.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Ацефен, таб. п.о. 100 мг — №50; РФ.

Пиритинол (*Pyritolol*)**Фармакологический/химический класс АТХ**

Психостимулятор и ноотропное средство, другое (производное пиридоксина).

Терапевтический класс АТХ

Психоаналептики.

Механизм действия

Улучшение патологически сниженных обменных процессов в мозговой ткани, метаболизма глюкозы, обмена нуклеиновых кислот; активация холинергических процессов.

Фармакологические эффекты

Ноотропный: стабилизация клеточных мембран, улучшение реологических свойств крови (эластичность, текучесть эритроцитов), усиление кровотока, усиление потребления кислорода.

Фармакокинетика

F — 76–93%. Связь с белками плазмы — 20–40%. Биотрансформация с образованием активных метаболитов происходит в печени. Проникает через ГЭБ. Не кумулирует. $T_{1/2}$ — 2,5 ч. Элиминация метаболитов осуществляется почками и кишечником (5%).

Показания к применению и дозирование

- Комплексная терапия.
 - Депрессивные состояния.
 - Психоорганический синдром; астенические состояния.
 - Вегетососудистая дистония, мигрень (профилактика — по 0,3 г/сут в течение 2–3 дней до приступа; лечение — по 0,2 г/сут однократно).
 - Препарат принимают внутрь (через 15 мин после еды), проглатывая целиком и запивая жидкостью, 2–3 раза в сутки.

Противопоказания

Гиперчувствительность к пеницилламину, психомоторное возбуждение, эпилепсия, состояние повышенной судорожной готовности; печеночная и (или) почечная недостаточность; изменения показателей периферической крови; диффузные заболевания соединительной ткани; миастения; пузырчатка.

Побочные эффекты

- Нарушение сна, повышение возбудимости, головная боль, головокружение, утомляемость.
- Нарушение вкусовой чувствительности, стоматит.
- Тошнота, рвота, диарея, повышение активности трансаминаз, холестаза, анорексия.
- Аллергические реакции (высыпания на коже и слизистых оболочках, зуд, гипертермия), артралгия, плоский лишай, пемфигоидные заболевания кожи, алопеция.
- Эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, образование антинуклеарных антител, появление в крови волчаночных клеток.
- Диспноэ, мышечная слабость, парестезии, полимиозит, гепатит, гематурия.

Передозировка

- Психическое и двигательное возбуждение.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Пеницилламин, препараты золота, сульфасалазин — усиление их побочных эффектов.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились. Проникает через плаценту. Не применять.

Кормление грудью

В незначительном количестве проникает в грудное молоко. Не менять.

Пациентку необходимо информировать о следующем — см.

Приложение ☉

Резюме и дополнительные сведения

- Общие сведения.
 - См. парацетам.
 - Мониторинг: периферической крови, мочи, функционального состояния печени, иммунологических показателей.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Пиридитол, таб. п.о. 100 мг — №60; 200 мг — №30; 200 мг — №60; 50 мг — №60; РФ;

- энцефабол, сусп. для пр. внут. 80,5 мг/5 мл — 200 мл №1; Мерк КГаА и Ко — Австрия;
- энцефабол, таб. п.о. 100 мг — №50; Мерк КГаА — Германия.

Пирацетам (Piracetam)

Фармакологический/химический класс АТХ

Психостимулятор и ноотропное средство, другое.

Терапевтический класс АТХ

Психоаналептик.

Механизм действия

Полностью не изучен. Повышение концентрации АТФ в мозговой ткани, усиление синтеза РНК и фосфолипидов, стимуляция гликолитических процессов и усиление утилизации глюкозы.

Фармакологические эффекты

- Ноотропный: улучшение межполушарных связей в головном мозге и синаптической проводимости в неокортикальных структурах, улучшение мозгового кровотока, ингибирование агрегации активированных тромбоцитов, защитное действие при гипоксии.
- Седативное действие отсутствует.

Фармакокинетика

F — 95% (независимо от лекарственной формы). Не связывается с белками плазмы. Проникает через ГЭБ, накапливается в мозговой ткани через 1–4 ч после приема внутрь. $T_{1/2}$ — 4,5 ч (из головного мозга — 7,7 ч). Элиминацию осуществляют почки ($2/3$ — в неизменном виде в течение 30 ч).

Показания к применению и дозирование

- Головокружение.
— По 2,4–4,8 г/сут в 2–3 приема.

Противопоказания

Гиперчувствительность, тяжелая почечная недостаточность, депрессия, сопровождающаяся тревожностью (ажитированная депрессия).

Побочные эффекты

- Чаще возникают при назначении в дозах, превышающих 5 г/сут.
- Нервозность, возбуждение, раздражительность, тревожность, нарушение сна, головокружение, головная боль.
- Гастралгия, тошнота, рвота, диарея, запор, анорексия, увеличение массы тела.
- Экстрапирамидные нарушения, тремор, судороги, повышение сексуальной активности.
- Ухудшение течения стенокардии.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Гормоны щитовидной железы — усиление эффективности (беспокойство, раздражительность, расстройство сна).
- Психостимуляторы, непрямые антикоагулянты — усиление эффекта.
- Противосудорожные средства — уменьшение их эффективности (снижение судорожного порога).

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проводились. Не применять!

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Пациентку необходимо информировать о следующем

- Состояния, влияющие на лечение.
 - Беременность и кормление грудью.
 - Заболевания почек и (или) печени.
 - Аллергические реакции на лекарственные препараты в анамнезе.
- Правильное применение и дозирование.
 - Принимать препарат так, как назначено врачом.
 - Пирацетам обладает горьким вкусом, поэтому рекомендовано запивать его стаканом воды или фруктового сока.
 - Не следует прекращать прием препарата без консультации с врачом.
 - Может вызывать сонливость.
- Меры предосторожности.
 - При подозрении на беременность сообщите врачу.

Резюме и дополнительные сведения

- Общие сведения.
 - Мониторинг функции почек (особенно у больных с ХПН), концентрации остаточного азота и креатинина; функционального состояния печени (у больных с заболеваниями печени).

Отличительные характеристики

- Следует избегать резкой отмены препарата. При нарушениях сна необходимо отменить вечерний прием, присоединив эту дозу к дневной.
- Проникает через фильтрующие мембраны аппаратов для гемодиализа.
- Негативное действие на показатели электрической активности мозга (в центральных и затылочных отведениях).
- Систематические обзоры результатов имеющихся клинических исследований не подтвердили эффективность пирацетама. Необходимы дальнейшие исследования.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Ноотропил, капс. 400 мг — №60; ЮСБ С.А. — Бельгия;

- пирацетам, гран. для приг. сир. [для детей] 100 мг — 2,8 г №10; 2 г — 56 г №1; РФ, далее — см. Приложение ☉.

γ-Аминомасляная кислота (*γ-Aminobutyric acid*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Дериваты жирных кислот.

Терапевтический класс АТХ

Противоэпилептическое средство.

Механизм действия

Ноотропное средство, восстанавливает процессы метаболизма в головном мозге, способствует утилизации глюкозы мозгом и удалению из него токсичных продуктов обмена. γ-Аминомасляная кислота — основной тормозной нейромедиатор.

Фармакологические эффекты

- Повышает продуктивность мышления, улучшает память, благоприятно влияет на восстановление движений и речи после нарушения мозгового кровообращения.
- Обладает легким гипотензивным действием, снижает исходно повышенное артериальное давление и выраженность обусловленных АГ симптомов (головокружение, бессонница), незначительно снижает ЧСС.
- Оказывает умеренное антигипоксическое и противосудорожное действие.
- При сахарном диабете уменьшает концентрацию глюкозы, при нормальном содержании глюкозы в крови оказывает обратный эффект (вследствие гликогенолиза).

Фармакокинетика

Абсорбция быстрая, достаточно полная. $T_{\text{Сmax}}$ — 60 мин, затем концентрация быстро снижается; через 24 ч в плазме не определяется.

Показания к применению и дозирование

- Симптоматический комплекс укачивания (морская и воздушная болезнь).
 - Препарат принимают внутрь (до еды).
 - По 0,5 г 3 раза в день в течение 3–4 дней.
 - Суточная доза — 3–3,75 г. Дозу делят на 3 приема. Лечение проводят длительно (от 2–3 нед до 2–4 мес).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные эффекты

Тошнота, рвота, бессонница, лабильность артериального давления, диспепсия, гипертермия.

Передозировка

- Угнетение сознания.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Бензодиазепины, снотворные и противосудорожные лекарственные средства — усиление их действия.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились. Не применять.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять.

Пациентку необходимо информировать о следующем

- Состояния, влияющие на лечение.
 - Беременность и кормление грудью: нет сведений о проникновении γ -аминоуксусной кислоты через плаценту или в грудное молоко и о ее воздействии на плод. Не применять!
 - Гиперчувствительность.
 - Усиливает успокаивающий эффект алкоголя и других седативных средств, воздействующих на ЦНС (антигистаминные препараты, транквилизаторы, барбитураты, анестетики, обезболивающие и др.).
- Правильное применение и дозирование.
 - Принимать так, как назначено врачом, не увеличивать дозу самостоятельно.
 - Принимать до приема пищи.
- Меры предосторожности.
 - Подозрение на беременность.

Резюме и дополнительные сведения

- Общие сведения.
 - Мониторинг: ЭЭГ, наблюдение невролога.

Отличительные характеристики

- Предполагается роль γ -аминомасляной кислоты в патофизиологии поздних дискинезий и воздействии на эндокринную функцию поджелудочной железы.
- В первые дни лечения возможны колебания артериального давления.

Список основных лекарственных средств ВОЗ

Не представлен.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Аминалон, таб. п.о. 250 мг — №100; РФ.

Аминофенилмасляная кислота (*Aminophenylbutyric acid*)**Фармакологический/химический класс АТХ**

Не определен.

Терапевтический класс АТХ

Не определен.

Механизм действия

Не установлен.

Фармакологические эффекты

- Анксиолитический.
- Улучшение метаболизма в ЦНС.

Фармакокинетика

Не изучена.

Показания к применению и дозирование

- Астенические и тревожно-невротические состояния, в том числе в менопаузальном периоде.
- Беспокойство, страх, тревога, невроз навязчивых состояний, психопатия, бессонница.
— При легкой степени дисфункции — по 250 мг 2 раза в сутки в течение 5–7 дней, далее — по 250 мг/сут однократно в течение 7–10 дней.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, кормление грудью.
- *С осторожностью!* Заболевания ЖКТ.

Побочные эффекты

Сонливость, тошнота.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Снотворные, наркотические, нейролептические и противосудорожные средства — усиление и удлинение их эффекта.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проводились. Не применять!

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Пациентку необходимо информировать о следующем — см.

Приложение ☉**Резюме и дополнительные сведения**

- Общие сведения.
— См. диазепам, амитриптилин.
— Мониторинг: показателей периферической крови и функции печени.

Отличительные характеристики

- Прием аминофенилмасляной кислоты в комбинации с пропранололом и ее изолированное применение наиболее эффективно повышает

температурную устойчивость, обеспечивает нормальное снабжение организма кислородом и поддерживает высокую работоспособность в условиях перегревания организма (однократный прием в качестве средства индивидуальной защиты).

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Фенибут, таб. 250 мг — №10; 250 мг — №20; 250 мг — №30; 250 мг — №50; РФ.

6.12. СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ КОЖИ

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
Декспантенол	1	Да	Да	Нет данных	Нет данных
Противогрибковые					
Бифоназол	2	Во II, III триместрах	Да	Нет данных	Нет данных
Эконазол	3	Во II, III триместрах	Нет	В (С)	Нет данных
Витамины					
Витамин А (ретинол)	4	Во II, III триместрах	Да	Х	Нет данных
Препараты цинка					
Цинка гиалуронат	5	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Цинка оксид	6	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Гормональные					
Ципротерон	7	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Противоопухолевые/иммуносупрессивные					
Метотрексат	8	Нет	Нет	Х	Нет данных

Декспантенол (*Dexpanthenol*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Другие простые витаминные препараты; средство, способствующее рубцеванию.

Терапевтический класс АТХ

Другие простые витаминные препараты; другое средство, способствующее рубцеванию.

Механизм действия

Декспантенол в организме трансформируется в пантотеновую кислоту (составную часть коэнзима А), участвующую в процессах ацетилирования, углеводном и жировом обмене, синтезе ацетилхолина, глюкокортикоидов и порфиринов, стимуляции регенерации кожи, прочности коллагеновых волокон, слизистых оболочек, нормализации клеточного метаболизма и ускорении митоза.

Фармакологические эффекты

Регенерирующий, метаболический и слабый противовоспалительный.

Фармакокинетика

При приеме внутрь абсорбция и биодоступность высокая. Элиминация почками — 70% в неизменном виде и с фекалиями — 30%.

Показания к применению и дозирование

- Недостаточность пантотеновой кислоты — по 100 мг (до 500 мг/сут) независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством жидкости.
- Воспалительные заболевания полости рта, носа, гортани, дыхательных путей — по 200–400 мг/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, гемофилия, кишечная непроходимость.
- *С осторожностью!* ХПН.

Побочные эффекты

Диспептические расстройства, аллергические реакции, жжение.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Суксаметоний — пролонгирование его действия.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Осложнения при применении рекомендуемых суточных доз не зарегистрированы.

Кормление грудью

Осложнения у людей при применении рекомендуемых суточных доз не зарегистрированы.

Пациентку необходимо информировать о следующем

- Состояния, влияющие на лечение.
 - Беременность и кормление грудью (о воздействии на плод сведений нет).
 - Гиперчувствительность.
- Правильное применение и дозирование.
 - При пропуске дозы препарат следует принимать так, как назначено врачом.

- Меры предосторожности.
 - Возникновение жжения.
 - Подозрение на беременность.
 - Тяжелые заболевания печени, почек.

Резюме и дополнительные сведения

- Общие сведения.
 - См. актовегин.

Отличительные характеристики

- Не представлен в Фармакопее США.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Местное и наружное применение

- Бепантен, крем для наруж. прим. 5% — 3,5 г №1; 5% — 30 г №1; 5% — 100 г №1; ГП Гренцах Продукционс ГмбХ — Германия, далее — см. Приложение ☉.

Бифоназол (*Bifonazole*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Противогрибковые средства для местного применения/производные имидазола и триазола.

Терапевтический класс АТХ

Противогрибковые средства для применения в дерматологии.

Механизм действия

Ингибирует стерол-14-деметилазу (изофермент цитохрома P450) грибковых клеток: нарушает синтез эргостерина, участвующего в построении мембран грибов. Накапливающиеся 14 α -метилстеролы повреждают плотную упаковку углеводородных цепей фосфолипидов, необходимую для нормального функционирования мембранных белков, в том числе АТФаз и ферментов дыхательной цепи. Ингибирует трансформацию бластофоров в инвазивный мицелий *C. albicans*.

Фармакологические эффекты

- Противогрибковый.
 - Фунгистатический.
 - Фунгицидный (зависит от концентрации).
- Слабое неконкурентное ингибирование системы цитохрома P450 печени (CYP3A4).
- Противопрозоный (предполагают).

Спектр противомикробной активности

- Активен в отношении дерматофитов (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Malassezia furfur*), дрожжевых грибов *Candida spp.* (включая *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*), плесневых грибов (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatidis*, *Coccidioides immitis*).
- Вероятная активность в отношении *Leishmania major*.

- Грамположительные (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium minutissimum*) и грамотрицательные бактерии (*Bacteroides spp.*, *Gardnerella vaginalis*), простейшие (*Trichomonas vaginalis*).
- Вероятная активность в отношении *Leishmania major*.
 - Не влияет на *Mucor mucedo*, *Rhizopus spp.* и *Candida krusei*.
 - Умеренная устойчивость у *Aspergillus spp.*, *Sporothrix schenckii*.

Фармакокинетика

Абсорбция — 0,6–0,8%, при воспалительном процессе — 2–4%. Плохо всасывается через кожу и слизистые оболочки. Длительность нахождения в коже крема — 48–72 ч, раствора — 36–48 ч. Накапливается в эпидермисе. $T_{1/2}$ — 19–32 ч.

Показания к применению и дозирование

Микроспория, трихофития гладкой кожи и волосистой части головы, фавус, руброфития, микозы стоп и кистей, паховая эпидермофития, разноцветный лишай, эритразма, далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в том числе к цетилстеаролу и ланолину).
- *С осторожностью!* Беременность (I триместр).

Побочные эффекты

- Гиперчувствительность (перекрестная со всеми азолами), другие анафилактические, анафилактоидные и аллергические реакции (в том числе синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, крапивница).
- Головокружение, головная боль, сонливость.
- Тошнота, рвота, запоры, диарея, потеря аппетита, боли в животе. гепатотоксичное действие (печеночно-клеточное и холестатическое), повышение активности аминотрансфераз, гепатит, печеночная недостаточность, сердечная недостаточность.
- Гипергликемия, гипертриглицеридемия, нейтропения, периферическая невропатия, кожный зуд, отек легких, удлинение интервала Q–T, судороги, пируэтная тахикардия.
- Зуд, жжение во влагалище, сыпь в области наружных половых органов, аллергические реакции.

Передозировка

- Сердечно-легочная недостаточность.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились. Применять с осторожностью!

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Применять с осторожностью!

Резюме и дополнительные сведения — см. Приложение ④
Торговые наименования, формы выпуска и производители
Местное и наружное применение

- Бифоназол, крем для наруж. прим. 1% — 30 г №1; РФ, далее — см. Приложение ④.

Эконазол (*Econazole*)

Фармакологический/химический класс АТХ

1. Противогрибковые средства для местного применения/производные имидазола и триазола.

2. Противомикробные средства и антисептики, исключая комбинации с глюкокортикоидами/производные имидазола.

Терапевтический класс АТХ

1. Противомикробные средства и антисептики для применения в гинекологии.

2. Противогрибковые средства для применения в дерматологии.

Механизм действия

Ингибирует стерол-14-деметилазу (изофермент цитохрома P450) грибковых клеток: вызывает нарушение синтеза эргостерина, участвующего в построении мембран грибов; нарушение накапливающимися 14 α -метилстерами плотной упаковки углеводородных цепей фосфолипидов, необходимой для нормального функционирования мембранных белков, в том числе АТФаз и ферментов дыхательной цепи. Ингибирует трансформацию бластофоров в инвазивный мицелий *S. albicans*.

Фармакологические эффекты

- Противогрибковый.
 - Фунгистатический и фунгицидный (в зависимости от концентрации).
- ПротивопROTOZOЙный (возможен).
- Слабое неконкурентное ингибирование системы цитохрома P450 печени (CYP3A4).

Спектр противомикробной активности

Для всех имидазолов и триазолов — см. флуконазол.

Фармакокинетика

При нанесении на кожу всасывание минимально (1%). Терапевтические концентрации создаются в эпидермисе и дерме. Элиминация с фекалиями и почками (менее 1%).

Показания к применению и дозирование

- Кандидоз влагалища у беременных (эффективнее нистатина; все имидазолы обладают равной эффективностью после применения в течение 7 дней), дерматомикозы (в том числе поражения волос), вызванные дерматофитами, дрожжами, плесневыми грибами и осложненные суперинфекцией грамположительными бактериями.

- Интравагинально (крем, свечи): вводят глубоко во влагалище (крем — с помощью аппликатора) в положении лежа 1 раз в день (перед сном). Свечи, содержащие 50 мг препарата, и крем применяют в течение 2 нед, свечи, содержащие 150 мг препарата, — 3 дня.
- Наружно: крем, аэрозоль (наносит с расстояния 10 см) втирают 2 раза в день. Длительность применения — 2 нед, при лечении высококератинизированных участков кожи (стоп) — до 1,5 мес (грибковые поражения кожи и ногтей стоп — наружно 2 раза в день в течение 4–6 нед).
- При онихомикозах крем наносят под окклюзионную повязку.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- *С осторожностью!* Беременность (I триместр), кормление грудью.

Побочные эффекты

- Гиперчувствительность (перекрестная со всеми азолами), другие анафилактические, анафилактоидные и аллергические реакции (в том числе синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, крапивница).
- Головокружение, головная боль, сонливость.
- Тошнота, рвота, запоры, диарея, потеря аппетита, боли в животе, гепатотоксичное действие (печеночно-клеточное и холестатическое), повышение активности аминотрансфераз, гепатит, печеночная и сердечная недостаточность.
- Гипергликемия, гипертриглицеридемия, нейтропения, периферическая невропатия, кожный зуд, отек легких, удлинение интервала Q–T, судороги, пируэтная тахикардия.
- Зуд, ощущение жжения во влагалище, сыпь в области наружных половых органов, аллергические реакции.

Передозировка

- Сердечно-легочная недостаточность.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

См. флуконазол.

Беременность

Рекомендации FDA категории В (интравагинальное применение) и С (местное применение). Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились. У животных вызывал эмбриотоксичность и фетотоксичность, но не тератогенность. Применять с осторожностью в I триместре!

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. *С осторожностью!*

Резюме и дополнительные сведения — см. Приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Интравагинальное применение**

- Гино-Певарил, супп. вагин. 150 мг — №3; 50 мг — №15; Силаг АГ — Швейцария.

Местное и наружное применение

- Экодакс, крем для наруж. прим. 1% — 10 г №1; 1% — 20 г №1; Юник Фармасьютикал Лабораториз (Отделение фирмы «Дж.Б.Кемикал энд Фармасьютикалс Лтд») — Индия.

Ретинол (Retinol)**Фармакологический/химический класс АТХ**

Витамин А, жирорастворимый.

Терапевтический класс АТХ

1. Витамин, ретиноид для местного применения при угревой сыпи.
2. Средство местного действия.

Механизм действия

Является предшественником ретиналя — светочувствительного элемента родопсина (зрительного пигмента) и ретиноевой кислоты — сигнальной молекулы.

Фармакологические эффекты

- Ретинол и ретиноевая кислота необходимы для роста костей, нормальной функции гонад и эмбрионального развития плода.
- Участие в окислительно-восстановительных реакциях (связано с большим количеством ненасыщенных связей).
- Участие в синтезе гликозаминогликанов, белков, липидов, минеральном обмене, образовании холестерина.
- Усиление выработки липазы, трипсина.
- Стимуляция регенерации кожи, взаимодействия иммунокомпетентных клеток между собой и с клетками эпидермиса, усиление синтеза гликозаминогликанов.
- Местное действие (обусловлено наличием ретинолсвязывающих рецепторов на клетках эпителия).

Фармакокинетика

Всасывание в двенадцатиперстной и подвздошной кишке требует присутствия желчных кислот, липаз белка и жира. Биотрансформация в печени. Связь с белками плазмы — менее 5% (65% — при повышенном потреблении). Элиминация с фекалиями, избыток — почками. Накапливается в печени, почках и легких.

Показания к применению и дозирование

- Гипо- и авитаминоз А (легкой и средней степени): взрослым — по 33 тыс. МЕ/сут, далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, гипервитаминоз А, беременность (I триместр), острые воспалительные заболевания кожи.
- *С осторожностью!* Нефрит, сердечная недостаточность II–III степени.

Побочные эффекты

- Головная боль, летаргия, головокружение, недомогание, раздражительность, лихорадка.
- Сухость и растрескивание кожи.
- Гиперкальциемия, снижение массы тела, нарушения зрения.
- Гипервитаминоз А: у взрослых — сонливость, вялость, головная боль, гиперемия кожи лица с последующим шелушением кожи, тошнота, рвота, нарушение походки, болезненность в костях нижних конечностей; у детей — гипертермия (кратковременная), сонливость, потливость, рвота, кожные высыпания.
- Черепно-мозговая гипертензия (у детей грудного возраста возможно развитие гидроцефалии, выпячивание родничка).
- Парентеральное введение: болезненность в месте введения, инфильтрация.

Передозировка

- Острая (через 6 ч после однократного приема в дозе от 300 тыс. ЕД до 1 млн ЕД): кровотечение из десен, выбухание родничка (у грудных детей), возбуждение ЦНС, диарея, головокружение, сонливость, диплопия, сильная головная боль, раздражительность, шелушение кожи (особенно на губах и ладонях), головокружение, гидроцефалия (у грудных детей), резкое повышение внутричерепного давления (псевдоопухоль головного мозга). Симптомы обратимы.
- Хроническая (прием в течение многих лет в дозе 100–300 тыс. ЕД/сут): боли в костях, сухость во рту, растрескивание кожи или губ, лихорадка, чувство слабости и ощущение дискомфорта, повышенная чувствительность кожи к солнечному свету, раздражительность, потеря аппетита, выпадение волос, судороги, боли в животе, необычная усталость, головокружение, желто-оранжевое окрашивание стоп, ладоней, носогубного треугольника и губ, токсичное поражение печени, интракраниальная гипертензия, гипоменоррея, портальная гипертензия, гемолиз и анемия, рентгенологические изменения в костных тканях, у детей — преждевременное закрытие эпифизов.
- Лечение симптоматическое. Симптомы могут сохраняться от нескольких недель до нескольких месяцев.

Клинически значимые взаимодействия

- Антибиотики тетрациклинового ряда — несовместимость (риск развития злокачественной интракраниальной гипертензии).

- Витамин Е — уменьшение токсичности ретинола; при приеме в больших дозах способствует уменьшению запасов витамина А в организме.
- Глюкокортикоиды и салицилаты — уменьшение риска возникновения побочных эффектов.
- Изотретиноин — усиление токсичных эффектов препарата.
- Колестипол®, колестирамин®, натуральные масла, неомицин (внутри) — нарушение всасывания витамина А.
- Оральные контрацептивы — увеличение концентрации витамина А.
- Препараты кальция (в больших дозах) — гиперкальциемия

Беременность

Рекомендации FDA категории X (парентеральное применение, тератогенное действие). У человека ретинол проникает через плаценту в ограниченном количестве. Не рекомендовано назначать ретинол в дозе, превышающей 6 тыс. ЕД/сут, вследствие потенциальной фетотоксичности.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. При приеме в рекомендуемых дозах осложнения не зарегистрированы.

Резюме и дополнительные сведения — см. Приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Ретинол, драже 3,3 тыс МЕ — 300 г №1; 3,3 тыс МЕ — 500 г №1; 3,3 тыс МЕ — №100; РФ, далее — см. Приложение ☉.

Цинка гиалуронат (*Zinci hyaluronate*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Дерматологические средства, препараты цинка.

Терапевтический класс АТХ

Не определен.

Механизм действия

Полимер мукополисахаридного типа, гидрофилен, образование дисперсионного матрикса с молекулами воды, повышение эластичности и тонуса кожных покровов; торможение липазной активности *Propionibacterium acnes*, предотвращение образования комедонов, папул и пустул.

Фармакологические эффекты

- Антисептический.
- Противовоспалительный.
- Регенерирующий.

Фармакокинетика

При местном применении системная резорбция крайне низкая.

Показания к применению и дозирование

- Раны кожи и мягких тканей (ускорение заживления), лечение плохозаживающих, инфицированных ран (в составе комплексной

терапии) — нанести каплями на раневую поверхность до равномерного увлажнения. Возможно закрытие марлевой салфеткой, смоченной в растворе цинка гиалуроната. Повязку менять 1–2 раза в день.

- Угри (в том числе «вульгарные» угри с образованием комедонов) — наружно, наносить тонким слоем 2 раза в день, после предварительной очистки пораженных участков кожи (лосьоном, 3% раствором перекиси водорода или 0,9% раствором натрия хлорида).

Противопоказания

- Гиперчувствительность, кормление грудью.
- *С осторожностью!* Беременность.

Побочные эффекты

Жжение, гиперемия кожи, аллергические реакции.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Не описаны.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Резюме и дополнительные сведения

- Общие сведения.
 - См. хлоргексидин.

Отличительные характеристики

- Не вызывает фотосенсибилизации, не окрашивает кожу и белье.
- Не хранить в открытой упаковке свыше 4 нед.
- Не представлен в Фармакопеех США и Великобритании.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Местное и наружное применение

- Куриозин, гель для наруж. прим. 0,103% — 15 г №1; Геден Рихтер А.О. — Венгрия;
- куриозин, р-р для наруж. прим. 0,2% — 10 мл №1; Геден Рихтер А.О. — Венгрия.

Цинка оксид (*Zinc oxide*)

Показания к применению

Дерматит, язва кожи, опрелости.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Местное и наружное применение**

- Деситин, мазь для наруж. прим. 40% — 57 г №1; Пфайзер — США.
- циндол, сусп. для наруж. прим. 100 г №1; 125 г №1; РФ;
- циндол, сусп. для наруж. прим. 125 г №1; 125 г №20; Ярославская фармфабрика ЗАО — РФ;
- цинка окись, лин. №1; РФ;
- цинковая мазь, мазь для наруж. прим. 10% — 16 кг №1; 10% — 450 г №1; 10% — 900 г №1; 10% — 1800 г №1; 10% — 25 г №1; 10% — 30 г №1; 10% — 50 г №1; РФ;
- цинковая мазь, мазь для наруж. прим. 10% — 30 г №1; Биосинтез ОАО — РФ;
- цинковая мазь, мазь для наруж. прим. 10% — 15 г №1; 10% — 25 г №1; Борисовский завод медпрепаратов РУП — Беларусь;
- цинковая мазь, мазь для наруж. прим. 10% — 5 кг №1; 10% — 20 кг №1; 10% — 25 г №176; Ласкрафт ЗАО — РФ;
- цинковая мазь, мазь для наруж. прим. 10% — 25 г №1; 10% — 30 г №1; Синтез АКО ОАО — РФ;
- цинковая мазь, мазь для наруж. прим. 10% — 25 г №1; 10% — 40 г №1; 10% — 50 г №1; Тверская фармфабрика ОАО — РФ;
- цинковая мазь, мазь для наруж. прим. 10% — 25 г №1; Ярославская фармфабрика ЗАО — РФ;
- цинковая паста, паста для наруж. прим. 250 мг/мл — 1 кг №1; 250 мг/мл — 2 кг №1; 250 мг/мл — 25 г №1; 250 мг/мл — 30 г №1; РФ.

Ципротерон (Cypoterone)**Фармакологический/химический класс АТХ**

Антиандрогены/антиандрогены, простые.

Терапевтический класс АТХ

Половые гормоны и модуляторы половой системы.

Механизм действия

Прогестаген (см. прогестерон) со слабой антиандрогенной активностью — блокатор андрогенных рецепторов.

Фармакологические эффекты

- Антиандрогенный.
- Нарушение обратной связи гипоталамо-гипофизарной оси.
- Ингибирование секреции лютеинизирующего гормона.
- Уменьшение выработки тестостерона.
- Блокада связывания дигидротестостерона с рецепторами в клетках карциномы предстательной железы.

Фармакокинетика

Абсорбция медленная, но полная; кумуляция в жировой ткани; связь с белками плазмы — 96%; биотрансформация в печени, активный метабо-

лит — 15-гидроксипротерон; $T_{1/2}$ — 38 ч (внутри), 96 ч (в/м); элиминация в виде метаболитов почками — 33%, с фекалиями — 60%.

Показания к применению и дозирование

- У женщин: андрогенизация (в том числе тяжелый гирсутизм, тяжелая андрогенозависимая алопеция, тяжелые формы акне и себореи).
 - В дозе 2 мг/сут в комбинации с этинилэстрадиолом и финастеридом — при гирсутизме; внутрь в дозе 100 мг 1 раз в день с 1-го по 10-й день цикла с последующим перерывом на 7 дней или по 10 мг 1 раз в день с 1-го по 15-й день цикла в соответствии с календарной шкалой (одновременно показано назначение этинилэстрадиола с 1-го по 21-й день цикла). При лечении акне 2–10 мг/сут и 0,05 мг этинилэстрадиола с 5-го по 26-й день менструального цикла, равноэффективен терапии миноциклином.
 - Снижение дозы и отмену препарата проводить постепенно, далее — см. Приложение 6.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, идиопатическая желтуха беременных (в анамнезе), герпес беременных (в анамнезе).
- Гиперчувствительность, заболевания печени, сопровождающиеся нарушением функции в настоящее время; тяжелая хроническая депрессия; тромбоз и тромбоэмболия в настоящее время, серповидноклеточная анемия, подростковый возраст (до завершения периода полового созревания).
- *С осторожностью!* Тяжелый сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, серповидноклеточная анемия, тромбоэмболия (в анамнезе).

Побочные эффекты

- При длительном применении часто возникают галакторея, гинекомастия, снижение либидо; редко — шаткая походка, миастения, гемиплегия, слабость, тошнота, рвота, запор, диарея, гирсутизм, алопеция, реакция в месте введения, фоточувствительность, сухость кожи, увеличение массы тела.
- Редко: аллергические реакции, анемия, головная боль, потеря речи, временная слепота, резкая слабость в теле или руке, цирроз печени, гепатомегалия, карцинома печени, печеночная недостаточность, депрессия, сахарный диабет, энцефалопатия, эксфолиативный дерматит, сердечная недостаточность, лейкопения, инфаркт миокарда, панкреатит, легочная эмболия, почечная недостаточность, синкопальные явления, тахикардия, тромбоцитопения, тромбоз, нарушение зрения.

Передозировка

- Тошнота, рвота.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Алкоголь — снижение антиандрогенного эффекта.

- Этинилэстрадиол — увеличение коагуляции, риск тромбоза и тромбоза.
- См. также прогестерон.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватных и хорошо контролируемых исследований на человеке и животных не проводили. Не применять!

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Резюме и дополнительные сведения

- Общие для всех прогестогенов.
 - См. прогестерон.
 - Мониторинг: АЛТ, АСТ, общий билирубин, уровень кортизола, креатинина, уровень глюкозы, гематокрит, гемоглобин.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Андрокур, таб. 10 мг №15; 50 мг №20; 50 мг №50; 100 мг №60; Bayer Schering Pharma AG — Германия;
- ципротерон-Тева, таб. 50 мг №50; 100 мг/мл — 3 мл №3; Pharmachemie B.V. — Нидерланды.

Метотрексат (Methotrexate)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Антиметаболиты/аналоги фолиевой кислоты.
- Иммуносупрессивные средства/другие иммуносупрессивные средства.

Терапевтический класс АТХ

- Противоопухолевые и иммуномодулирующие средства/противоопухолевые средства.
- Противоопухолевые и иммуномодулирующие средства/иммуносупрессивные средства.

Механизм действия

Антиметаболит, аналог фолиевой кислоты. Действие циклоспецифично: чувствительны клетки, находящиеся в S-фазе клеточного цикла. Необратимо связывается с дигидрофолатредуктазой, нарушая восстановление дигидрофолата в активный тетрагидрофолат (переносчик углеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов и их производных), угнетает синтез ДНК, РНК, белка, репарацию ДНК и деление быстроделющихся клеток (злокачественных опухолей, костного мозга, эмбриональных клеток, клеток слизистой оболочки полости рта и кишечника, эпителия, мочевого пузыря, сперматогоний) в большей степени, чем неизмененных тканей и кожи.

Фармакологические эффекты

- Противоопухолевый.
- Иммуносупрессивный (умеренный).

Фармакокинетика

Абсорбция переменная и дозозависимая. Биодоступность при введении в дозе 30 мг/м² составляет 60%, более 80 мг/м² — значительно ниже (возможно, связано с эффектом насыщения), при лейкемии у детей — 23–95%. Проникает через плацентарный барьер, в ограниченном количестве — через ГЭБ (при приеме внутрь и парентеральном введении). В небольшой концентрации препарат обнаруживают в слюне и грудном молоке. Фармакокинетика трехфазная. T_{1/2} (терминальная фаза) после введения в низких дозах — 3–10 ч, в высоких дозах — 8–15 ч. T_{Сmax} после приема внутрь в дозе 15 мг/м² — 40 мин–4 ч, после внутримышечного введения — 30–60 мин. Элиминация после однократного введения осуществляется почками (80–90% в течение 24 ч в виде неизмененного вещества) и с фекалиями (около 10%). Подвергается кишечнo-печеночной рециркуляции.

Показания к применению и дозирование

- Прерывание эктопической беременности, в том числе шеечной, при раннем диагнозе трубной беременности, отсутствии разрыва трубы, стабильной гемодинамике, низкой концентрации ХГЧ и отсутствии сердечной деятельности эмбриона:
 - внутримышечно по 1 мг/кг в 1–4-й дни в комбинации с фолиатом кальция (сопоставимо по эффективности с оперативным вмешательством);
 - внутримышечно однократно по 50 мг/м²: вероятность успеха — 80% (менее эффективно, нежели оперативное вмешательство), частота побочных эффектов — 24%, частота разрыва трубы — 10%);
 - при прерывании эктопической беременности метотрексат (в дозе 1 мг/кг внутримышечно или непосредственно в плодное яйцо) сопоставим по эффективности с лапароскопической сальпинготомией (частота успехов — 88,2 и 95,9%, соответственно) при более коротком послеоперационном периоде, более длительной нормализации содержания ХГЧ (29 и 13 дней соответственно), одинаковом последующем репродуктивном статусе и более низкой частоте возникновения внематочной беременности в будущем.
- Рак шейки матки.
 - При распространенном, рецидивном или метастатическом раке шейки матки и влагалища комбинация метотрексата, винбластин, доксорубин и цисплатина (MVAC) обеспечивает частоту ответов 78% (95% ДИ 52–94%), медиану времени до прогрессирования 10,2 мес и медиану выживаемости 13,8 мес при частоте лейкопении и стоматита III–IV степени 40 и 40%, соответственно, а комбинация метотрексата и цисплатина — частоту ответов 57% (полных — 13%), медиану выживаемости при полном ответе — 14–17 мес, при частичном ответе — 11 мес, при отсутствии ответа — 4 мес.

- Рак яичника (эпителиальный).

- При распространенной аденокарциноме яичника комбинация метотрексата (по 15 мг/м² в 1-й и 8-й дни), циклофосамида (по 400 мг/м² в 1-й и 8-й дни) и фторурацила (по 400 мг/м² в 1-й и 8-й дни), применяемая каждые 4 нед, приблизительно сопоставима по эффективности с монотерапией мелфаланом (по 3,5 мг/м² в 1–5-й дни каждые 5 нед), обеспечивая общую частоту ответов и частоту полных ответов 35 и 18% соответственно (против 24 и 15%) при III стадии и 42% (против 15%) при IV стадии, и идентичную медиану выживаемости: 28,1 мес при полном ответе, 12,3 мес — при наличии и 6,7 мес — при отсутствии ответа. Комбинация метотрексата (в дозе 260 мг/м² в сочетании с кальция фолинатом), фторурацила (в дозе 600 мг/м² в первый день) и мелфалана (по 8 мг/м² в 1–4-й дни) сопоставима по эффективности с последовательной терапией этими же препаратами (мелфалан по 8 мг/м² в 1–4-й дни каждые 4–6 нед, затем — фторурацил в дозе 360 мг/м² еженедельно и метотрексат в дозе 360 мг/м² в виде 24-часовой инфузии в сочетании с фолинатом кальция): частота полных ответов — 19–24%, частичных ответов — 64%, медиана длительности ответа — 38–40 нед, медиана времени до прогрессирования — 44–47 нед.

- При аденокарциноме яичника III–IV стадии высокодозная терапия метотрексатом и циклофосфамидом обеспечивает частоту ответов 67%.

- Рак молочной железы.

- Внутривенно по 40 мг/м² в 1-й и 8-й дни в комбинации с циклофосфамидом (внутри по 100 мг/м² в 1–14-й дни) и фторурацилом (внутривенно по 600 мг/м² в 1-й и 8-й дни) каждые 4 нед (режим *CMF*), далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, гиперчувствительность, иммунодефицитное состояние, далее — см. Приложение ☉.

Побочные эффекты — см. Приложение ☉

Передозировка

- Симптомы отсутствуют. Диагностика основана на определении концентрации метотрексата в плазме крови.
- Специфический антидот — кальция фолинат вводят, по возможности, немедленно, желательно — в течение первого часа, в дозе, равной или превышающей дозу метотрексата. Последующие дозы вводят по мере необходимости, в зависимости от концентрации метотрексата в плазме крови; антитоксичная эффективность снижается с увеличением времени, прошедшего после введения метотрексата.
- Специальное лечение: предотвращение преципитации метотрексата и его метаболитов в почечных канальцах (системная гидратация,

подщелачивание мочи). При передозировке при внутриоболочечном введении: подщелачивание мочи, диуретические препараты, быстрое дренирование спинномозгового канала (выведение 30 мл СМЖ в течение 15 мин позволяет удалить около 95% введенной дозы) и вентрикулолюмбальная перфузия. Для определения дозы и длительности назначения кальция фолината необходим мониторинг концентрации метотрексата в плазме крови. Проводят интенсивное симптоматическое лечение. Эффективен острый периодический гемодиализ с использованием высокопоточных диализаторов.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA категории X. Метотрексат проникает через плаценту, вызывает побочные эффекты у плода и провоцирует прерывание беременности. Рекомендовано избегать использования противоопухолевой, тем более комбинированной, химиотерапии при беременности, особенно в I триместре. При наличии показаний необходимо соотносить риск и пользу и принимать во внимание мутагенный и канцерогенный потенциал этих средств. Ввиду потенциальной угрозы для плода женщинам детородного возраста во время лечения метотрексатом и в течение не менее одного овуляторного цикла после его отмены рекомендовано использовать контрацептивы.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко (соотношение концентраций в грудном молоке и плазме крови — 0,08:1). Ввиду потенциального риска нежелательного воздействия на ребенка (побочные эффекты, мутагенность, канцерогенность) во время лечения метотрексатом кормление грудью рекомендовано прекращать.

Резюме и дополнительные сведения — см. Приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Метотрексат, лиоф. для приг. р-ра для инъек. 50 мг — №5; 5 мг — №5; 100 мг — №5; РФ, далее — см. Приложение ☉.

Глава 7

ГОРМОНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
Эстрогены					
Эстрадиол	1	Нет	Нет	X	Нет данных
Эстриол	2	Нет	Нет	X	Нет данных
Гестагены					
Прогестерон	3	Ограничено	Нет	D	Нет данных
Дидрогестерон	4	Да	Нет	Нет данных	Нет данных
Медроксипрогестерон	5	Нет	Нет	X	Нет данных
Левоноргестрел	6	Нет	Ограничено	X	Нет данных
Дезогестрел	7	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Глюкокортикоиды					
Преднизолон	8	Да	Да	C	Нет данных
Бетаметазон	9	Да	Да	C	Нет данных
Дексаметазон	10	Нет	Ограничено	C	Нет данных
Метилпреднизолон	11	Нет	Ограничено	C	Нет данных
Гонадотропины					
Лутропин альфа	12	Нет	Нет	X	Нет данных
Менотропины	13	Нет	Нет	X	Нет данных
Фоллитропин альфа	14	Нет	Нет	X	Нет данных
Хориогонадотропин альфа	15	Нет	Нет	X	Нет данных
Хорионический гонадотропин человека	16	Нет	Нет	X	Нет данных

Продолжение табл.

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
Фоллитропин бета	17	Нет	Нет	X	Нет данных
Агонисты ГнРГ					
Бусерелин	18	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Гозерелин	19	Нет	Нет	D	Нет данных
Трипторелин	20	Нет	Нет	X	Нет данных
Лейпрорелин	21	Нет	Нет	X	Нет данных
Антагонисты ГнРГ					
Цетрореликс	22	Нет	Нет	X	Нет данных
Ганиреликс	23	Нет	Нет	X	Нет данных
Антигонадотропины					
Даназол	24	Да	Да	C	Нет данных
Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов					
Кломифен	25	Нет	Нет	X	Нет данных
Тамоксифен	26	Нет	Нет	D	Нет данных
Ралоксифен	27	Нет	Нет	X	Нет данных
Торемифен	28	Нет	Нет	D	Нет данных
Агонисты дофаминовых рецепторов					
Бромокриптин	29	Нет	Нет	B	Нет данных
Хинаголид	30	Нет	Нет	нет данных	Нет данных
Каберголин	31	Нет	Нет	B	Нет данных
Гормональные контрацептивы					
Гестоден + этинилэстрадиол (ЭЭ)	32	Нет	Нет	X	Нет данных
Дезогестрел + ЭЭ	33	Нет	Нет	X	Нет данных
Диеногест + ЭЭ	34	Нет	Нет	X	Нет данных
Дроспиренон + ЭЭ	35	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Хлормадинон + ЭЭ	36	Нет	Ограничено	Нет данных	Нет данных
Ципротерон + ЭЭ	37	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Левоноргестрел + ЭЭ	38	Нет	Нет	X	Нет данных

Окончание табл.

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
Этоногестрел + ЭЭ	39	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Линестренол	40	Нет	Ограничено	Нет данных	Нет данных
Дезогестрел	41	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Препараты заместительной гормональной терапии					
Дроспиренон + эстрадиол	42	Нет	Нет	X	Нет данных
Левоноргестрел+ эстрадиол	43	Нет	Нет	X	Нет данных
Медроксипрогестерон + эстрадиол	44	Нет	Нет	X	Нет данных
Ципротерон + эстрадиол	45	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Тиболон	46	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных

7.1. ЭСТРОГЕНЫ, ГЕСТАГЕНЫ, ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Эстрогены

Эстрадиол (*Estradiol*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Эстрогены/природные и полусинтетические эстрогены, простые.

Терапевтический класс АТХ

Гормоны мочевыводящей системы и половые гормоны/половые гормоны и модуляторы половой системы.

Механизм действия

Пассивно диффундирует в клетки-мишени, образует комплексы с рецепторами эстрогенов клеток-мишеней (матки, влагалища, уретры, молочной железы, печени, гипоталамуса, гипофиза) и проникает в клеточное ядро, где вызывает усиление синтеза ДНК, рибонуклеиновой кислоты и белка, увеличение массы гипофиза, снижение выработки рилизинг-фактора гонадотропина гипоталамусом, что приводит к снижению выработки фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов (ФСГ и ЛГ) гипофизом. Далее — см. Приложение ☉.

Фармакологические эффекты

- Эстрогенный (системный).
- Противоопухолевый.
- Профилактика остеопороза.
- Коррекция овариальной недостаточности.

Фармакокинетика

Абсорбция при приеме внутрь высокая (достигает 100%); медленно высвобождается в течение нескольких часов; при использовании трансдермальных форм — всасывается в системный кровоток через неповрежденную кожу. Хорошо всасывается из влагалища, подкожной клетчатки и со слизистых оболочек. Распределяется в большинство тканей, особенно молочные железы, матку, влагалище, гипоталамус и гипофиз. Характерна высокая аффинность к жировой ткани. Связь с белками плазмы умеренная или высокая (50–80% с альбумином и глобулином, связывающим половые гормоны). Далее — см. Приложение 6.

Показания к применению и дозирование

- Общие сведения.
 - Трансдермальные системы с эстрадиолом назначают только женщинам.
 - При эстрогенной недостаточности у женщин, перенесших экстирпацию матки, целесообразно назначать монотерапию эстрогенами (в комбинировании с гестагенами необходимости нет).
- Эстрогенная недостаточность (после овариэктомии).
 - Внутрь по 0,5–2 мг/сут (500–2000 мкг/сут) в циклическом или непрерывном режиме (в виде эстрадиола валерата[®], 17 β -эстрадиола).
 - Внутримышечно (в виде эстрадиола валерата[®]) в дозе 10–20 мг каждые 4 нед.
 - Одну ТТС, выделяющую 25–50 мкг/сут препарата, помещают на кожу (пластырь) и носят постоянно. Заменяют 1–2 раза в неделю, применяя в циклическом или непрерывном режиме.
 - 5–25 мкг/сут препарата наносят на кожу ежедневно однократно (гель), применяя в циклическом или непрерывном режиме.
 - Внутримышечно (в виде 0,1% раствора эстрадиола дипропионата[®] в масле) в дозе 0,5–1 мг ежедневно или через 1–2 дня, курсами по 10–15 инъекций. При возобновлении симптомов курс лечения повторяют. Дозы необходимо подбирать строго индивидуально в зависимости от фазы климактерического периода и тяжести заболевания.
- Гипогонадизм.
 - Внутрь по 0,5–2 мг/сут (500–2000 мкг/сут) в циклическом или непрерывном режиме.
 - Внутримышечно (в виде эстрадиола ципионата[®]) в дозе 1,5–2 мг ежемесячно.

- Внутримышечно (в виде эстрадиола валерата[®]) в дозе 10–20 мг каждые 4 нед.
- Одну ТТС, выделяющую 25–50 мкг/сут препарата, помещают на кожу (пластырь) и носят постоянно. Заменяют 1–2 раза в неделю, применяя в циклическом или непрерывном режиме.
- 5–25 мкг/сут препарата наносят на кожу ежедневно однократно (гель), применяя в циклическом или непрерывном режиме, далее — см. Приложение 6.

Возможные режимы назначения эстрадиола

- Внутрь (в виде эстрадиола валерата, 17 β -эстрадиола) по 2 мг/сут в течение 21 дня с последующим перерывом на 7 дней или непрерывно, после чего продолжают лечение. Длительность терапии определяется клиническими показаниями. У женщин с удаленной маткой или в менопаузе лечение можно начинать в любой день. При сохраненном менструальном цикле прием первой таблетки начинают с 5-го дня цикла (первым днем цикла считают первый день менструации).
- При вторичной аменорее — внутримышечно (в виде 0,1% раствора эстрадиола дипропионата* в масле) в дозе 1 мг ежедневно в течение 15–16 дней, с последующим назначением прогестерона или этистерона в течение 6–8 дней. Если стойкий клинический эффект отсутствует, то курс лечения повторяют.
- Местно, в виде назального спрея (150 мкг за одно нажатие). Начальная доза — 300 мкг/сут, поддерживающая доза — 150–600 мкг/сут.

Противопоказания

- Беременность.
- Гиперплазия эндометрия.
- Маточное кровотечение: применение эстрогенов может затруднить диагностику. При его развитии необходима отмена эстрогенов и тщательное обследование; в случае кровотечений, обусловленных гиперплазией или раком эндометрия, возможно ухудшение состояния.
- Нарушение функции печени или ее болезнь (особенно обструктивного типа): применение эстрогенов противопоказано.
- Гиперчувствительность к эстрогенам или любому из компонентов лекарственной формы.
- Эстрогензависимые злокачественные опухоли (диагностированные или предполагаемые): применение эстрогенов противопоказано в связи с повышением риска прогрессирования процесса (особенно при длительном применении).
- Порфирия.
- Нарушения зрения, включая внезапную диплопию, мигрень, протоз, частичную или полную потерю зрения: необходимо отменить препарат и провести тщательное обследование; при обнаружении отека соска зрительного нерва или поражения сосудов сетчатки лечение эстрогенами прекращают.

- Активный или недавний (в течение последнего года) тромбоз или тромбоз сосудов головного мозга, глубоких вен (активный), инфаркт миокарда, ТЭЛА, тромбоз сосудов сетчатки, инсульт: применение эстрогенов противопоказано во всех случаях, за исключением назначения для рака молочной железы.

Побочные эффекты — см. Приложение ☉

Передозировка

- Тошнота, рвота, в некоторых случаях — метроррагия.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA категории X.

Кормление грудью

Эстрогены экскретируются с грудным молоком. Их применение в дозах, превышающих таковые в оральных контрацептивах, не рекомендовано.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Прогинова, драже 2 мг — №21; Дельфарм Лилль С.а.С. — Франция;
- эстрофем, таблетки покрытые оболочкой 2 мг — №28; Ново Нордиск А/С — Дания.

Парентеральное введение

- Эстрадиол, раствор для внутримышечного введения (масляный) 1 мг/мл — №10; РФ.

Местное и наружное применение

- дивигель, гель трансдермальный, 0,5 мг — 0,5 г №28; 0,5 мг — 0,5 г №91; 1 мг — 1 г №28; 1 мг — 1 г №91; Орион Корпорейшн — Финляндия;
- климара, трансдермальная терапевтическая система 3,9 мг/12,5см² — №4; 7,8 мг/25см² — №4; Шеринг ГмБХ и Ко.Продукционс КГ — Германия;
- эстрогель, гель трансдермальный 0,6 мг/г — 80 г №1; Лаборатории Безен Интернациональ — Франция

Эстриол (*Estriol*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Эстрогены/природные и полусинтетические эстрогены, простые.

Терапевтический класс АТХ

Гормоны мочевыводящей системы и половые гормоны/половые гормоны и модуляторы половой системы.

Механизм действия

Пассивно диффундирует в клетки-мишени, образует комплексы с рецепторами эстрогенов клеток-мишеней (матки, влагалища, уретры, мо-

лочной железы, печени) и проникает в клеточное ядро, где вызывает усиление синтеза ДНК, рибонуклеиновой кислоты и белка.

Фармакологические эффекты

- Эстрогенный (локальный).
- Коррекция урогенитальной атрофии.

Фармакокинетика

При применении внутрь и местно быстро и почти полностью абсорбируется, C_{\max} достигается через 1 ч после приема внутрь и спустя 1–2 ч при интравагинальном применении (значение C_{\max} после интравагинального применения выше). В крови связывается с альбуминами (90%). Выводится преимущественно почками в конъюгированной форме, 2% выводится через кишечник в неизменном виде; выведение метаболитов с мочой начинается через несколько часов после назначения и продолжается до 18 ч.

Показания к применению и дозирование

- Урогенитальная атрофия, обусловленная эстрогенной недостаточностью.
– Внутрь по 1–2 мг/сут в непрерывном режиме до исчезновения клинических симптомов. Далее в поддерживающем режиме 1–3 раза в неделю.
- Диагностика при неясных результатах цитологического исследования мазка из влагалища.
- Пред-, постоперационная терапия у женщин в постменопаузе при оперативном вмешательстве влагалищным доступом.
- Климактерический синдром.
- Бесплодие, вызванное цервикальным фактором.
- Диспареуния, сухость влагалища, зуд, учащенное мочеиспускание.

Возможные режимы назначения эстриола

- Внутрь: максимальная начальная суточная доза 4 мг/сут, далее до 1–2 мг/сут.
- Интравагинально: по 500 мкг/сут ежедневно первые 2–3 недели, далее 1–2 раза в неделю.

Противопоказания

- Беременность.
- Генитальное или маточное кровотечение: применение эстрогенов может затруднить диагностику. При его развитии необходима отмена эстрогенов и тщательное обследование; в случае кровотечений, обусловленных гиперплазией или раком эндометрия, возможно ухудшение состояния.
- Болезни печени или нарушения ее функции.
- Гиперчувствительность.
- Эстрогензависимые злокачественные опухоли (диагностированные или предполагаемые): применение эстрогенов противопоказано в

связи с повышением риска прогрессирования процесса (особенно при длительном применении).

- Активный или недавний (в течение последнего года) тромбоз или тромбоз эмболические состояния, включая тромбоз сосудов головного мозга, глубоких вен (активный), инфаркт миокарда, ТЭЛА, тромбоз сосудов сетчатки, инсульт: применение эстрогенов противопоказано во всех случаях, за исключением назначения для рака простаты или молочной железы.
- Беременность.

Побочные эффекты

- Напряженность, боль в молочных железах.
- Тошнота.
- Пигментные пятна на коже.
- Редко: головная боль, нарушение зрения, артериальная гипертензия, для крема — местное раздражение, зуд.

Передозировка

- Тошнота, рвота, в некоторых случаях — метроррагия.
- Лечение симптоматическое.

Беременность

Рекомендации FDA категории X.

Кормление грудью

Не рекомендовано.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Овестин, драже 2 мг — №30; Органон — Нидерланды.

Местное и наружное применение

- Овестин, супп. вагинальные, крем; Органон — Нидерланды.
- эстрокад, супп. вагинальные, 0,5 мг — №10; *Dr. Kade* — Германия.

Гестагены

Прогестерон (*Progesterone*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Прогестагены/производные прегнена.

Терапевтический класс АТХ

Гормоны мочевыделительной и половой системы/половые гормоны и модуляторы половой системы.

Механизм действия

Связывается с цитозольными рецепторами, инициирует транскрипцию и усиление белкового синтеза. Модулирует эффекты эстрогенов: уменьшает стабильность гормонорецепторного комплекса, «выключает» гормончувствительные гены посредством прямого взаимодействия с ядерным

прогестинным рецептором. Эстрогены увеличивают число прогестинных рецепторов и усиливают продукцию прогестерона, запуская механизм ингибирования рецепторов эстрогена по механизму отрицательной обратной связи.

Иммуномодулирующий эффект прогестерона обусловлен взаимодействием со специфическими рецепторами на поверхности лимфоцитов (по мере роста срока гестации увеличивается количество рецепторов).

Фармакологические эффекты

- Прогестагенный.
 - Антипролиферативные изменения в эндометрии, переход в секреторную фазу.
 - Расслабление матки, удержание беременности.
 - Снижение иммунного ответа.
 - Стимуляция роста молочной железы (совместно с эстрогенами), активация роста секреторного отдела ацинусов, индукция лактации.
 - Уменьшение циклического отека, торможение пролиферации и митотической активности эпителия протоков.
- Анаболический, антикахектический.
 - Подавление анорексии: стимуляция аппетита, прибавка массы тела без задержки жидкости.
 - Увеличение содержания инсулина, усиление утилизации глюкозы и накопления в печени гликогена.
 - Повышение синтеза альдостерона.
- Антинеопластический.
 - В больших дозах полностью подавляют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему.
- Контрацептивный.
 - Угнетение секреции гонадотропинов передней долей гипофиза.
 - Предотвращение овуляции и созревания фолликула, сгущение шеечной слизи, изменения эндометрия.
- Андрогагенный, глюкокортикоид-индуцирующий или подавляющий.
- Повышение температуры тела, стимуляция дыхательного центра, анальгетический.
- Уменьшение потери костной ткани в постменопаузе (совместно с эстрогенами); менее болезненные менструации, снижение кровопотери, анемии, частоты возникновения тазовых инфекций, рака матки.

Фармакокинетика — см. Приложение ☉

Показания к применению и дозирование

- Прогестагенный эффект: 20–25 мг прогестерона при внутримышечном введении эквивалентен интравагинальному введению (в виде суппозитория) 100 мг этого препарата.
- Вторичная аменорея, обусловленная гормональным дисбалансом, при отсутствии органической патологии, далее — см. Приложение ☉.

- Дисфункциональные маточные кровотечения (при парентеральном применении), далее — см. Приложение ☉.
- Индукция менструации (при парентеральном применении): до назначения прогестина необходима стимуляция секреторной фазы эндометрия эстрогенами. Кровотечение отмены у женщин с интактной маткой обычно развивается в течение 3–7 дней после отмены прогестина, далее — см. Приложение ☉.
- Репродуктивные технологии: поддержка лютеиновой фазы у женщин, далее — см. Приложение ☉.
- Недостаточность желтого тела (поддержка лютеиновой фазы у женщин), далее — см. Приложение ☉.
- Профилактика гиперплазии эндометрия у пациенток в постменопаузе, получающих гормонозаместительную терапию эстрогенами, далее — см. Приложение ☉.
- Преждевременная менопауза.
- Профилактика привычного и угрожающего выкидыша, обусловленного гестагенной недостаточностью желтого тела, далее — см. Приложение ☉.
- Угроза прерывания беременности: нет доказательств эффективности применения прогестинов при угрожающем аборте, за исключением введения прогестерона больным с дефицитом последнего, далее — см. Приложение ☉.
- Эндометриоз.
- Олигоменорея и дисменорея, далее — см. Приложение ☉.
- Предменструальный синдром: нет доказательств эффективности прогестерона при лечении предменструального синдрома, далее — см. Приложение ☉.

При лечении женщин с предменструальным синдромом препаратами прогестерона целесообразно применять минимально возможные дозы для уменьшения побочных эффектов (рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности А).

Недостаточно доказательств для рутинного использования прогестерона у женщин с предменструальным синдромом (рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности А).

- Фиброзно-кистозная болезнь молочной железы, мастодиния, далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- Беременность (II–III триместры), склонность к тромбозам, неполный аборт, порфирия (повышение частоты острых атак, особенно у женщин младше 30 лет).
- Гиперчувствительность к прогестинам, диагностированные или предполагаемые злокачественные опухоли молочных желез; острые заболевания печени (в том числе доброкачественные и злокачественные

опухоли), печеночная недостаточность (возможно нарушение метаболизма прогестинов), аллергия на арахис.

- Тромбофлебиты или тромбоэмболии в острой фазе, недиагностированные кровотечения мочевой системы.
- Недиагностированные маточные или другие генитальные кровотечения (прогестины могут затруднить диагностику и маскировать различные состояния, включая злокачественные опухоли).

Побочные эффекты — см. Приложение ☉

Прогестерон-содержащие таблетки, инъекции, импланты не повышают риск венозного тромбоза (рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности В).

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA категории D. Применение при беременности не рекомендовано, за исключением продолжения лечения женского бесплодия, обусловленного дефицитом прогестерона, в том числе после наступления беременности в результате ЭКО. Препарат можно использовать при недостаточности желтого тела на ранних сроках беременности, но его применение считают неэффективным при отсутствии гормонального дисбаланса. Кроме того, воздействие прогестерона на матку может отсрочить спонтанный выкидыш дефектного плодного яйца.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко и, в зависимости от типа и дозы, может повышать, снижать или не изменять качество и количество молока. Не рекомендовано применение высоких доз прогестинов в период кормления грудью.

Торговые наименования, формы выпуски и производители

Для приема внутрь

- Утрожестан, капсулы 100 мг №30; 200 мг №14; 10 мг/мл — 1 мл №10; *Laboratoires Besins International* — Франция.

Парентеральное введение

- Прогестерон, раствор для внутримышечного введения (масляный) 25 мг/мл — 1 мл №10; 10 мг/мл — 1 мл №5; Дальхимфарм ОАО — РФ;
- прогестерон, раствор для внутримышечного введения (масляный-оливковое масло) 10 мг/мл — 1 мл №10; 25 мг/мл — 1 мл №5; 25 мг/мл — 1 мл №10; 10 мг/мл — 1 мл №5; РФ;
- прогестерон, раствор для внутримышечного введения (масляный-персиковое масло) 10 мг/мл — 1 мл №10; 25 мг/мл — 1 мл №5; 25 мг/мл — 1 мл №10; 1% — 80 г №1; РФ.

Интравагинальное применение

- Крайнон, гель вагинальный 90 мг/доза — 1,13 г №6; 90 мг/доза — 1,13 г №15; *Fleet Laboratories Limited* — Великобритания.

Дидрогестерон (*Dydrogesterone*)**Фармакологический/химический класс АТХ**

Прогестагены/производные прегнандиена.

Терапевтический класс АТХ

Половые гормоны и модуляторы половой системы.

Механизм действия

- Связывается с цитозольными рецепторами, инициирует транскрипцию и усиление белкового синтеза. Модулирует эффекты эстрогенов: уменьшает стабильность гормонорецепторного комплекса, «выключает» гормоночувствительные гены посредством прямого взаимодействия с ядерным прогестинным рецептором.
- Иммуномодулирующий эффект дидрогестерона обусловлен взаимодействием со специфическими рецепторами на поверхности лимфоцитов (по мере роста срока гестации увеличивается количество рецепторов).

Фармакологические эффекты

- Прогестагенный.
 - Антипролиферативные изменения в эндометрии, переход в секреторную фазу.
 - Расслабление матки, удержание беременности.
 - Снижение иммунного ответа.
 - Стимуляция роста молочной железы (совместно с эстрогенами), активация роста секреторного отдела ацинусов, индукция лактации.
 - Уменьшение циклического отека, торможение пролиферации и митотической активности эпителия протоков.

При лечении дидрогестероном терапевтический эффект достигается без подавления овуляции. Может использоваться при подготовке к беременности.

- Иммуномодулирующий: связываясь с рецепторами на поверхности лимфоцитов, дидрогестерон увеличивает выработку прогестерон-индуцированного блокирующего фактора. Он воздействует на естественные киллерные клетки и направляет иммунный ответ матери на эмбрион в сторону менее активных киллерных клеток — больших гранулярных лимфоцитов. В присутствии этих клеток иммунный ответ матери реализуется через Т-хелперы не 1-го, а 2-го типа, которые продуцируют регуляторные цитокины, что способствует сохранению беременности (ингибирует реакцию отторжения плода).
- Уменьшение потери костной ткани в постменопаузе (совместно с эстрогенами); менее болезненные менструации, снижение кровопотери, анемии, частоты возникновения тазовых инфекций, рака матки.

Фармакокинетика

Абсорбция высокая. Связь с белками плазмы — 97%. Биотрансформация в печени.

Основной метаболит — 20- α -дигидродигестерон. $T_{1/2}$ — 5–7 ч. $T_{1/2}$ 20- α -дигидродигестерона — 14–17 ч. Элиминируется почками: 60–80% — в виде метаболитов, за 24 ч — 85%, через 72 ч — 100%.

Показания к применению и дозирование

В настоящее время обоснованными показаниями для назначения гестагенов в I триместре беременности считаются:

- прерывание беременности вследствие недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла;
- прерывание беременности, обусловленная наличием хронического эндометрита;
- угроза прерывания беременности при наличии ретрохориальной гематомы;
- наличие антител к прогестерону;
- невынашивание вследствие несовместимости супругов по антигенам гистосовместимости.

— Привычное невынашивание: до зачатия — по 10 мг 2 раза в сутки (с 14-го по 25-й дни цикла), после наступления беременности — в той же дозе до 16-й нед беременности с последующим постепенным снижением дозы.

— Угрожающий аборт: разовая доза — 40 мг, затем — по 10 мг 3 раза в сутки. Лечение продолжают до полного устранения симптомов угрожающего аборта.

— Дисменорея — по 10 мг 2 раза в сутки (с 5-го по 25-й дни цикла).

- бесплодие, обусловленное лютеиновой недостаточностью, — по 10 мг 2 раза в сутки, с 14-го по 25-й дни цикла. Курс лечения — шесть последовательных циклов;
- эндометриоз — по 10 мг 2–3 раза в сутки (с 5-го по 25-й дни цикла или непрерывно);
- вторичная аменорея — по 10 мг 2 раза в сутки (с 11-го по 25-й дни) в комбинации с эстрогенами (с 1-го по 25-й дни цикла);
- дисфункциональная метроррагия — по 10 мг 2 раза в день в течение 5–7 дней, в комбинации с 0,05 мг этинилэстрадиола 4 раза в сутки в течение 5–7 дней. После остановки кровотечения с профилактической целью препарат назначают по 10 мг с 11-го по 25-й дни цикла — 2 раза в сутки;
- предменструальный синдром — по 10 мг 2 раза в день, начиная с 11-го по 25-й день цикла в течение трех последовательных циклов;
- профилактика побочного действия несбалансированных эстрогенов на эндометрий в период постменопаузы — по 10–20 мг/сут в течение последних 12–14 дней каждого цикла; в комбинации с цикли-

ческой терапией эстрогенами — в той же дозе в течение последних 12–14 дней приема эстрогенов;

- нерегулярный менструальный цикл — по 10 мг 2 раза в сутки (с 11-го по 25-й дни цикла).

Противопоказания

- Гиперчувствительность, рак молочной железы (РМЖ; в том числе предполагаемый), беременность (в том числе предполагаемая), за исключением случаев применения для лечения невынашивания, холестатическая желтуха беременных в анамнезе, желтуха (в том числе в анамнезе), острые заболевания печени (в том числе доброкачественные и злокачественные новообразования), острый тромбоз или тромбоэмболия, кровотечение из мочевыводящих путей неясной этиологии, метроррагия неясной этиологии, кровотечение неясной этиологии из половых органов, период полового созревания.
- *С осторожностью!* Бронхиальная астма, ХСН, эпилепсия, АГ, мигрень, почечная недостаточность, судороги или другие нарушения функции центральной нервной системы (ЦНС; в том числе в анамнезе), сахарный диабет, заболевания печени (в анамнезе), гиперлипидемия, тромбоз или тромбоз в анамнезе, тромбоэмболия в анамнезе.

Побочные эффекты

См. прогестерон.

Передозировка

См. прогестерон.

Клинически значимые взаимодействия

См. прогестерон.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Хорошо контролируемые клинические исследования не проводились.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. В зависимости от типа и дозы может повышать, снижать или не изменять качество и количество молока. Не применять!

Торговые наименования, формы выпуски и производители

Для приема внутрь

- Дюфастон, таблетки 10 мг №20; *Solvay Pharmaceuticals B.V.* — Нидерланды.

Медроксипрогестерон (*Medroxyprogesterone*)

Фармакологический химический класс АТХ

- Гормональные контрацептивы для системного применения/прогестагены.
- Прогестагены/производные прегнена.

- Гормоны и родственные агенты/прогестагены.

Терапевтический класс АТХ

- Гормоны мочевыводящей и половой систем.
- Половые гормоны и модуляторы половой системы.
- Противоопухолевые и иммуномодулирующие средства/эндокринные препараты.

Механизм действия

См. прогестерон.

Фармакологические эффекты

См. прогестерон.

Фармакокинетика

Быстро и практически полностью всасывается после внутримышечно-го введения и приема внутрь. При внутримышечном введении отсутствует эффект первого прохождения через печень (в отличие от приема внутрь). Связь с белками плазмы >90% (очень высокая, преимущественно с альбумином). Проникает через гематоэнцефалический барьер, выделяется с грудным молоком. Биотрансформация в печени. При приеме внутрь: $T_{1/2}$ — 50 ч, $T_{C_{max}}$ — 2–4 ч, C_{max} — 19–35 нг/мл. При внутримышечном введении: $T_{1/2}$ — 30 дней, $T_{C_{max}}$ — 3 нед, C_{max} — 1–7 нг/мл. Элиминация почками (10% — при приеме внутрь, 150% — при внутримышечном введении в дозе 150 мг/мл каждые 3 мес) и с фекалиями (15–22%) в виде метаболитов и в неизмененном виде.

Показания к применению и дозирование

- Вторичная аменорея, обусловленная гормональным дисбалансом, при отсутствии органической патологии.
 - Внутрь по 5–10 мг/сут (2,5 мг/сут) в течение 5–10 дней, начиная в любой день цикла.
 - В противоположность приему внутрь, парентеральное введение медроксипрогестерона при вторичной аменорее не рекомендовано производителем.
- Дисфункциональные маточные кровотечения.
 - Внутрь по 5–10 мг/сут (2,5 мг/сут) в течение 5–10 дней, начиная в рассчитанный 16-й или 21-й день цикла. Через 3–7 дней после отмены начинается кровотечение. После этого лечение можно повторить, начиная с 16-го дня цикла, в течение 2–3 циклов.
 - В противоположность приему внутрь, парентеральное введение медроксипрогестерона при дисфункциональных маточных кровотечениях не рекомендовано производителем, далее — см. Приложение 2.

Противопоказания

- Беременность (диагностированная или предполагаемая), применение для диагностики беременности.
- Тромбофлебиты или тромбоэмболии в острой фазе, недиагностированные кровотечения из мочевыводящих путей.

- Недиagnostированные маточные или генитальные кровотечения (прогестины могут затруднить диагностику и маскировать различные состояния, включая злокачественные опухоли), кормление грудью.
- Гиперчувствительность к прогестинам, диагностированные или предполагаемые злокачественные опухоли молочных желез (за исключением применения с целью паллиативной терапии).
- Острые заболевания печени (в том числе доброкачественные и злокачественные опухоли): возможно нарушение метаболизма прогестинов.

Побочные эффекты

- См. прогестерон.
- Со стороны репродуктивной системы: снижение количества и изменение консистенции цервикальной слизи, аменорея, кровотечения прорыва или метроррагия, меноррагия, кровомазание, снижение либидо, эрозия шейки матки, далее — см. Приложение 9.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- См. прогестерон.
- Аминоглутетимид® — возможно значительное снижение концентрации медроксипрогестерона и его эффективности, независимо от пути введения последнего. Вероятно, это связано со снижением кишечной абсорбции при приеме внутрь; может потребоваться повышение дозы медроксипрогестерона.
- Фенитоин, рифабутин, рифампицин — повышают концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны, в плазме крови, значительно снижая концентрацию свободных прогестинов. Следует соблюдать осторожность при комбинировании с контрацептивами.

Беременность

Для парентеральных форм — рекомендации FDA категории X; для приема внутрь категория рекомендаций FDA не определена.

Кормление грудью

Прогестины экскретируются с грудным молоком и, в зависимости от типа и дозы, могут повышать, снижать или не изменять качество и количество молока. При необходимости контрацепции кормящим рекомендовано использовать препараты, содержащие только прогестины. Возможно снижение минеральной плотности костной ткани у матери. Следует соотносить потенциальный риск и пользу.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Вераплекс, таблетки 100 мг №30; 100 мг №100; 100 мг №10 000; 250 мг №30; 250 мг №100; 250 мг №10 000; 500 мг №30; 500 мг №100; 500 мг №10 000; 500 мг №20; *Pharmachemie B.V.* — Нидерланды;

- проверки, таблетки 500 мг №30; 500 мг №50; 500 мг №100; 150 мг/мл — 1 мл №1; *Pfizer* — Италия.

Парентеральное введение

- Депо-Провера, суспензии для внутримышечных введений 150 мг/мл — 3,3 мл №1; 150 мг/мл — 6,7 мл №1; *Pfizer* — Италия;
- медроксипрогестерон-ЛЭНС, суспензия для внутримышечного введения 150 мг/мл — №1; 150 мг/мл — №35; 150 мг/мл — №50; 150 мг/мл — №85; 150 мг/мл — №1; 150 мг/мл — №35; 150 мг/мл — №50; 150 мг/мл — №85; Лэнс-Фарм ООО (пос. Горки-10) — РФ.

Левоноргестрел (*Levonorgestrel*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Гормональные контрацептивы для системного применения/прогестагены (синтетический прогестаген).

Терапевтический класс АТХ

Гормоны мочевыделительной и половой систем/половые гормоны и модуляторы половой системы.

Механизм действия

См. прогестерон.

В составе внутриматочных контрацептивов оказывает прямое локальное воздействие на эндометрий, вызывает его временную атрофию и снижение имплантационной функции. Повышает эффективность и длительность действия внутриматочных контрацептивов без подавления овуляции. Контрацепция эффективна в течение 5 лет.

Фармакологические эффекты

- См. прогестерон.
- Контрацептивный (системный).
- Подавление секреции гонадотропинов передней долей гипофиза.
- Контрацептивный эффект, обусловленный изменениями эндометрия и утолщением цервикальной слизи, затрудняющим имплантацию, достигается через 24 ч.

Фармакокинетика

Быстро и практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Связь с белками плазмы — более 90%, с глобулином, связывающим половые гормоны, — 62–92% (зависит от концентрации последнего в плазме крови, выше — при комбинировании с эстрогенами), с альбумином — 37–56%, 1,1–1,7% присутствует в свободном виде в плазме крови. Далее — см. Приложение 6.

Показания к применению и дозирование

- Контрацепция.
 - Длительная (при невозможности использования внутриматочных средств и эстрогенсодержащих контрацептивов): 1 раз в 5 лет подкожно, хирургическим путем, во внутреннюю поверхность плеча

по оригинальной методике вводят один набор из шести имплантатов.

- В качестве дополнительного средства у женщин, использующих негормональные методы контрацепции: внутрь (в виде драже) по 30 мкг/сут (1 драже) ежедневно в одно и то же время, начиная с 1-го дня менструального цикла и используя драже соответствующего дня недели из календарной упаковки. После завершения приема из первой упаковки его прием продолжают на следующий день из новой упаковки, начиная с драже соответствующего дня недели (в непрерывном режиме).
- Внутрь в дозе 150–250 мкг (в составе монофазных комбинированных оральных контрацептивов).
- Внутрь в дозе 50–125 мкг (в составе трехфазных комбинированных оральных контрацептивов).
- Внутриматочно (в виде внутриматочной терапевтической системы). Женщинам детородного возраста систему рекомендуют вводить в течение 7 дней от начала менструаций, после искусственного аборта — сразу или после очередной менструации, после неосложненных родов — не ранее чем через 6 нед. Замену внутриматочного контрацептива на новый можно проводить в любой день менструального цикла.
- Меноррагия (в виде внутриматочной терапевтической системы).
 - Внутриматочно (в виде внутриматочной терапевтической системы). Женщинам детородного возраста вводят в течение 7 дней с начала менструации, после искусственного аборта — сразу или после очередной менструации, после неосложненных самопроизвольных родов — не ранее чем через 6 нед. Замену системы на новую можно проводить в любой день менструального цикла.
 - При отсутствии эффекта в течение 3–6 мес назначают другое лечение, далее — см. Приложение ☉.

Применение левоноргестрел-содержащих внутриматочных средств снижает боль, связанную с эндометриозом (рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности А).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к прогестинам.
- Диагностированные или предполагаемые злокачественные опухоли молочных желез.
- Острые заболевания печени (в том числе доброкачественные и злокачественные опухоли), желтуха, врожденные гипербилирубинемии [синдромы Жильбера, Дабина–Джонсона и Ротора (в том числе в анамнезе)]. Возможно нарушение метаболизма прогестинов; далее — см. Приложение ☉.

Побочные эффекты

- См. прогестерон.
- Тромбоэмболии, тошнота, рвота, вздутие живота, диарея, головная боль, изменения настроения, эмоциональная лабильность, утомляемость, мигрень, внутричерепная гипертензия, бульбоспинальный паралич, экзема, ухудшение переносимости контактных линз, гиперчувствительность, кожный зуд, высыпания, крапивница.
- Со стороны репродуктивной системы: снижение количества и изменение консистенции цервикальной слизи, влияние на фертильность, аменорея, дисменорея, метроменоррагия, кровомазание, изменение влагалищной секреции, боль в малом тазу и спине, бели, цервицит, экспульсия внутриматочных терапевтических систем, генитальные инфекции, увеличение размеров яичников или образование кист яичников, перфорация матки.
 - Оральные контрацептивы, содержащие только прогестины, и прогестины, используемые для коррекции овариальной недостаточности, не вызывают подавление функций надпочечников и замедление восстановления фертильности.
 - После применения подкожных имплантатов левоноргестрела в течение одного года объем маточной кровопотери снижается в среднем с 31 до 24 мл/мес.
 - *КОК, содержащие левоноргестрел и норэтистерон, имеют меньший риск венозного тромбоза, чем содержащие дезогестрел или гестоден (рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности В).*

Передозировка

- Тошнота, рвота, влагалищное кровотечение, усиление побочных эффектов.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- См. прогестерон.
- Ампициллин, тетрациклин, гризеофульвин — уменьшение эффекта левоноргестрела.
- Индукторы печеночных ферментов (в том числе карбамазепин, примидон, рифабутин, рифампицин, фенитоин, фенобарбитал) повышают концентрацию в крови глобулина, связывающего половые гормоны, значительно снижая содержание свободных прогестинов и эффективность подкожных имплантатов. Следует соблюдать осторожность при комбинировании с контрацептивами.

Беременность

Рекомендации FDA категории X. Применение при беременности не рекомендовано.

Кормление грудью

Прогестины экскретируются с грудным молоком (в том числе при применении в виде внутриматочных терапевтических систем) и, в зависимости от типа и дозы, могут повышать, снижать или не изменять качество и количество молока. При применении контрацептивов, содержащих только прогестины, с 5-х сут после родов или после становления лактации влияние на качество и количество молока не установлено. При необходимости контрацепции кормящим рекомендовано использовать препараты, содержащие только прогестины. Производитель рекомендует начинать применение подкожных имплантатов левоноргестрела кормящими через 6 нед после родов. При применении в течение 3 лет дополнительное побочное действие на ребенка не описано. Не рекомендовано назначение высоких доз прогестинов в период кормления грудью (возможно снижение минеральной плотности костной ткани).

Торговые наименования, формы выпуски и производители

Для приема внутрь

- Постинор, таблетки 0,75 мг №2; 1,5 мг №1; Гедеон Рихтер — Венгрия;
- эскапел, таблетки 1,5 мг — №1; Гедеон Рихтер А.О. — Венгрия.

Интравагинальное применение

- Мирена, внутриматочная терапевтическая система 20 мкг/сут №1; *Bayer Schering Pharma AG* — Финляндия.

Дезогестрел (*Desogestrel*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Гормональные контрацептивы для системного применения/прогестагены (синтетический прогестаген).

Терапевтический класс АТХ

Гормоны мочевыделительной и половой систем/половые гормоны и модуляторы половой системы.

Механизм действия

Синтетический прогестин, по химической структуре близок к левоноргестрелу. Обладает прогестагенной активностью. Вызывает переход эпителия эндометрия из пролиферативной фазы в секреторную. Уменьшает вязкость цервикальной слизи. Ингибирует секрецию ЛГ гипофизом и, таким образом, вызывает торможение овуляции. Обладает слабой андрогенной активностью, которая может не проявляться.

Фармакологические эффекты

- Контрацептивный (системный).
- Андрогенный (слабый).

Фармакокинетика

Дезогестрел быстро и практически полностью абсорбируется из ЖКТ и сразу метаболизируется в печени и в стенке кишечника. C_{\max} достигается

через 1,5 ч. Биодоступность — 62–81%. $T_{1/2}$ составляет 38 ч. Метаболиты выводятся с мочой и с калом (в соотношении 6:4).

Показания к применению и дозирование

• **Контрацепция.**

- Внутрь, в дозе 75 мкг/сут однократно, в одно и то же время ежедневно в течение 28 дней, в порядке, указанном на упаковке. Прием каждой последующей упаковки начинают после окончания предыдущей без какого-либо перерыва.
- Внутрь в дозе 150 мкг (в составе монофазных комбинированных оральных контрацептивов).
- Внутрь в дозе 50–150 мкг (в составе трехфазных комбинированных оральных контрацептивов).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к прогестинам.
- Диагностированные или предполагаемые злокачественные опухоли молочных желез.
- Острые заболевания печени (в том числе доброкачественные и злокачественные опухоли), желтуха, врожденные гипербилирубинемии [синдромы Жильбера, Дабина–Джонсона и Ротора (в том числе в анамнезе)]. Возможно нарушение метаболизма прогестинов; далее — см. Приложение 6.

Побочные эффекты

- См. прогестерон.
- Тромбоземболии, тошнота, рвота, вздутие живота, диарея, головная боль, изменения настроения, эмоциональная лабильность, утомляемость, мигрень, внутричерепная гипертензия, бульбоспинальный паралич, экзема, ухудшение переносимости контактных линз, гиперчувствительность, кожный зуд, высыпания, крапивница.
- Со стороны репродуктивной системы: снижение количества и изменение консистенции цервикальной слизи, влияние на фертильность, аменорея, дисменорея, метроменоррагия, кровомазание, изменение влагалищной секреции, боль в малом тазу и спине, бели, цервицит, экспульсия внутриматочных терапевтических систем, генитальные инфекции, увеличение размеров яичников или образование кист яичников, перфорация матки.
 - Оральные контрацептивы, содержащие только прогестины, и прогестины, используемые для коррекции овариальной недостаточности, не вызывают подавление функций надпочечников и замедление восстановления фертильности.

Передозировка

- Тошнота, рвота, влагалищное кровотечение, усиление побочных эффектов.
- Лечение симптоматическое.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Прогестины проникают через плацентарный барьер. Применение во время беременности не рекомендовано.

Кормление грудью

Прогестины экскретируются с грудным молоком. Не рекомендовано.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Лактинет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, №28; №84; Гедеон Рихтер ОАО — Венгрия;
- чарозетта, таблетки №28; Н.В. Органон — Нидерланды.

Глюкокортикоиды

Преднизолон (*Prednisolone*)**Фармакологический/химический класс АТХ**

ГК для системного применения, в чистом виде/ГК, далее — см. Приложение ☉.

Терапевтический класс АТХ

ГК для системного применения

Механизм действия

Взаимодействие с внутриклеточными глюкокортикоидными рецепторами — образование димеров комплекса глюкокортикоид-глюкокортикоидный рецептор. Проникновение активированного рецептора в ядро, связывание с глюкокортикоид-чувствительными регуляторными элементами ДНК — специфическое влияние на экспрессию генов (активация и подавление).

Фармакологические эффекты

- Противовоспалительный. Снижение или предупреждение тканевого ответа на воспаление: угнетение аккумуляции макрофагов и лейкоцитов, подавление фагоцитоза и высвобождения лизосомальных ферментов, синтеза медиаторов воспаления, блокада макрофагального ингибиторного фактора, уменьшение дилатации и проницаемости капилляров, снижение адгезии лейкоцитов к эндотелию, угнетение синтеза простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов.
- Иммунодепрессивный. Предупреждение или угнетение клеточных иммунных реакций (реакции гиперчувствительности замедленного типа), снижение концентрации Т-лимфоцитов (Т-хелперов 1-го типа), моноцитов и эозинофилов, связывания иммуноглобулина с рецепторами, угнетение синтеза интерлейкинов: снижение Т-лимфоцитарного бластогенеза и уменьшение первичного иммунного ответа. Активация гуморального иммунитета за счет стимуляции Т-хелперов 2-го типа: усиление выработки антител.

- Минералокортикоидный. Реабсорбция ионов натрия, задержка воды, экскреция ионов калия и водорода: влияние на дистальные почечные каналы, далее — см. Приложение ☉.

Фармакокинетика — см. Приложение ☉

Показания к применению и дозирование

- Шок (ожоговый, травматический, операционный, токсический, кардиогенный) при неэффективности другой терапии. Аллергические реакции (острые, тяжелые формы), гемотранфузионный шок, анафилактический шок, анафилактикоидные реакции, далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- Системное применение. Единственное противопоказание для кратковременного применения по жизненным показаниям — гиперчувствительность, далее — см. Приложение ☉.

Побочные эффекты — см. Приложение ☉

Передозировка

- Тошнота, рвота, расстройства сна, эйфория, возбуждение, депрессия. При длительном применении в высоких дозах — остеопороз, задержка жидкости в организме, повышение АД и другие признаки гиперкортицизма, включая синдром Иценко–Кушинга, вторичная надпочечниковая недостаточность.
- Лечение: на фоне постепенной отмены препарата поддержание жизненно важных функций, коррекция электролитного баланса, антацидные препараты, фенотиазины, препараты Li^+ ; при синдроме Иценко–Кушинга — аминоглутетимид®.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA категории С. Хорошо контролируемые клинические исследования не проводились.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Нарушения не зарегистрированы. Назначение физиологических или низких фармакологических доз (эквивалентно ≤ 25 мг кортизона или 5 мг преднизона) не вызывают нарушений со стороны ребенка. Назначение более высоких доз не рекомендуют вследствие возможных нарушений со стороны ребенка (задержка роста, нарушение выработки собственных ГК).

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Преднизолон, таблетки 1 мг №20; 1 мг №60; 1 мг №100; 1 мг №120; 5 мг №20; 5 мг №60; 5 мг №100; 5 мг №120; 5 мг №1; далее — см. Приложение ☉.

Бетаметазон (*Betamethasone*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Глюкокортикоиды для системного применения, в чистом виде/глюкокортикоиды, далее — см. Приложение ☉.

Терапевтический класс АТХ

Глюкокортикоиды для системного применения, далее — см. Приложение ☉.

Механизм действия

Взаимодействие с внутриклеточными глюкокортикоидными рецепторами, проникновение активированного рецептора в ядро, связывание с глюкокортикоид-чувствительными регуляторными элементами ДНК — специфическое влияние на экспрессию генов (активация и подавление). Взаимодействие с другими белковыми факторами транскрипции, в том числе NF κ B и AP-1, регулирующими экспрессию многих белков иммунной системы: подавление экспрессии генов, кодирующих некоторые цитокины, коллагеназу и стромелизины.

Фармакологические эффекты

• См. преднизолон.

— Максимальный эффект — через 1–2 ч, длительность действия 3–14 дней.

Фармакокинетика

Связь с белками плазмы высокая. Биотрансформация в печени с образованием неактивных метаболитов (СУРЗА4). $T_{1/2}$ в плазме — 3–4,5 ч, в тканях — 36–54 ч. Элиминация почками (неактивные метаболиты).

Показания к применению

Профилактика РДС-синдрома у новорожденных при преждевременных родах

В/м вводится 2 дозы по 12 мг через 24 часа.

Аntenатальная терапия глюкокортикоидами должна быть начата при сроке беременности 24–34 нед при угрожающих преждевременных родах, дородовом кровотечении, преждевременном разрыве плодных оболочек, при любом состоянии, требующем преждевременного родоразрешения, так как это снижает риск респираторного дистресс-синдрома, внутрижелудочковых кровоизлияний, некротического энтероколита, не повышая риск инфицирования матери и плода (рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности А).

Однократный курс глюкокортикоидами не связан с серьезными побочными эффектами для матери и новорожденного (рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности А).

С начала проведения терапии ГК до родов должно пройти минимально 24 ч, но не более 7 сут (рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности А).

Повторное введение глюкокортикоидов не улучшает исход (рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности А).

Дексаметазон и бетаметазон являются одинаково эффективными с целью профилактики РДС-синдрома (рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности III).

Применение бетаметазона связано со снижением риска цистической перивентрикулярной лейкомаляции у незрелых новорожденных 24–31-й нед (рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности III).

Противопоказания

- Системное применение. Единственное противопоказание для кратковременного применения по жизненным показаниям — гиперчувствительность, далее — см. Приложение ☉.

Побочные эффекты

- Системное применение.
– Частота развития и выраженность побочных эффектов зависят от длительности применения, величины используемой дозы и возможности соблюдения циркадного ритма назначения, далее — см. Приложение ☉.

Передозировка

- Тошнота, рвота, расстройства сна, эйфория, возбуждение, депрессия. При длительном применении в высоких дозах — остеопороз, задержка жидкости в организме, повышение АД и другие признаки гиперкортицизма, включая синдром Иценко–Кушинга, вторичная надпочечниковая недостаточность.
- Лечение. На фоне постепенной отмены препарата поддержание жизненно важных функций, коррекция электролитного баланса, антациды, фенотиазины, препараты Li^+ ; при синдроме Иценко–Кушинга — аминоглутетимид®.

Клинически значимые взаимодействия

См. преднизолон.

Беременность

Рекомендации FDA категории С. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводили.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Нарушения не зарегистрированы. Назначение физиологических или низких фармакологических доз (эквивалентно 25 мг кортизона или 5 мг преднизона) не вызывают нарушений со стороны ребенка. Назначение более высоких доз не рекомендуют вследствие возможных нарушений со стороны ребенка (задержка роста, нарушение выработки собственных ГК).

Пациентку необходимо информировать о следующем

- Состояния, влияющие на лечение.
 - Беременность, в том числе планируемая, или кормление грудью.
 - Перенесенная стрессовая ситуация, травма, операция (или планируемые).
 - Септицемия, туберкулез в анамнезе.
 - Вирусная инфекция, включая ветряную оспу, опоясывающий лишай (герпес), корь, контактирование со страдающими этими заболеваниями.
 - Заболевания печени или почек.
 - Сахарный диабет или глаукома.
 - Остеопороз, менопауза.
 - Психические заболевания (у пациента или его близких родственников).
 - Миастения *gravis*.
 - Язвенная болезнь или другие заболевания ЖКТ.
 - Недавно проведенная или планируемая вакцинация.
 - Аллергические реакции на бетаметазон или любое другое лекарство в анамнезе.
 - Прием других лекарств, включая и лекарства безрецептурного отпуска, травы и биологически активные добавки.

Резюме и дополнительные сведения

- Общие для всех системных ГК.
 - См. преднизолон.
 - Мониторинг: функции надпочечников (концентрация АКТГ в крови, кортизола крови или мочи, 17-кортикостероидов и 17-кетостероидов в моче), уровень АД, денситометрия костей, диагностика наличия инфекционного заболевания, электролиты сыворотки, кал на скрытую кровь, содержание глюкозы в крови или моче, оценка роста (у детей), офтальмологическое обследование при лечении более 6 нед (риск катаракты, глаукомы, инфекционные заболевания), тонометрия.

Отличительные характеристики

- Синтетический фторированный глюкокортикоид сильного действия, стереомер дексаметазона.
- Нет доказательств эффективности использования бетаметазона при HELLP-синдроме у беременных.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Парентеральное введение**

- Бетаметазон, р-р для в/в и в/м введ. 4 мг/мл — 1 мл №1; 4 мг/мл — 1 мл №5; 4 мг/мл — 1 мл №120; 4 мг/мл — 1 мл №150; 4 мг/мл — 1 мл №160; 4 мг/мл — 1 мл №200; Фармстандарт-Уфимский витаминный завод ОАО — РФ, далее — см. Приложение ☉.

Дексаметазон (*Dexamethasone*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Глюкокортикоиды (ГК) для системного применения, в чистом виде/
ГК, далее — см. Приложение 6.

Терапевтический класс АТХ

- ГК для системного применения.
- Средства для лечения акне.
- Вазопротекторы.
- Дерматологические средства, ГК.

Механизм действия

Взаимодействие с внутриклеточными глюкокортикоидными рецепторами — образование димеров комплекса глюкокортикоид-глюкокортикоидный рецептор. Проникновение активированного рецептора в ядро, связывание с глюкокортикоид-чувствительными регуляторными элементами дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) — специфическое влияние на экспрессию генов (активация и подавление). Взаимодействие с другими белковыми факторами транскрипции, в том числе *NF κ B* и *AP-1*, регулирующими экспрессию многих белков иммунной системы, что приводит к подавлению экспрессии генов, кодирующих некоторые цитокины, коллагеназу и стромелизины.

Фармакологические эффекты

- См. преднизолон.
- Длительность действия составляет от 3 дней (внутри) до 3 нед (внутри-трисуставное введение, ацетат).

Фармакокинетика

Связь с белками плазмы — 70%. Биотрансформация в печени с образованием неактивных метаболитов (СУРЗА4). $T_{1/2}$ в плазме — 3–4,5 ч, в тканях — 36–54 ч. Элиминация почками (неактивные метаболиты), незначительно с фекалиями.

Показания к применению и дозирование — см. Приложение 6

Профилактика РДС-синдрома у новорожденных при преждевременных родах

В/м вводится 4 дозы по 6 мг через 12 ч.

При пероральном и внутримышечном применении дексаметазона не выявлено различий в частоте развития РДС-синдрома, частоте неонатального сепсиса, но частота кровоизлияний в желудочки головного мозга выше при пероральном применении, поэтому пероральное использование дексаметазона не рекомендовано (рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности III)

Применение дексаметазона имеет больше преимуществ в связи с уменьшением частоты внутрижелудочковых кровоизлияний (Brownfoot F.C., Crowther C.A., Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation)

tion for women at risk of preterm birth // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2008, Oct. 8;(4):CD006764. Уровень доказательности IA). Далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания — см. Приложение ☉

Побочные эффекты — см. Приложение ☉

Передозировка

- Тошнота, рвота, расстройства сна, эйфория, возбуждение, депрессия. При длительном применении в высоких дозах — остеопороз, задержка жидкости в организме, повышение АД, вторичная надпочечниковая недостаточность и другие признаки гиперкортицизма, включая синдром Иценко–Кушинга.
- Лечение. На фоне постепенной отмены препарата поддержание жизненно важных функций, коррекция электролитного баланса, антацидные препараты, фенотиазины, препараты Li⁺; при синдроме Иценко–Кушинга — аминоглутетимид®.

Клинически значимые взаимодействия

См. преднизолон.

Беременность

Рекомендации FDA категории С. Хорошо контролируемые клинические исследования не проводились.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Нарушения не зарегистрированы. Назначение физиологических или низких фармакологических доз (эквивалентно примерно 25 мг кортизона или 5 мг преднизона) не вызывает нарушений со стороны ребенка.

Торговые наименования, формы выпуски и производители

Для приема внутрь

- Дексаметазон, таблетки 0,5 мг №10; 0,5 мг №20; 0,5 мг №30; 0,5 мг №40; 0,5 мг №50; 0,5 мг №60; 0,5 мг №80; 0,5 мг №100.

Парентеральное введение

- Дексамед, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 4 мг/мл — 1 мл №100; 4 мг/мл — 2 мл №10; 4 мг/мл — 2 мл №100; 4 мг/мл — 5 мл №10; 4 мг/мл — 5 мл №100; 4 мг/мл — 1 мл №5.
- дексаметазон, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 4 мг/мл — 1 мл №10; 4 мг/мл — 1 мл №15; 4 мг/мл — 1 мл №20; 4 мг/мл — 1 мл №25; 4 мг/мл — 2 мл №5; 4 мг/мл — 2 мл №10; 4 мг/мл — 2 мл №15; 4 мг/мл — 2 мл №20; 4 мг/мл — 2 мл №25.

Метилпреднизолон (Methylprednisolone)

Фармакологический/химический класс АТХ

- ГК для системного применения, в чистом виде/ГК.
- ГК, в чистом виде/слабые ГК (I группа).
- Средства для лечения акне местного применения/комбинации ГК для лечения акне.

Терапевтический класс АТХ

- ГК для системного применения.
- Дерматологические средства, ГК.
- Средства для лечения акне.

Механизм действия

Взаимодействие с внутриклеточными глюкокортикоидными рецепторами — образование димеров комплекса глюкокортикоид-глюкокортикоидный рецептор. Проникновение активированного рецептора в ядро, связывание с глюкокортикоид-чувствительными регуляторными элементами ДНК — специфическое влияние на экспрессию генов (активация и подавление). Взаимодействие с другими белковыми факторами транскрипции, в том числе *NF κ B* и *AP-1*, регулирующими экспрессию многих белков иммунной системы, что приводит к подавлению экспрессии генов, кодирующих некоторые цитокины, коллагеназу и стромелизины.

Фармакологические эффекты

- См. преднизолон.
- Начало действия через 1–2 ч (внутри) до 48 ч (внутримышечно, ацетат). Длительность действия: от 1,5 сут (внутри) до 5 нед (парентерально).

Фармакокинетика

F — $82 \pm 13\%$. VD — $1,2 \pm 0,2$ л/кг, снижение при ожирении; связь с белками плазмы — $78 \pm 3\%$, снижение при циррозе печени. Биотрансформация в печени до неактивных метаболитов (CYP3A4). $T_{1/2}$ — $2,3 \pm 0,5$ ч, увеличение при ожирении, снижение у женщин. Cl — $6,2 \pm 0,9$ мл/мин на кг массы тела, снижение при ожирении, увеличение у женщин. Элиминация почками преимущественно в неизмененном виде — $4,9 \pm 2,3\%$.

Показания к применению и дозирование**Показания**

- Аллергические реакции (тяжелого течения): крапивница, отек Квинке.
- Шок анафилактический.

Дозирование

- Для внутримышечного введения по 4–60 мг/сут, суспензия (депо-форма) по 40–120 мг.
- Внутривенно при шоке (анафилактическом, кардиогенном, травматическом) по 4–20 мг/кг; дозу можно увеличивать до 30 мг/кг в течение короткого периода. При внутривенных вливаниях высоких доз длительность вливания должна составлять не менее 10 мин. Интервалы между введениями от 30 мин до 24 ч.

Противопоказания

- Гиперчувствительность. Для кратковременного лечения высокими дозами ГК по жизненным показаниям противопоказания отсутствуют. Относительные: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эзофагит, гастрит, острая или латентная пептическая язва,

сахарный диабет, миастения, остеопороз, гипотиреоз, психические заболевания (в анамнезе), простой герпес, опоясывающий герпес (вирусная фаза), ветряная оспа; поствакцинальный период (8 нед до и 2 нед — после вакцинации), амебиоз, системный микоз, активный туберкулез, СПИД, латентный туберкулез, кишечный анастомоз (в ближайшем анамнезе), застойная сердечная недостаточность, АГ, тяжелое нарушение функции печени или почек, полиомиелит (за исключением формы бульбарного энцефалита), лимфома после прививки БЦЖ, открыто- и закрытоугольная глаукома, беременность, кормление грудью.

- Применение при тяжелых инфекционных заболеваниях допустимо только на фоне специфической терапии.
- В неонатальном периоде для профилактики дистресс-синдрома у детей: амнионит, плацентарная недостаточность, преждевременный разрыв околоплодного пузыря; кровотечение, лихорадка неясной этиологии, инфекция, туберкулез, простой герпес, вирусный кератит у матери.

Побочные эффекты — см. Приложение 6

Передозировка

- Тошнота, рвота, расстройства сна, эйфория, возбуждение, депрессия. При длительном применении в высоких дозах — остеопороз, задержка жидкости в организме, повышение АД и другие признаки гиперкортицизма, включая синдром Иценко–Кушинга, вторичная надпочечниковая недостаточность.
- Лечение: на фоне постепенной отмены препарата поддержание жизненно важных функций, коррекция электролитного баланса, антагонисты рецепторов, фенотиазины, препараты Li^+ ; при синдроме Иценко–Кушинга — аминоглутетимид®.

Клинически значимые взаимодействия

См. преднизолон.

Беременность

Рекомендации FDA категории С. Хорошо контролируемые клинические исследования не проводились.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Нарушения не зарегистрированы. Назначение физиологических или низких фармакологических доз (эквивалентно примерно 25 мг кортизона или 5 мг преднизона) не вызывают нарушений со стороны ребенка. Назначение более высоких доз не рекомендуется вследствие возможных нарушений со стороны ребенка (задержка роста, нарушение выработки собственных ГК).

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Лемод, таблетки 4 мг №20; 16 мг №14;
- медрол, таблетки 16 мг №50; 32 мг №20; 32 мг №50; 4 мг №10; 4 мг №30; 4 мг №100;

- метипред, таблетки 16 мг №100; 4 мг №30; 4 мг №100; 40 мг/мл — 1 мл №1.

Парентеральное введение

- Депо-Медрол, суспензии для инъекций 40 мг/мл — 2 мл №1; 125 мг №1.

7.2. ГОНАДОТРОПИНЫ И АНТИГОНАДОТРОПИНЫ

Гонадотропины

Лутропин альфа (*Lutropin alfa*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Гонадотропины и другие стимуляторы овуляции.

Терапевтический класс АТХ

Половые гормоны и модуляторы половой системы.

Механизм действия

Связывание с рецепторами лютеинизирующего гормона. Действие аналогично таковому лютеинизирующего гормона, поэтому обычно используется в качестве его заменителя.

Фармакологические эффекты

- Действует на текоциты, стимулируя образование андростендиона. У женщин при недостаточности желтого тела стимулирует его функцию, продукцию прогестерона яичниками, овуляцию (происходит в течение 32–36 ч после введения).

Фармакокинетика

F — 56±23%. VD — 0,14 л/кг. T_{1/2} — 11–18 ч. Элиминация осуществляется почками (менее 5% — в неизменном виде).

Показания к применению и дозирование

- Бесплодие, обусловленное гипоталамо-гипофизарными нарушениями (снижение концентрации ЛГ и ФСГ), — недостаточно данных (четынадцать исследований, 2612 участников)^A.
 - Препарат вводят подкожно ежедневно в течение 3 нед (в ряде случаев — до 5 нед) одновременно с инъекциями ФСГ.
 - Начальная доза — 75 МЕ лутропина альфа (один флакон) и 75 МЕ или 150 МЕ фоллитропина. В зависимости от изменений состояния возможно повышение дозы фоллитропина на 37,5–75 МЕ каждые 7–14 дней.
 - При достижении желаемого результата через 24–48 ч после последней инъекции лутропина альфа и фоллитропина однократно вводят гонадотропин хорионический в дозе 5–10 тыс. МЕ. В день инъекции последнего и на следующий день рекомендовано совер-

шать коитус. В качестве альтернативы могут быть использованы вспомогательные методы репродукции.

- При возникновении эффекта гиперстимуляции нужно прекратить лечение и приостановить введение гонадотропина хорионического. Лечение можно возобновить в течение следующего цикла с использованием более низкой дозы фоллитропина, чем во время предыдущего цикла.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью.
- Гиперчувствительность, гипоталамо-гипофизарные опухоли, гиперпролактинемия, декомпенсированная патология щитовидной железы и надпочечников, персистирующее увеличение яичников, киста яичников (не обусловленная СПКЯ), СПКЯ, аномалии развития половых органов (несовместимые с нормальным течением беременности), фибромиома матки, маточные кровотечения неясной этиологии, эстрогензависимые опухоли (рак яичников, рак матки, РМЖ), первичная недостаточность яичников.
- *С осторожностью!* Заболевания коры надпочечников, щитовидной железы, опухоли (внутричерепные или гормональнозависимые); бронхиальная астма.

Побочные эффекты

- Гиперчувствительность, включая ангионевротический отек, нарушение дыхания, эритему, сыпь, крапивницу; тромбозы артерий.
- Увеличение груди, головная боль, раздражительность, депрессия, усталость, боль в месте инъекции.
- Сосудистые нарушения: изменения цвета кожи, похолодание конечностей, боль, покраснение или отек руки или ног.
- Врожденные аномалии развития плода, эктопическая беременность, послеродовые септические заболевания, преждевременные роды, спонтанные аборт.
- Перекрут кисты яичника, гемоперитонеум.
- Часто: кисты яичника, неосложненные их увеличением.
- Редко: выраженный синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) — ятрогенное и потенциально жизнеугрожающее состояние. При проведении вспомогательных репродуктивных методик (экстракорпоральное оплодотворение) частота возникновения составляет 1–10%.
- Диарея, метеоризм, гриппоподобный синдром, фарингит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, боль и напряжение в молочной железе, головокружение, дисменорея, сонливость, диспепсия, гипотензия, эрозия шейки матки, мигрень, нервозность, анорексия, боль в груди, ощущение сердцебиения, необычная жажда, дисменорея.

Передозировка

- СГЯ: образование крупных кист яичника с риском их разрыва (перфорации), симптомы асцита и циркуляторные расстройства.
- Лечение: отмена препарата, половое воздержание или использование барьерных методов контрацепции в течение четырех дней и более.

Клинически значимые взаимодействия

Не описаны.

Беременность

Рекомендации FDA категории X. Хорошо контролируемые клинические исследования не проводили. Не применять!

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Парентеральное введение**

- Луверис, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 75 МЕ — №1; 75 МЕ — №3; 75 МЕ — №10; Индустрия Фармасьютика Сероно С.п.А. — Италия.

Менотропины (*Menotropins*)**Фармакологический/химический класс АТХ**

Гонадотропины и другие стимуляторы овуляции/гонадотропины.

Терапевтический класс АТХ

Половые гормоны и модуляторы половой системы.

Механизм действия

- Комбинация ФСГ и ЛГ (в соотношении 1:1) и других белков.
- См. фоллитропин альфа (бета) и лутропин альфа.

Фармакологические эффекты

- Стимуляция овуляции.
- См. фоллитропин альфа (бета) и лутропин альфа.

Фармакокинетика

См. фоллитропин альфа (бета) и лутропин альфа.

Показания к применению и дозирование

- Бесплодие (гипофункция яичников).
- Аменорея (первичная или вторичная центрального генеза, олигоаме-норея, гипоменструальный синдром).
- Синдром Шихана — послеродовой гипопитуитаризм (восстановление менструального цикла).
- Синдром Киари—Фроммеля — см. бесплодие, олигоспермия, аме-норея.
- Замедление роста одного доминирующего фолликула; существует 2 схемы.
 - Первая: по 75 МЕ/сут в первые 7 дней цикла у менструирующих женщин до достижения соответствующего ответа [ежедневные ана-

лизы на содержание эстрогенов, измерение фолликулов при ультразвуковом исследовании (УЗИ)]. Созревание фолликулов — в течение лечебного цикла продолжительностью 7–12 дней. При отсутствии реакции яичников дозу постепенно увеличивать до 150 МЕ.

- Вторая: введение через день в течение недели. Начальная доза 225–375 МЕ/сут. При неэффективности дозу постепенно увеличить. После лечения по любой из схем и наличии нормальной, но не чрезмерной реакции яичников (клинические и биохимические исследования через 24–48 ч после последнего введения) однократно ввести 5000–10 000 МЕ хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), повышающего содержание ЛГ и стимулирующего выброс зрелой яйцеклетки. При наличии овуляции и отсутствии беременности лечение можно повторять по одной из схем в течение двух циклов. В день введения ХГЧ и последующие 2–3 дня рекомендуется иметь половые сношения.
- Стимуляция суперовуляции (роста множества фолликулов при вспомогательных репродуктивных технологиях, способствующих наступлению зачатия) — дозы см. предыдущий пункт, курс может быть увеличен.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, опухоли гипоталамо-гипофизарной области, гиперпролактинемия, заболевания надпочечников и щитовидной железы.
- Беременность, кормление грудью, персистирующее увеличение яичников, СПКЯ, аномалии развития половых органов (несовместимые с нормальным протеканием беременности), миома матки, метроррагия (невыясненной этиологии), эстрогензависимые опухоли (рак яичников, рак матки, РМЖ), первичная недостаточность яичников.
- *С осторожностью!* Заболевания коры надпочечников, заболевания щитовидной железы, опухоли (внутричерепные или гормончувствительные); бронхиальная астма.

Побочные эффекты

- Примерно 20% у женщин: образование кист, увеличение их размера; боль и раздражение в месте введения.
- 1–10% пациенток: тяжелый СГЯ (боль в животе, тошнота, рвота, диарея, уменьшение диуреза, боль в тазу, асцит, гидроторакс, гидроторакс, гиповолемия, гемоконцентрация, дисбаланс электролитов, тромбоземболия (<1%) через 7–10 дней после овуляции или окончания терапии).
- См. фоллитропин альфа (бета) и лутропин альфа.

Передозировка

- СГЯ: образование крупных кист яичника с риском их разрыва (перфорации), симптомы асцита и циркуляторные расстройства.

- Лечение: отмена препарата. Воздержаться от полового контакта или использовать барьерные методы контрацепции в течение не менее 4 дней. Альбумин* внутривенно.

Клинически значимые взаимодействия

Лутропин альфа — увеличение риска СГЯ.

Беременность

Рекомендации FDA категории X. Хорошо контролируемые клинические исследования не проводили. Не применять!

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Гонадотропин менопаузный, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 37,5 МЕ ФСГ+37,5 МЕ ЛГ — №1; РФ;
- менопур, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 75 МЕ ФСГ+75 МЕ ЛГ — 1 мл №5; 75 МЕ ФСГ+75 МЕ ЛГ — 1 мл №10; Ферринг ГмбХ — Германия;
- хуМоГ, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 150 МЕ ФСГ+150 МЕ ЛГ — 150 МЕ №1; 75 МЕ ФСГ+75 МЕ ЛГ — 75 МЕ №1; Бхарат серумз энд вакцинз Лтд — Инд.

Фоллитропин альфа (*Follitropin alfa*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Гонадотропины и другие стимуляторы овуляции.

Терапевтический класс АТХ

Половые гормоны и модуляторы половой системы.

Механизм действия

Связывание с рецепторами ФСГ. Воздействие на текоциты и клетки гранулярного слоя яичника.

Фармакологические эффекты

- Стимуляция роста и развития фолликулов, индукция экспрессии гена рецептора лютеинизирующего гормона на текоцитах и клетках гранулярного слоя яичников; активация ароматазы в клетках гранулярного слоя (стимуляция синтеза эстрадиола).

Фармакокинетика

F — 70–80%. VD — 0,14 л/кг. T_{1/2} — 12–70 ч. Cl — 0,002 мл/мин на 1 кг массы тела. Элиминация почками — до 12,5% дозы.

Показания к применению и дозирование

- Ановуляторное бесплодие, гипоталамо-гипофизарные нарушения: олигоменорея, аменорея (в том числе при СПКЯ); стимуляция супе-

ровуляции (множественный рост фолликулов) при экстракорпоральном оплодотворении.

- Препарат вводят подкожно или внутримышечно. При ановуляторном бесплодии с сохраненным менструальным циклом лечение начинают в первые семь дней цикла под контролем УЗИ (размеры фолликулов) и определения секреции эстрогена. Начинают с дозы 75–150 МЕ/сут, увеличивая на 37,5 МЕ (75 МЕ) через 7–14 дней. При отсутствии положительной динамики после 5-й нед лечение прекращают. Через 24–48 ч после последней инъекции однократно вводят до 10 000 МЕ гонадотропина хорионического. В день инъекции и на следующий день рекомендовано совершить коитус. При проведении вспомогательных репродуктивных методик — ежедневно по 150–225 МЕ, начиная со 2–3-го дней цикла.
- Лечение проводят до образования полноценных фолликулов (контроль — по концентрации эстрогена в сыворотке крови или с помощью УЗИ). Максимальная доза — 450 МЕ.
- Для обратной регуляции применяют агонист гонадотропин-рилизинг-фактора, подавляющий эндогенное выделение ЛГ и регулирующий его содержание. Курсы обеих процедур проводят до достижения полноценного развития фолликулов.

Противопоказания

- Беременность, гиперчувствительность, гипертрофия или киста яичников (не обусловленные СПКЯ), маточные кровотечения неясной этиологии, рак яичника, матки, РМЖ, гипоталамо-гипофизарные опухоли, патология репродуктивной системы (отсутствие овоцитов первого порядка), аномалии развития половых органов, фиброма матки (несовместимая с беременностью), непроходимость фаллопиевых труб (возможно развитие внематочной беременности).
- *С осторожностью!* Заболевания коры надпочечников, щитовидной железы; опухоли (внутричерепные или гормонозависимые), бронхиальная астма.

Побочные эффекты

- СГЯ (боли в низу живота, тошнота, рвота, увеличение массы тела, увеличение яичников, киста или разрыв кисты яичника), внематочная беременность (у женщин с заболеваниями фаллопиевых труб в анамнезе), множественная овуляция.
- Боль и гиперемия в месте введения, лихорадка, артралгия, асцит, гидроторакс, тромбоземболия, аллергические реакции.
- Диарея, метеоризм, гриппоподобный синдром, фарингит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, межменструальные кровотечения, акне, боль и напряжение в молочной железе, головокружение, дисменорея, лейкорея (белые выделения из влагалища), сонливость,

неменструальное вагинальное кровотечение, диспепсия, гипотензия, эрозия шейки матки, мигрень, нервозность, анорексия, боль в груди, сердцебиение, сильная жажда.

Передозировка

- СГЯ: образование крупных кист яичника с риском их разрыва (перфорации), асцит и циркуляторные расстройства.
- Лечение: отмена препарата. Следует воздержаться от полового контакта или использовать барьерные методы контрацепции в течение четырех дней и более.

Клинически значимые взаимодействия

Не описаны.

Беременность

Рекомендации FDA категории X. Не применять!

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Применять с осторожностью!

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Гонал-Ф, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения 150 МЕ — №1; 150 МЕ — №3; 150 МЕ — №5; 150 МЕ — №10; 75 МЕ — №1; 75 МЕ — №3; 75 МЕ — №5; 75 МЕ — №10; Индустрия Фармасьютика Сероно С.п.А. — Италия;
- гонал-Ф, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 33 мкг — №1; 77 мкг — №1; Индустрия Фармасьютика Сероно С.п.А. — Италия;
- гонал-Ф, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 11 мкг — №1; 11 мкг — №3; 11 мкг — №5; 11 мкг — №10; 5,5 мкг — №1; 5,5 мкг — №3; 5,5 мкг — №5; 5,5 мкг — №10; Лаборатория Сероно С.А. — Швейцария;
- гонал-Ф, раствор для подкожного введения 22 мкг — 0,5 мл №1; 33 мкг — 0,75 мл №1; 66 мкг — 1,5 мл №1; Индустрия Фармасьютика Сероно С.п.А. — Италия.

Хориогонадотропин альфа (*Choriogonadotropin alfa*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Гонадотропины и другие стимуляторы овуляции.

Терапевтический класс АТХ

Половые гормоны и модуляторы половой системы.

Механизм действия

Связывание с рецепторами лютеинизирующего гормона. Действие аналогично таковому лютеинизирующего гормона (его заменитель).

Фармакологические эффекты

- Действует на текоциты, стимулируя образование андростендиона.
- Стимулирует созревание фолликула, мейоза в ооцитах, инициацию разрыва преовуляторного фолликула.
- У женщин при недостаточности желтого тела стимулирует его функцию, продукцию прогестерона яичниками, овуляцию (происходит в течение 32–36 ч после введения).

Фармакокинетика

F — 40% (при подкожном введении). VD — $5,9 \pm 1,0$ л/кг; $T_{1/2}$ двухфазный: $4,5 \pm 5$ ч и 29 ± 6 ч соответственно. Элиминация почками — 10%.

Показания к применению и дозирование

- Индукция множественного созревания фолликулов (суперовуляция) при проведении вспомогательных репродуктивных технологий (в том числе при экстракорпоральном оплодотворении).
- Индукция финального созревания фолликулов и лютеинизации после стимуляции препаратами гонадотропинов (подкожно однократно в дозе 250 мкг через 24–48 ч после последнего введения ФСГ или ЛГ и достижения оптимального уровня развития фолликула).
- Индукция овуляции и лютеинизации по окончании стимуляции роста фолликулов при ановуляторном или олигоовуляторном бесплодии (в конце стимуляции роста фолликулов — в дозе 250 мкг однократно через 24–48 ч после последнего введения ФСГ или ЛГ и достижения оптимального уровня развития фолликула. В день введения препарата и на следующий день рекомендован половой контакт).

Противопоказания

- Беременность, а также внематочная беременность в течение трех предшествующих месяцев.
- Гиперчувствительность, опухоли гипоталамуса и гипофиза, новообразования яичника или кисты, не связанные с поликистозом яичника, вагинальные кровотечения неясной этиологии, рак яичника, матки или РМЖ, тромбоэмболия, первичная овариальная недостаточность, несовместимые с беременностью врожденные пороки развития половых органов и миома матки, постменопауза.
- *С осторожностью!* Тяжелые системные заболевания (возможно обострение во время беременности).

Побочные эффекты

- Гиперчувствительность, включая ангионевротический отек, нарушение дыхания, эритему, сыпь, крапивницу, тромбоэмболия.
- Увеличение груди, головная боль, раздражительность, депрессия, усталость, боль в месте инъекции.
- Часто — кисты яичника, не сопровождающиеся увеличением яичников.
- Редко — выраженный СГЯ (1–10%) — ятрогенное и потенциально угрожающее жизни состояние, возникающее при проведении вспо-

могательных репродуктивных методик (оплодотворение *in vitro*). Развитие связано с высвобождением под действием хорионического гонадотропина вазоактивных веществ стимулированными яичниками. Состояние характеризуется массивным перемещением жидкости из внутрисосудистого пространства в третье пространство с развитием выраженной гемоконцентрации. Симптомы: сильная боль в животе, снижение диуреза, длительная тошнота, рвота, диарея, одышка, отеки нижней половины тела, периферические отеки, быстрое увеличение массы тела. Шансы развития возрастают в 20 раз при использовании хорионического гонадотропина в циклах с применением антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона.

Передозировка

- СГЯ: образование крупных кист яичника с риском их разрыва (перфорации), асцит и циркуляторные расстройства.
- Лечение: отмена препарата. Рекомендовано воздержание от половых контактов или использование барьерных методов контрацепции в течение четырех дней и более.

Клинически значимые взаимодействия

Не описаны.

Беременность

Рекомендации FDA категории X. Хорошо контролируемые клинические исследования не проведены. Не применять!

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Овитрель, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 0,25 мг — №1; 0,25 мг — №2; 0,25 мг — №10; Индустрия Фармасьютика Сероно С.п.А. — Италия;
- овитрель, раствор для подкожного введения 0,5 мг/мл — 0,5 мл №1; Индустрия Фармасьютика Сероно С.п.А. — Италия.

Фоллитропин бета (*Follitropin beta*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Гонадотропины и другие стимуляторы овуляции.

Терапевтический класс АТХ

Половые гормоны и модуляторы половой системы.

Механизм действия

Связывание с рецепторами ФСГ. Воздействие на текоциты и клетки гранулярного слоя яичника.

Фармакологические эффекты

- Стимуляция роста и развития фолликулов, индукция экспрессии гена рецептора лютеинизирующего гормона на текоцитах и клетках

гранулярного слоя яичников; активация ароматазы в клетках гранулярного слоя (стимуляция синтеза эстрадиола).

Фармакокинетика

F — 70–80%. VD — 0,14 л/кг. $T_{1/2}$ — 12–70 ч. Cl — 0,002 мл/мин на 1 кг массы тела. Элиминация почками — до 12,5% дозы.

Показания к применению и дозирование

- Бесплодие, обусловленное гипоталамо-гипофизарными нарушениями (в том числе гипогонадотропным гонадизмом), ановуляция (в том числе при СПКЯ); стимуляция суперовуляции при экстракорпоральном оплодотворении.

— При ановуляторном бесплодии начальная доза составляет 50–75 МЕ в течение семи дней; при отсутствии ответа дозу постепенно увеличивают до роста фолликулов или повышения концентрации эстрадиола (ежедневное увеличение концентрации эстрадиола — на 40–100%). Введение продолжают в течение 7–14 дней до достижения состояния преовуляции (по данным УЗИ — наличие доминантного фолликула диаметром 18 мм или концентрация эстрадиола в плазме около 300–900 пг/мл). Затем лечение прекращают и индуцируют овуляцию введением гонадотропина хорионического. Если количество растущих фолликулов слишком велико или концентрация эстрадиола увеличивается слишком быстро (более чем в два раза за сутки в течение 2–3 дней подряд), следует уменьшить дозу. Гонадотропин хорионический не вводят и принимают меры контрацепции (опасность многоплодия).

— Индукция суперовуляции при проведении искусственного оплодотворения: начальная доза в первые 4 дня — 150–225 МЕ (с последующим подбором индивидуальной дозы, исходя из реакции яичников). Средняя поддерживающая доза — 75–375 МЕ в течение 6–12 дней.

— При наличии трех фолликулов диаметром 16–20 мм и концентрации эстрадиола в плазме около 300–400 пг/мл на каждый фолликул диаметром более 18 мм индуцируют конечную фазу созревания фолликула с помощью введения гонадотропина хорионического. Через 34–35 ч проводят аспирацию яйцеклеток.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью.
- Гиперчувствительность, опухоли яичников, молочной железы, матки, гипофиза, гипоталамуса; маточные кровотечения неясной этиологии, первичная недостаточность яичников; киста или гипертрофия яичников (не связанные с СПКЯ); аномалии развития половых органов, несовместимые с беременностью; миома матки, выраженные нарушения функций печени и (или) почек.

- *С осторожностью!* Заболевания коры надпочечников, щитовидной железы; опухоли (внутричерепные или гормонозависимые); бронхиальная астма.

Побочные эффекты

- СГСЯ (боли в низу живота, тошнота, рвота, увеличение массы тела, увеличение яичников, киста или разрыв кисты яичника), внематочная беременность (у женщин с заболеваниями фаллопиевых труб в анамнезе), множественная овуляция.
- Боль и гиперемия в месте введения, лихорадка, артралгия, асцит, гидроторакс, тромбоэмболия, аллергические реакции.
- Диарея, метеоризм, гриппоподобный синдром, фарингит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, межменструальные кровотечения, акне, боль и напряжение в молочной железе, головокружение, дисменорея, лейкорей (белые выделения из влагалища), сонливость, неменструальное вагинальное кровотечение, диспепсия, гипотензия, эрозия шейки матки, мигрень, нервозность, анорексия, боль в груди, сердцебиение, необычайная жажда.

Передозировка

- СГЯ: образование крупных кист яичника с риском их разрыва (перфорации), асцит и циркуляторные расстройства.
- Лечение: отмена препарата. Следует воздержаться от полового контакта или использовать барьерные методы контрацепции в течение 4 дней и более.

Клинически значимые взаимодействия

- Прочие лекарственные средства — фармацевтическая несовместимость.

Беременность

Рекомендации FDA категории X. Не применять!

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Пурегон, раствор для внутримышечного и подкожного введения 100 МЕ — 0,5 мл №5; МСД — США;
- пурегон, раствор для подкожного введения 300 МЕ — №1; 600 МЕ — №1; 900 МЕ — №1; МСД — США.

Агонисты ГнРГ

- *Агонисты гонадотропного релизинг-гормона приводят к глубокому подавлению цикла и устраняют симптомы предменструального синдрома (рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности А).*

- *Терапия агонистами гонадотропного рилизинг-гормона должна быть рекомендована как терапия 2-й или 3-й линии и не должна рекомендоваться как терапия 1-й линии, исключая женщин с наиболее тяжелыми формами предменструального синдрома вследствие их гипоэстрогенного эффекта (рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности А).*
- *Лечение предменструального синдрома агонистами гонадотропного рилизинг-гормона должно проводиться не менее 6 мес, если это монотерапия.*
- *Лечение лучше сочетать с заместительной гормональной терапией (add-back терапией), для избежания снижения минеральной плотности костной ткани.*
- *При длительном лечении необходимо проведение денситометрии.*
- *Лечение нужно прекратить при значительном снижении минеральной плотности костной ткани.*
- *При лечении пациентки должны быть проконсультированы по вопросам двигательной активности, диеты, воздействия курения на минеральную плотность костной ткани (рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности В).*
- *Лечение агонистами гонадотропного рилизинг-гормона за 3–6 мес до экстракорпорального оплодотворения у пациенток с эндометриозом повышает частоту наступления клинической беременности (рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности А).*
- *Применение агонистов гонадотропного рилизинг-гормона с добавлением эстрогенов или прогестерона выявляет защитный эффект по отношению к костной ткани во время лечения и в течение 6 мес по окончании лечения (рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности А).*
- *Недостаточно данных для поддержки преоперативной и постоперативной (миома, аденомиоз) гормональной терапии (рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности А).*
- *Супрессия яичников для улучшения фертильности при минимальном или среднетяжелом эндометриозе неэффективна и не назначается при данной ситуации. Нет доказательств эффективности данного лечения при более тяжелых случаях заболевания (рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности А).*

Бусерелин (Buserelin)

Фармакологический/химический класс АТХ

Гормоны и родственные агенты/аналоги рилизинг-факторов гонадотропинов.

Терапевтический класс АТХ

Противоопухолевые и иммуномодулирующие средства/эндокринные препараты.

Механизм действия

Синтетический аналог релизинг-фактора ЛГ. При однократном или интермиттирующем применении, подобно природному релизинг-фактору гонадотропина, стимулирует высвобождение ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) из передней доли гипофиза. При ежедневном применении (в среднем через 12–14 дней) приводит к полной блокаде гонадотропной функции гипофиза, подавлению секреции ЛГ и ФСГ и снижению концентрации эстрадиола.

Фармакологические эффекты

- Противоопухолевый.
- Угнетает секрецию ФСГ и ЛГ гипофизом (при ежедневном применении).

Фармакокинетика

Биодоступность после внутримышечного введения высокая. Хорошо всасывается из подкожной клетчатки и через слизистую оболочку носа. $T_{1/2}$ — 3 ч. $T_{\text{Сmax}}$ после внутримышечного введения — 2–3 ч. Накапливается в печени и почках, передней доле гипофиза. Метаболизируется пептидазами тканей. Синтез гонадотропинов гипофизом угнетается на 4 нед и после однократного внутримышечного введения. Элиминируется почками и с фекалиями (в виде неизмененного вещества и метаболитов). В незначительных количествах выделяется с грудным молоком.

Показания к применению и дозирование

- Гормонозависимые заболевания репродуктивной системы, обусловленная абсолютной или относительной гиперэстрогенией: эндометриоз, миома матки, гиперплазия эндометрия.
 - Эндометриоз, гиперпластические процессы в эндометрии — внутримышечно в дозе 4,2 мг однократно каждые 4 нед. Лечение начинают в первые 5 дней менструального цикла; длительность — 4–6 мес.
 - Эндометриоз — интраназально в дозе 150 мкг в каждый носовой ход 3 раза в сутки. Длительность лечения — 4–6 мес (при более длительной терапии повышается риск развития остеопороза).
 - Миома матки — внутримышечно в дозе 4,2 мг однократно каждые 4 нед. Лечение начинают в первые 5 дней менструального цикла. Продолжительность терапии: перед операцией — 3 мес, в остальных случаях — 6 мес.
 - Препарат вводят интраназально, после очищения носовых ходов, в дозе 900 мкг/сут (в одно нажатие выделяется 150 мкг). Суточную дозу вводят равными порциями, по одной дозе в каждый носовой ход 3 раза в день через равные промежутки времени (6–8 ч), утром,

днем и вечером. Лечение начинают в 1-й или 2-й дни менструального цикла.

- Бесплодие (индукция овуляции при экстракорпоральном оплодотворении или неэффективности кломифена).
 - Внутримышечно однократно в дозе 4,2 мг, во 2-й день менструального цикла.
 - Интраназально по 600 мкг/сут (в дозе 150 мкг в носовой ход 4 раза в день через равные промежутки времени). Препарат начинают применять с середины лютеиновой фазы менструального цикла (с 21–24-го дней цикла) до дня введения овуляторной дозы хорионического гонадотропина. На этом фоне при достижении блокады синтеза эстрадиола со 2–5-го дней менструальноподобного кровотечения осуществляют стимуляцию препаратами гонадотропинов по стандартным схемам. При выраженной блокаде репродуктивной системы и слабом ответе яичников на стимуляцию овуляции препаратами гонадотропинов суточную дозу препарата следует уменьшить до двух раз в день или увеличить дозу гонадотропинов.
 - Подкожно по 200–500 мкг/сут до угнетения гипофиза (обычно — 1–3 нед).
 - Возможно повышение дозы бусерелина до 300 мкг 4 раза в сутки (при интраназальном применении) и 500 мкг 2 раза в сутки (при подкожном применении).
- При преждевременном половом созревании бусерелин (по 1800 мг/сут в виде назального спрея каждые 4 нед) достоверно снижает концентрацию ФСГ, недостоверно уменьшает содержание эстрадиола в плазме крови через 2 мес лечения и превосходит трипторелин в скорости понижения концентрации ЛГ, но уступает ему, не обеспечивая уменьшение объема тазовых органов.
- Возможные режимы лечения бусерелином.
 - Имплантат: содержимое аппликатора (6,3 мг) вводят подкожно в боковую поверхность живота 1 раз в 2 мес.
 - При эндометриозе и бесплодии, обусловленном эндометриозом, бусерелин в виде имплантата (6,6 мг) более эффективно уменьшает размеры очага эндометриоза при интраназальном применении (по 1200 мг/сут).
 - При стимуляции овуляции во время экстракорпорального оплодотворения депо-формы аналогов рилизинг-фактора ЛГ сопоставимы по эффективности с ежедневным (подкожным или интраназальным) применением в вероятности наступления беременности (отношение шансов=0,94, 95% ДИ=0,65–1,37), но при использовании депо-форм повышается расход препаратов и длительность периода стимуляции, что увеличивает затраты на лечение.
- РМЖ.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью.
- Гиперчувствительность.

Побочные эффекты

- Гематологические: тромбоцитопения, лейкопения.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, повышение АД, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА).
- Со стороны дыхательной системы: сухость, саднение в носу, носовые кровотечения.
- Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, потеря аппетита, диарея, жажда, запор.
- Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, нервозность, нарушение сна, усталость, сонливость, снижение памяти и способности к концентрации внимания, эмоциональная лабильность, волнение, развитие депрессии или ухудшение ее течения, шум в ушах, нарушение слуха.
- Дерматологические: жжение, зуд, покраснение, отечность в месте введения, выпадение волос или их обильный рост на голове и теле.
- Гиперчувствительность: аллергические реакции, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилактический шок, анафилактоидные реакции.
- Прочие: преходящее местное обострение заболевания, приливы, снижение либидо, отечность или нагрубание молочных желез, отеки стоп или нижних конечностей, лимфедема, потливость, гинекомастия, сухость влагалища, боли внизу живота, деминерализация костной ткани, менструальноподобное кровотечение, увеличение или уменьшение массы тела, боли в спине и суставах, транзиторное повышение активности кислой фосфатазы в крови с ее последующим снижением до исходной (или ниже) к 4-й нед лечения, повышение концентрации тестостерона в крови в течение первой недели терапии с последующим снижением ко 2–4-й нед, снижение толерантности к глюкозе, гипергликемия, изменения липидного профиля, повышение активности трансаминаз, гипербилирубинемия, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Снижает эффект сахароснижающих средств для приема внутрь.
- Одновременное применение с лекарственными средствами, содержащими половые гормоны (например, в режиме индукции овуляции), может способствовать развитию синдрома гиперстимуляции яичников (ГСЯ).

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. В США препарат зарегистрирован только для применения у мужчин. Применение других аналогов рилизинг-фактора ЛГ противопоказано при беременности (рекомендации FDA категории D при лечении РМЖ и X — при лечении доброкачественных процессов). Ввиду потенциальной угрозы для плода женщинам детородного возраста во время лечения бусерелином рекомендовано использовать контрацептивы.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Другие аналоги рилизинг-фактора ЛГ экскретируются с грудным молоком. В США препарат зарегистрирован только для применения у мужчин. Ввиду потенциального риска нежелательного воздействия на ребенка во время лечения бусерелином кормление грудью рекомендовано прекратить.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Бусерелин-депо, лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия 3,75 мг — №1; Фарм-Синтез ЗАО — РФ.

Интраназальное введение

- Бусерелин, спрей назальный дозированный 2 мг/мл — 8,5 мл №1; 2 мг/мл — 8,5 мл №2; 2 мг/мл — 17,5 мл №1; РФ;
- бусерелин, спрей назальный дозированный 0,15 мг/доза — 17,5 мл №1; Фарм-Синтез ЗАО — РФ.

Гозерелин (*Goserelin*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Гормоны и родственные агенты/аналоги рилизинг-факторов гонадотропинов.

Терапевтический класс АТХ

Противоопухолевые и иммуномодулирующие средства/эндокринные препараты.

Механизм действия

Синтетический аналог гонадотропин-рилизинг-фактора. Подобно природному рилизинг-фактору гонадотропина, продуцируемому гипоталамусом, стимулирует высвобождение ЛГ и ФСГ из передней доли гипофиза. При длительном применении приводит к полной блокаде гонадотропной функции гипофиза с подавлением секреции ЛГ и ФСГ (химической кастрации). При эндометриозе, РМЖ начальное высвобождение ФСГ и ЛГ вызывает транзиторное повышение концентрации эстрадиола, но после подавления их продукции (в течение 2–4 нед после начала лечения) способствует уменьшению размеров матки, молочных желез, подавлению функции яичников, инактивации и атрофии эндометрия (в том числе эк-

топического), а также ремиссии гормонозависимых опухолей. Аменорея обычно развивается в течение 4–8 нед после начала лечения. Эффекты сохраняются на протяжении всего периода терапии и обратимы после ее прекращения.

Фармакологические эффекты

- Противоопухолевый.
- Антиандрогенный.
- Аналог рилизинг-фактора гонадотропина.
- Ингибитор гонадотропина.
- Противозендометриозное средство.

Фармакокинетика

Абсорбция в первые 8 дней после введения имплантата, содержащего 3,6 мг препарата, медленнее, нежели в последующие дни 28-дневного периода. F после подкожного введения — 95–97%. VD (после подкожного введения 250 мг водного раствора) — 0,29 л/кг. Биотрансформация происходит посредством гидролиза С-концевой аминокислоты. Связь с белками — 27% (низкая). $T_{1/2}$ (после подкожного введения 250 мг водного раствора) при клиренсе креатинина (КК) более 70 мл/мин — 2,3 ч. После подкожного введения водного раствора элиминируется почками (более 90%, 20% — в неизмененном виде) и с фекалиями (менее 10%). Не кумулирует.

Показания к применению и дозирование

- Уменьшение толщины эндометрия перед гистероскопической резекцией или абляцией эндометрия (в виде имплантата, содержащего 3,6 мг).
 - Подкожно (в переднюю брюшную стенку) в виде имплантата (3,6 мг основания) каждые 4 нед (1–2 введения). После введения первой дозы абляцию эндометрия выполняют в течение 4 нед, при введении двух доз — в течение 2–4 нед после введения второй дозы.
- Эндометриоз: уменьшение болей, количества и размеров очагов (имплантат, содержащий 3,6 мг препарата).
 - Подкожно (в переднюю брюшную стенку) в виде имплантата (3,6 мг основания) каждые 4 нед в течение 6 мес.
- Фиброма матки, сопровождающаяся анемией, в комбинации с антианемическими средствами в течение 3 мес (не более) перед оперативным вмешательством.
 - Подкожно (в переднюю брюшную стенку) в виде имплантата (3,6 мг основания) каждые 4 нед.
- Угнетение функций гипофиза (при подготовке к стимуляции суперовуляции при экстракорпоральном оплодотворении).
 - Подкожно (в переднюю брюшную стенку) в виде имплантата (3,6 мг основания) с последующим мониторингом концентрации

эстрадиола в плазме крови, до показателя, соответствующего ранней фолликулиновой фазе (обычно — в течение 7–21 дней), после чего назначают ФСГ до нормального развития фолликула. В дальнейшем ФСГ отменяют и назначают хорионический гонадотропин, индуцирующий овуляцию.

- РМЖ.

Противопоказания

Беременность, кормление грудью, гиперчувствительность.

Побочные эффекты

- В большинстве случаев обусловлены гипоестрогенией. Обратимость гипогонадизма при длительном применении не исследована.
- Гематологические: анемия.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмии или сердцебиение, стенокардия или инфаркт миокарда, ТЭЛА, тромбофлебит, нестабильность АД, нарушения периферического кровообращения, усугубление ХСН, повышение АД.
- Со стороны дыхательной системы: обострение хронической обструктивной болезни легких, инфекции верхних дыхательных путей.
- Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, запор, снижение аппетита, диарея.
- Со стороны ЦНС: парестезии, обмороки, головная боль, головокружение, нарушения сна, чрезмерная утомляемость или слабость, депрессия, нарушение мозгового кровообращения, синдром сдавления спинного мозга.
- Дерматологические: реакции в месте инъекции.
- Со стороны органа зрения: помутнение зрения.
- У пациентов с гиперчувствительностью к другим аналогам рилизинг-факторов — бусерелину, лейпрорелину, трипторелину — может быть такая же реакция на гозерелин: анафилактические реакции.
- Со стороны репродуктивной системы: нарушение фертильности, аменорея (прекращение менструаций) или кровомазание, транзиторное обострение эндометриоза, вагинит, сухость слизистой оболочки влагалища.
- Канцерогенность (мутагенность): данных об участии аналогов гонадотропинов в развитии опухолей гипофиза у человека не получено.
- Прочие: боли в мышцах, костях или суставах, андрогенные эффекты, приливы, снижение либидо, отечность или нагрубание молочных желез, отеки стоп или нижних конечностей, боли в костях, увеличение массы тела, гиперкальциемия, подагра, усиление потоотделения, апоплексия гипофиза (описан один случай), повышение активности кислой фосфатазы, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, повышение концентрации кальция в плазме крови, эстрадиола (у женщин при РМЖ), холестерина ЛПВП и ЛПНП, общего холестерина, триглицеридов, снижение минеральной плотности костной ткани.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

См. бусерелин.

Беременность

Рекомендации FDA категории D (при лечении РМЖ) и X (при лечении доброкачественных процессов). Может вызывать серьезные побочные эффекты у плода. Перед началом лечения необходимо исключить беременность. При применении каждые 4 нед гозерелин обычно подавляет овуляцию и менструальный цикл, что не исключает возможность возникновения беременности. Ввиду потенциальной угрозы для плода женщинам детородного возраста во время лечения гозерелином и в течение 12 нед после его отмены рекомендовано использовать методы негормональной контрацепции.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Ввиду потенциального риска нежелательного воздействия на ребенка во время лечения гозерелином кормление грудью рекомендовано прекратить.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Парентеральное введение**

- Золадекс, капсулы для подкожного введения пролонгированного действия 10,8 мг — №1; 3,6 мг — №1; АстраЗенека ЮК Лтд — Великобритания.

Трипторелин (*Triptorelin*)**Фармакологический/химический класс АТХ**

Гормоны и родственные агенты/аналоги рилизинг-факторов гонадотропинов.

Терапевтический класс АТХ

Противоопухолевые и иммуномодулирующие средства/эндокринные препараты.

Механизм действия

Синтетический аналог рилизинг-фактора ЛГ. Подобно природному рилизинг-фактору гонадотропина, продуцируемому гипоталамусом, стимулирует высвобождение ЛГ и ФСГ из передней доли гипофиза. При длительном применении приводит к полной блокаде гонадотропной функции гипофиза с подавлением секреции ЛГ и ФСГ (химической кастрации). Аменорея обычно развивается в течение 4–8 нед после начала лечения. Максимальный эффект развивается на 3-й нед и сохраняется на протяжении всего периода лечения (обратим после прекращения). Менструация обычно наступает не ранее, чем через 3 мес после завершающей инъекции.

Фармакологические эффекты

- Аналог рилизинг-фактора гонадотропина.
- Противоопухолевый.
- Противознотриозное средство.

Фармакокинетика

Биодоступность при внутримышечном и подкожном введении — 38,8 и 69% соответственно. Не связывается с белками плазмы в клинически значимых количествах. Элиминируется (после внутривенного введения в дозе 0,5 мг) с желчью и почками (42% — в виде неизмененного вещества, до 62% — при снижении КК и печеночной недостаточности). Плазменный клиренс (двухфазный) — 161,7 мл/мин. Элиминируется в 3 раза медленнее природного рилизинг-фактора гонадотропина (низкая скорость метаболизма).

Показания к применению и дозирование

- Эндометриоз.
 - Подкожно 1 раз в сутки. В первые 7 дней — по 0,5 мг, начиная с 8-го дня — по 0,1 мг (поддерживающая доза).
 - Внутримышечно, подкожно (в виде депо-формы) по 3,75 мг 1 раз в 28 дней, начиная в первые 5 дней менструации.
 - Длительность лечения не должна превышать 6 мес.
- Лейомиома матки, сопровождающаяся анемией, в комбинации с антианемическими средствами (в течение 3 мес перед оперативным вмешательством).
 - Подкожно 1 раз в сутки. В первые 7 дней — по 0,5 мг, начиная с 8-го дня — по 0,1 мг (поддерживающая доза).
 - Внутримышечно, подкожно (в виде депо-формы) по 3,75 мг 1 раз в 28 дней, начиная в первые 5 дней менструации.
 - Длительность лечения не должна превышать 6 мес.
- Угнетение функций гипофиза (при подготовке к стимуляции суперовуляции при экстракорпоральном оплодотворении).
 - Подкожно в дозе 0,5 мг однократно.
 - Внутримышечно, подкожно (в виде депо-формы) в дозе 3,75 мг однократно.
 - Подкожно по 100 мкг/сут в комбинации с гонадотропинами во второй половине менструального цикла в течение 10–12 дней.
- Гипогонадотропная аменорея.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к трипторелину и другим аналогам рилизинг-факторов гонадотропинов.
- Беременность, кормление грудью.
- Клинически выраженный остеопороз или высокий риск его развития у женщин.

Побочные эффекты

- В большинстве случаев обусловлены гипозэстрогенией.

- Гематологические: анемия.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы: АГ; ЖКТ: рвота, диарея, тошнота; мочевыводящих путей: задержка мочи, инфекции мочевыводящих путей; ЦНС: головная боль, головокружение, эмоциональная лабильность, утомляемость, бессонница, депрессия, раздражительность, парестезии, нарушения зрения.
- Дерматологические: боли в месте инъекции, кожный зуд.
- У пациенток с гиперчувствительностью к другим аналогам рилизинг-факторов — бусерелину, лейпрорелину, гозерелину — или природному рилизинг-фактору гонадотропина может быть такая же реакция на трипторелин: ангионевротический отек, анафилактический шок, аллергические реакции.
- Прочие: боли в костях, приливы, снижение либидо, боли в нижних конечностях, увеличение массы тела, миалгия, боль в спине, деминерализация костей, повышение активности трансаминаз, гиперхолестеринемия, сепсис (описано два случая, вызванных экспульсией некротизировавшегося фиброматозного узла через цервикальный канал).

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Исследования взаимодействия трипторелина не проводили, но не следует одновременно применять средства, увеличивающие уровень пролактина, поскольку гиперпролактинемия способствует снижению количества рецепторов рилизинг-факторов гонадотропинов.

Беременность

Рекомендации FDA категории X. Перед началом лечения необходимо исключить беременность. Ввиду потенциальной угрозы для плода женщинам детородного возраста в течение первого месяца лечения трипторелином рекомендовано использовать методы негормональной контрацепции.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Ввиду потенциального риска нежелательного воздействия на ребенка во время лечения трипторелином кормление грудью рекомендовано прекратить.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Декапентил, раствор для подкожного введения 50 мкг/мл — 1 мл №7; 0,1 мг/мл — 1 мл №7; Ферринг ГмБХ — Германия;
- декапентил депо, лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного и подкожного введения пролонгированного действия 3,75 мг — №1; Ферринг ГмБХ — Германия;
- диферелин, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 0,1 мг — №7; Ипсен Фарма Биотек — Франция;

- диферелин, лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия 11,25 мг — №1; 3,75 мг — №1; Ипсен Фарма Биотек — Франция.

Лейпрорелин (*Leuprorelin, Leuprolide*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Гормоны и родственные агенты/аналоги рилизинг-факторов гонадотропинов.

Терапевтический класс АТХ

Противоопухолевые и иммуномодулирующие средства/эндокринные препараты.

Механизм действия

Синтетический аналог эндогенного рилизинг-фактора гонадотропина. Обладает большей активностью, чем естественный гормон. Подобно последнему, продуцируемому гипоталамусом, стимулирует высвобождение ЛГ и ФСГ из передней доли гипофиза в течение первой недели лечения. При длительном применении (ко 2–4-й нед лечения) приводит к полной блокаде гонадотропной функции гипофиза с подавлением секреции ЛГ и ФСГ (химической кастрации). При длительном лечении лейпрорелин подавляет секрецию ФСГ и ЛГ (к 21-му дню после начала терапии) с последующим снижением концентрации тестостерона в плазме крови до посткастрационной. У женщин в менопаузе (при анемии, обусловленной лейомиомой матки, эндометриозом, РМЖ) начальное высвобождение ФСГ и ЛГ приводит к транзиторному повышению концентрации эстрадиола и эстрогена, но после подавления их продукции содержание эстрадиола, эстрогена и прогестерона снижается до такового в менопаузе. При этом подавляется функция яичников, уменьшаются размеры матки, инaktivизируется и атрофируется нормальный и эктопический эндометрий, развивается аменорея. Эффекты сохраняются на протяжении всего периода лечения и обратимы после его прекращения.

Фармакологические эффекты

- Аналог рилизинг-фактора гонадотропина.
- Антиэндометриоидный.
 - Аменорея развивается в течение 1–2 мес лечения.
 - Нормальный менструальный цикл восстанавливается в течение 60–90 дней после отмены препарата.
- Противоопухолевый.
- Ингибитор гонадотропинов.
 - Нормализация функции гипофизарнонадной системы — в течение 4–12 нед после отмены лечения.
- Андрогенный.

Фармакокинетика

Неактивен при приеме внутрь. Биодоступность после внутримышечного введения депо-формы составляет 90% и сопоставима с таковой при подкожном и внутримышечном введении препарата (75%). Связь с белками плазмы — 46% (умеренная). Под действием пептидазы подвергается биотрансформации до полипептидов. Основным считают метаболит I (пентапептид). $T_{C_{max}}$ — 2–6 ч. C_{max} составляет 6% от 656 нг/мл. Через 1 нед после инъекции средняя концентрация метаболита I в плазме — 20% средней концентрации лейпрорелина. Элиминируется почками: менее 5% в течение 27 сут при введении в дозе 3,75 мг (в виде неизмененного вещества и метаболита I). Cl — 7,6 л. Исследования фармакокинетики лейпрорелина у детей не проводили.

Показания к применению и дозирование

- Лейомиома матки.
 - Внутримышечно (в виде депо-формы) в дозе 3,75 мг 1 раз в месяц в течение 3 мес (не более).
 - Внутримышечно (в виде депо-формы) в дозе 11,25 мг однократно.
- Уменьшение толщины эндометрия перед гистероскопической резекцией или абляцией эндометрия.
 - Внутримышечно (в виде депо-формы) по 3,75 мг за 5–6 нед до оперативного вмешательства.
- РМЖ.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью.
- Гиперчувствительность к аналогам рилизинг-факторов гонадотропинов (бусерелину, гозерелину, лейпрорелину, трипторелину) или другим компонентам лекарственной формы (бензиловому спирту).
- Выполненная хирургическая кастрация.

Побочные эффекты

- В большинстве случаев обусловлены гипоэстрогенией; обратимость гипогонадизма при длительном применении не исследована.
- Гематологические: транзиторное снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов, самопроизвольно разрешающееся во время продолжения терапии.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмии или сердцебиение, стенокардия или инфаркт миокарда, ТЭЛА, тромбоз, изменение ЭКГ.
- Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, запор, изменение аппетита, вкуса, сухость во рту или гиперсаливация, жажда.
- Со стороны ЦНС: парестезии, обмороки, изменения личности или настроения, головная боль, головокружение, нарушения сна, галлюцинации, депрессия, нарушения слуха, шум в ушах, синдром сдавления спинного мозга, повышение ВЧД.

- Дерматологические: реакции в месте инъекции, кожные высыпания, дерматит, кожный зуд, сыпь, экхимозы, акне (у женщин), алопеция.
- Со стороны органа зрения: помутнение зрения, конъюнктивит.
- У пациенток с гиперчувствительностью к другим аналогам рилизинг-факторов (бусерелину, гозерелину, трипторелину и др.) может быть такая же реакция к лейпрорелину: анафилактические реакции.
- Со стороны репродуктивной системы: нарушение фертильности (репродуктивная функция полностью восстанавливается после отмены лейпрорелина), маточное кровотечение, вагинальное отделяемое, аменорея или кровомазание, транзиторное обострение эндометриоза, вагинит, сухость слизистой оболочки влагалища.
- Канцерогенность (мутагенность): у взрослых при применении лейпрорелина в дозе 10 мг в течение трех лет (не более) и 20 мг в течение двух лет (не более) клинические признаки изменений гипофиза не обнаружены. Лейпрорелин не мутагенен в тестах на микроорганизмах и млекопитающих.
- Прочие: боли в мышцах, костях или суставах, андрогенный эффект, приливы, снижение либидо, отечность или нагрубание молочных желез, отеки стоп или нижних конечностей, увеличение массы тела, усиление потоотделения, изменение запаха тела, гриппоподобный синдром, увеличение лимфатических узлов, повышение активности щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы, аспаргатамино-трансферазы, ЛДГ, увеличение концентрации эстрадиола, холестерина ЛПНП, общего холестерина, триглицеридов, тестостерона в крови.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Не описаны.

Беременность

Рекомендации FDA категории X. Может вызывать спонтанное прерывание беременности. Перед началом лечения необходимо исключить последнюю. В рекомендованных режимах терапии лейпрорелин обычно подавляет овуляцию и менструальный цикл, что не полностью исключает возможность наступления беременности. Ввиду потенциальной угрозы для плода женщинам детородного возраста во время лечения лейпрорелином рекомендовано использование негормональных методов контрацепции.

Кормление грудью

Нет данных о проникновении в грудное молоко. Ввиду потенциально-го риска нежелательного воздействия на ребенка во время лечения лейпрорелином кормление грудью рекомендовано прекратить.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Парентеральное введение**

- Ллюкрин депо, лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного и подкожного введения пролонгированного действия 3,75 мг — №1; 3,75 мг — №43; Такеда Фармасьютикал Компани Лимитед — Япония.

Антагонисты ГнРГ**Цетрореликс (Cetrorelix)****Фармакологический/химический класс АТХ**

Гормоны гипоталамуса/антагонисты релизинг-факторов гонадотропинов.

Терапевтический класс АТХ

Гипофизарные и гипоталамические гормоны и их аналоги.

Механизм действия

Конкурентный антагонист релизинг-фактора гонадотропина, связывается с рецептором релизинг-фактора гонадотропина на поверхности гипофиза и тормозит высвобождение ЛГ и ФСГ.

Фармакологические эффекты

- Торможение высвобождения ЛГ и ФСГ из клеток гипофиза.
- Торможение преждевременной овуляции.

Фармакокинетика

F — 85% (подкожно). VD — 1,0 л/кг. Связь с белками плазмы 86%. Биотрансформация пептидазами. $T_{1/2}$ — 20,6 ч (длительное введение), 62,8 ч (однократно в дозе 3 мг), 5 ч (однократно в дозе 0,25 мг). Элиминация почками — 2–4%; с фекалиями — 5–10%.

Показания к применению и дозирование

- Предотвращение преждевременной овуляции в период лечения, направленного на контролируруемую овариальную стимуляцию с последующим захватом яйцеклетки, и проведение вспомогательных репродуктивных мероприятий.
- Подкожно, в нижнюю часть брюшной стенки, в область вокруг пупка (во избежание появления местного раздражения при повторном ежедневном введении выбирать различные участки этой области) по 0,25 мг или 3 мг. По 0,25 мг 1 раз в день через 24 ч утром или вечером (если пропущено время очередного введения, инъекцию сделать в любое время суток). Лечение начать на 5–6-й день (при введении утром) или на 5-й день (при введении вечером) овариальной стимуляции ХГЧ (выделенным из мочи или рекомбинантным) и продолжать в течение всего периода лечения ХГЧ, включая день наступления овуляции при введении утром и вече-

ром, предшествующий дню введения овуляторной дозы ХГЧ (при введении вечером).

- Дозу 3 мг ввести на 7-й день стимуляции яичников, действие продолжается в течение 4 дней. Если на 5-й день рост фолликулов не позволяет начать индукцию овуляции, дополнительно ввести 0,25 мг 1 раз в сутки (через 96 ч после введения 3 мг, включая день введения овуляторной дозы ХГЧ).
- Начало действия через 1–2 ч. Длительность действия — 4 сут (однократное применение). Регулярное введение каждые 24 ч — полная блокада овуляции.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, гиперчувствительность, постменопаузный период; почечная и/или печеночная недостаточность.
- *С осторожностью!* СГЯ.

Побочные эффекты

Аллергические реакции; тошнота, головная боль, зуд; гиперемия и припухлость в месте введения; синдром овариальной гиперстимуляции: ощущение напряжения в животе, рвота, диарея, затруднение дыхания (при стимуляции яичников гонадотропинами).

Передозировка

- Не описана (даже при однократном введении 120 мг по другим показаниям).
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Не описаны.

Беременность

Рекомендации FDA категории X. При клинических исследованиях были выявлены тератогенные эффекты. Не применять!

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Цетротид, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 0,25 мг — №1; 0,25 мг — №7; 3 мг — №1; 3 мг — №7; Бактер Онкология ГмБХ — Германия.

Хорионический гонадотропин человека (*Chorionic gonadotropin*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Гонадотропины и другие стимуляторы овуляции.

Терапевтический класс АТХ

Половые гормоны и модуляторы половой системы.

Механизм действия

Связывание с рецепторами лютеинизирующего гормона. Действие аналогично таковому лютеинизирующего гормона (его заменитель).

Фармакологические эффекты

- Применяется в качестве заменителя выброса в середине цикла эндогенного ЛГ, чтобы индуцировать заключительную фазу созревания фолликулов, приводящую к овуляции.
- Применяется также в качестве заменителя эндогенного ЛГ во время лютеиновой фазы.

Фармакокинетика

Максимальные уровни ХГЧ достигаются через 20 ч после подкожного/внутримышечного введения. $T_{1/2}$ 33 ч. 80% ХГЧ метаболизируется, преимущественно в почках. Элиминация почками — 10%.

Показания к применению и дозирование

- Индукция овуляции при бесплодии, обусловленном ановуляцией или нарушением созревания фолликулов.
- Подготовка фолликулов к пункции в программах контролируемой гиперстимуляции яичников (как методик вспомогательной репродукции).
- Поддержание фазы желтого тела.

Способ применения

После добавления растворителя к лиофилизату восстановленный раствор прегнила* медленно вводится внутримышечно или подкожно.

- При индукции овуляции при бесплодии, обусловленном ановуляцией или нарушением созревания фолликулов. Обычно проводится одна инъекция прегнила* в дозе от 5000 до 10 000 МЕ для завершения лечения препаратами фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).
- При подготовке фолликулов к пункции в программах контролируемой гиперстимуляции яичников. Обычно проводится одна инъекция прегнила* в дозе от 5000 до 10 000 МЕ для завершения лечения препаратами ФСГ.
- Для поддержания фазы желтого тела. Может быть сделано от двух до трех повторных инъекций препарата в дозе от 1000 до 3000 МЕ каждая в течение 9 дней после овуляции или переноса эмбриона (например, на 3, 6 и 9-й день после индукции овуляции).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к гонадотропинам человека или к любому компоненту препарата.
- Установленные или подозреваемые опухоли, зависящие от половых гормонов (рак яичника, рак молочной железы и рак матки у женщин).
- Неправильное формирование половых органов, несовместимое с беременностью.

Побочные эффекты

- Нарушения иммунной системы: в редких случаях генерализованная сыпь или лихорадка.
- Общие нарушения и состояния в месте введения: кровоподтек, боль, покраснение, припухлость, зуд. В некоторых случаях наблюдались аллергические реакции, большая часть из которых проявлялась в виде боли и/или сыпи в месте инъекции.
- Нежелательная гиперстимуляция яичников, умеренный или тяжелый СГЯ.
- Тромбозы, гидроторакс, асцит, болезненность молочных желез, кисты яичников — как осложнения тяжелого СГЯ.

Передозировка

- Показано, что острая токсичность препаратов гонадотропина, полученного из мочи человека, очень низкая. Тем не менее существует вероятность, что слишком высокая доза ХГЧ может привести к СГЯ.

Клинически значимые взаимодействия

Поскольку взаимодействие препарата прегнил* с другими лекарственными препаратами не изучено, такое взаимодействие нельзя исключать.

Во время лечения препаратом прегнил* и в течение 10 дней после прекращения лечения он может оказывать влияние на значения иммунологических тестов на содержание ХГЧ в сыворотке/моче, что может привести к ложноположительному результату теста на беременность.

Беременность

Препарат прегнил* можно применять для поддержания функции желтого тела яичника, но нельзя применять во время беременности.

Кормление грудью

Прегнил* нельзя применять в период лактации.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Прегнил, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 1500 МЕ — №3, и 5000 МЕ — №3; МСД — США.

Ганиреликс (*Ganirelix*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Гормоны гипоталамуса/антагонисты рилизинг-факторов гонадотропинов.

Терапевтический класс АТХ

Гипофизарные и гипоталамические гормоны и их аналоги.

Механизм действия

Конкурентный антагонист рилизинг-фактора гонадотропина, связывается с рецептором рилизинг-фактора гонадотропина на поверхности гипофиза и тормозит высвобождение ЛГ и ФСГ.

Фармакологические эффекты

- Торможение высвобождения ЛГ и ФСГ из клеток гипофиза.
- Торможение преждевременной овуляции.

Фармакокинетика

Биодоступность F — 91% (подкожно). Биотрансформация пептидазами. После однократного введения уровень в плазме крови быстро возрастает и достигает $C_{\max} = 15$ нг/мл в течение 1–2 часов (T_{\max}). $T_{1/2}$ — 13 ч (однократно в дозе 0,25 мг), клиренс — 2,4 л/ч. Постоянная концентрация после приема 0,25 мг/сут в течение 2–3 дней достигает и составляет 0,6 нг/мл. Элиминация почками — 22%; с фекалиями — 75%.

Показания к применению и дозирование

- Лечение бесплодия (для предотвращения преждевременной овуляции у пациенток в период лечения, направленного на достижение контролируемой стимуляции овуляции) с использованием вспомогательных репродуктивных технологий.

Ганиреликс может назначаться только специалистом-гинекологом.

Контролируемая стимуляция овуляции препаратом ФСГ может быть начата на 2-й или 3-й день менструального цикла. Ганиреликс (0,25 мг) вводится инъекционно подкожно один раз в сутки, начиная с 6-го дня применения препарата ФСГ (в клинических исследованиях оргалутран* был использован совместно с рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном — препаратом пурегон*). В случае повышенной реакции яичников на стимуляцию, для предупреждения преждевременного повышения уровня ЛГ, лечение препаратом оргалутран* следует начинать с 5-го дня применения препаратов ФСГ. В случае медленного роста фолликулов введение ганиреликса можно отложить (т.е. начинать позднее 6-го дня применения препаратов ФСГ).

Противопоказания

Беременность; период лактации; повышенная чувствительность к компонентам препарата; повышенная чувствительность к ГнРГ или любому другому аналогу ГнРГ; почечная или печеночная недостаточность; постменопаузальный период.

Побочные эффекты

Местные реакции: покраснение, зуд, припухлость в месте инъекции.

Обычно эти побочные реакции носят временный характер.

Системные реакции: головная боль, тошнота. Реже — головокружение, общая слабость. Иногда при стимуляции яичников гонадотропинами может возникнуть так называемый синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ). На его появление могут указывать такие симптомы, как боль внизу живота, рвота, диарея, затрудненное дыхание.

Передозировка

Передозировка может привести к увеличению времени его действия. В этом случае введение ганиреликса должно быть (временно) прекращено и пациентке следует обратиться к врачу.

Клинически значимые взаимодействия

Сочетанное применение ганиреликса с другими лекарственными препаратами не исследовано в достаточной степени, поэтому нельзя исключать вероятность лекарственного взаимодействия.

Следовательно, лечащий врач должен быть проинформирован о лекарственных средствах, которые пациентка принимала незадолго до начала лечения ганиреликсом или продолжает принимать параллельно с его назначением.

Беременность и кормление грудью

Использование ганиреликса во время беременности и в период лактации противопоказано.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Оргалутран, раствор для подкожного введения 0,25 мг/0,5 мл. По 0,5 мл в одноразовые шприцы объемом 1 мл из бесцветного стекла. 0,25 мг — №5; МСД — США.

Антигонадотропины

Даназол (*Danazol*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Другие половые гормоны и регуляторы половой сферы/антигонадотропное средство.

Терапевтический класс АТХ

Половые гормоны и другие регуляторы половой сферы.

Механизм действия

Подавляет продукцию гонадотропных гормонов гипофиза: ЛГ и ФСГ. Угнетает активность яичников, тормозит овуляцию, вызывает атрофию эндометрия. При наследственном ангионевротическом отеке увеличивает содержание ингибитора эстеразы С1 (врожденный дефицит) и повышает уровень С4 компонента комплемента в плазме.

Фармакологические эффекты

- При эндометриозе — ремиссия эндометриоидных очагов, уменьшение болевого синдрома^А, снижение уровня иммуноглобулинов и продукции аутоантител.
- При фиброзно-кистозной мастопатии — частичное или полное исчезновение узловатых уплотнений и полное купирование болевого синдрома.
- Иммунодепрессивный.

Фармакокинетика

Биотрансформация в печени с образованием этистерона и 17-гидроксиэтилэтистерона. $T_{1/2}$ — до 24 ч. При удвоении дозы плазменная концентрация повышается на 35–40%. Элиминация почками.

Показания к применению и дозирование

- Эндометриоз (с сопутствующим бесплодием) — начальная суточная доза 400 мг, в дальнейшем — до 800 мг, курс лечения — 6 мес; в качестве предоперационной подготовки — 300–400 мг/сут за 1–2 мес до операции.
- Доброкачественные новообразования молочной железы (фиброзно-кистозная мастопатия) — 100–300 мг/сут в течение 3–6 мес.
- Первичная меноррагия, предменструальный синдром — 100–400 мг/сут, курс лечения — 3 мес.
- Первичное преждевременное половое созревание — 100–400 мг/сут.
- Гинекомастия — 200–600 мг/сут.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, гиперчувствительность, порфирия (увеличивается активность печеночных трансаминаз), печеночная и/или почечная недостаточность, сердечная недостаточность, тромбоэмболия, андрогензависимые опухоли, вагинальное кровотечение (неясного генеза).
- *С осторожностью!* Сахарный диабет, эпилепсия, мигрень, нарушения плазменных механизмов гемостаза.

Побочные эффекты

- >10%: «вульгарные» угри, гиперсекреция сальных желез, гирсутизм, задержка жидкости в организме, «приливы» крови к коже лица, дисменорея, профузные поты, уменьшение размера молочных желез, огрубение голоса, увеличение массы тела.
- 1–10%: аменорея, гиперэстрогенизм, вирилизация, слабость.
- <1%: вагинит, тошнота, головокружение, эмоциональная лабильность, спазм скелетных мышц, головная боль, повышение ВЧД, люмбалгия, парестезии, нарушения сна, расстройства зрения, тромбоцитоз или тромбоцитопения, эритроцитоз, лейкоцитоз, кровотечения у больных с гемофилией, кожная сыпь, холестатическая желтуха, гепатит, алоpecia, повышение активности печеночных трансаминаз, рабдомиолиз.

Передозировка

- Головная боль, головокружение, тремор, судороги, тошнота, рвота.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Варфарин — усиление антикоагулянтного эффекта.
- Инсулин — повышение потребности в инсулине.

Беременность

Категория рекомендаций FDA категории X. Применение во время беременности вызывает андрогенные эффекты у женских эмбрионов (патология гениталий, гипертрофия клитора, сращение половых губ, атрезия влагалища). Не применять!

Кормление грудью

Рекомендуется прекратить кормление грудью во время лечения даназолом.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Данол, капсулы 100 мг — №60; 100 мг — №100; 200 мг — №60; 200 мг — №100; Санофи-Синтелабо Лтд — Великобритания.

7.3. СЕЛЕКТИВНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Кломифен (*Clomifene, Clomiphene*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Гонадотропины и другие стимуляторы овуляции/синтетические стимуляторы овуляции.

Механизм действия

Умеренная антиэстрогенная активность (транс-кломифен — энкломифен) — блокада эстрогеновых α - и β -рецепторов, нарушение обратной отрицательной связи, увеличение выработки гонадотропных гормонов, размеров яичников и повышение их функции; слабая эстрогенная активность (цис-кломифен — зукломифен).

Фармакологические эффекты

- Угнетение гонадотропной функции гипофиза.
- Стимуляция овуляции. В течение 4–10 дней (обычно на 7-й) после последнего дня лечения.
- Диагностика: оценка овуляции у женщин.

Фармакокинетика

Абсорбция хорошая; биотрансформация в печени, кишечно-печеночная рециркуляции (цис-зукломифен), кумуляция в жировой ткани, прочная связь с белками плазмы; $T_{1/2}$ — 5–7 сут; элиминация с фекалиями — 42%, почками — 8%, в кале обнаруживается до 6 нед.

Показания к применению и дозирование

- Бесплодие: ановуляторное (индукция овуляции).
— От 50 мг/сут перед сном начиная с 5-го дня менструального цикла (при отсутствии цикла — в любое время) в течение пяти дней, при отсутствии эффекта (отсутствие овуляции в течение 30 дней) увеличить дозу до 250 мг/сут и удлинить курс до 10–14 дней. Курсовая доза не более 1000 мг. При наличии овуляции, но отсутствии беременности, повторить прием той же самой дозы при следующем лечебном курсе. Если после вероятно состоявшейся овуляции нет

менструального кровотечения, принять во внимание возможность беременности и перед новым курсом лечения эту возможность исключить. Комбинация с этинилэстрадиолом 0,05 мг/сут (курс — 5 дней) уменьшает побочные эффекты кломифена в отношении эндометрия.

- Дисфункциональная метроррагия: при терапии бесплодия нормализует менструальную функцию, не применяя длительно.
- Аменорея: (дисгонадотропная форма); вторичная; постконтрацептивная.
- Галакторея (на фоне опухоли гипофиза): уступает бромкриптину, комбинация с ним увеличивает эффективность и уменьшает побочные эффекты.
- Синдром поликистоза яичников (синдром Штейна–Левенталя).
— 50 мг/сут перед сном, начиная с 5-го дня менструального цикла в течение 5 дней (при отсутствии цикла — в любое время), при отсутствии эффекта (овуляция не развивается в течение 30 дней) увеличить дозу до 250 мг/сут и удлинить курс до 10–14 дней.

Противопоказания

- Беременность, гиперчувствительность, печеночная и/или почечная недостаточность, метроррагия неясной этиологии, кисты яичников, новообразования половых органов, опухоль или недостаточность гипофиза, эндометриоз, **недостаточность яичников на фоне гиперпролактинемии.**
- *С осторожностью!* Депрессия, тромбоз, тромбофлебит, СПКЯ, фиброма матки (риск роста), нарушения зрения.

Клинически значимые взаимодействия

- Барбитураты, гризеофульвин, фенитоин — снижение активности кломифена.
- ГК — усиление эффектов ГК.
- Ралоксифен® — совместное применение не рекомендуется.
- Урсодезоксихолевая кислота — снижение эффектов.

Беременность

Рекомендации FDA категории X. Хорошо контролируемые исследования не проводили. Не применять!

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Подавляет лактацию. Не применять!

Побочные эффекты

- Часто (>5%): киста яичника, увеличение размеров яичника (>10%) — чаще после прекращения терапии кломифеном, предменструальный синдром, фиброзное разрастание; риск рака яичников и многоплодной беременности^A, тромбоз (1–10%).

- Редко: гепатотоксичность, нарушение остроты зрения, диплопия, фотофобия, скотома.
- При длительной терапии (часто 10%): жар; редко 1–2%: тяжесть в грудной клетке, гинекомастия, головокружение, головная боль, меноррагия, умственное отставание, тошнота, рвота, повышенная возбудимость и беспокойство, усталость, кошмары во сне.
 - При развитии побочных эффектов следует отменить кломифен до восстановления размеров яичников, в последующем — уменьшить дозу и длительность терапии.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

- Кломифен, таблетки 50 мг №10;
- кломифен, таблетки 50 мг №20; 50 мг №30; 50 мг №40; 50 мг №100; 50 мг №10; Обнинская химико-фармацевтическая компания ЗАО.

Тамоксифен (*Tamoxifen*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Антагонисты гормонов и родственные агенты/антиэстроген, нестероидный.

Механизм действия

Вызывает конкурентное связывание рецепторов эстрогенов аденокарциномы молочной железы, блокаду клетки в G1-фазе клеточного цикла. В экспериментах на крысах тамоксифен ингибирует индукцию РМЖ диметилбензантраценом и вызывает ремиссию уже развившихся опухолей. Вследствие стимуляции выброса релизинг-фактора гонадотропина гипоталамуса, вызывающего высвобождение гонадотропинов гипофизом, индуцирует овуляцию при ановуляторном цикле у женщин. Способствует повышению концентрации ЛГ, ФСГ, тестостерона и эстрогенов в плазме крови.

Фармакологические эффекты

- Противоопухолевый (РМЖ).
- Индукция овуляции при ановуляторном цикле у женщин.
- Повышение концентрации ЛГ, ФСГ.

Фармакокинетика

Изучена только у женщин. Абсорбция высокая. Биотрансформация в печени (CYP3A, 2C9, 2D6) с образованием основного метаболита — N-дезметилтамоксифена, в меньших количествах — гидрокситамоксифена. Объективный ответ — в течение 4–10 нед после начала лечения, но может занять несколько месяцев при метастазах в кости. $T_{C_{max}}$ после однократного приема внутрь в дозе 20 мг — 5 ч. Время достижения постоянной концентрации — 4 нед для тамоксифена и 8 нед — для N-дезметилтамоксифена. C_{max} после однократного приема внутрь — 40 нг/мл (35–45 нг/мл), при постоянном приеме — 120 нг/мл (67–183 нг/мл). Длительность эффек-

та — несколько недель после однократного приема. Элиминация в виде полярных конъюгатов преимущественно с фекалиями (65% введенной дозы — в течение 2 нед и более; 30% — в виде неизмененного вещества и неконъюгированных метаболитов), в меньшей степени — почками (малые количества).

Показания к применению и дозирование

- РМЖ (при экспрессии рецепторов к эстрогенам или прогестерону).
 - Протоковый рак *in situ*, в качестве адъювантного лечения после мастэктомии, радикальной резекции молочной железы или лучевой терапии. Внутрь по 10 мг 2 раза в сутки (утром и вечером) в течение 5 лет.
 - Инвазивный РМЖ без диссеминированного поражения регионарных лимфатических узлов, в качестве адъювантного лечения после мастэктомии, радикальной резекции молочной железы, лучевой или адъювантной химиотерапии. Недостаточно данных для определения пользы применения тамоксифена при опухолях менее 1 см. Внутрь по 10 мг 2 раза в сутки (утром и вечером) в течение 5 лет или до возникновения признаков прогрессирования процесса.
 - Инвазивный РМЖ при диссеминированном поражении регионарных лимфатических узлов, в качестве адъювантного лечения после мастэктомии, радикальной резекции молочной железы, лучевой или химиотерапии. В некоторых исследованиях показана польза от назначения тамоксифена пациенткам с поражением четырех и более лимфатических узлов. Внутрь по 10 мг 2 раза в сутки (утром и вечером) в течение 5 лет или до возникновения признаков прогрессирования процесса.
 - Для прогнозирования пользы от адъювантного назначения тамоксифена как при наличии, так и при отсутствии диссеминированного поражения регионарных лимфатических узлов, можно использоваться определение степени экспрессии опухолью рецепторов к эстрогенам.
 - При раннем эстроген-рецептор-позитивном РМЖ или при неизвестном статусе эстроген-рецептора адъювантное назначение тамоксифена в течение нескольких лет повышает десятилетнюю выживаемость: абсолютное повышение — 10,9 (61,4 против 50,5%; $p < 0,00001$) при наличии диссеминированного поражения регионарных лимфатических узлов и 5,6% — при его отсутствии (78,9 против 73,3%; $p < 0,00001$) с пропорциональным снижением частоты рецидивов (абсолютное снижение при приеме в течение 1, 2 и 3 лет соответственно; эффект повышается с увеличением длительности приема; $p < 0,0001$) и смертности (абсолютное снижение

при приеме в течение 1, 2 и 3 лет соответственно), независимо от других особенностей пациентки или проводимого лечения.

- В качестве терапии первой линии первично операбельного эстроген-рецептор-позитивного РМЖ у пациенток старше 70 лет тамоксифен можно назначать только при невозможности оперативного лечения вследствие сопутствующих заболеваний или несогласии пациентки.
- В качестве профилактики РМЖ при высоком индивидуальном пятилетнем риске его развития (1,67% согласно модели *Gail*) тамоксифен можно назначать внутрь в дозе 10 мг 2 раза в сутки (утром и вечером) в течение 5 лет. Решение о назначении тамоксифена с целью профилактики необходимо принимать, исходя из потенциального риска и пользы. Показано, что тамоксифен снижает риск развития РМЖ, но не устраняет его. В исследовании Национального проекта по адъювантному лечению РМЖ и рака толстой кишки *B-1* было показано абсолютное снижение риска инвазивного рака на 49% ($p < 0,00001$), неинвазивного — на 50% ($p < 0,002$). Серьезные побочные эффекты — рак эндометрия (относительный риск=2,5, 95% ДИ=1,4–4,97), ТЭЛА (относительный риск=3, 95% ДИ=1,2–9,3) и катаракта (относительный риск=1,1, 95% ДИ=1,01–1,3) — также чаще возникали у пациенток, получавших тамоксифен. Риск возникновения инсульта и тромбоза глубоких вен статистически не различался. В то же время в других крупных исследованиях подобных эффектов продемонстрировано не было^А. К факторам, способствующим повышению индивидуального пятилетнего риска развития РМЖ, относят следующие.
- Паллиативное лечение диссеминированного РМЖ в пост- и пременопаузе (в последнем случае эффективная альтернатива — овариэктомия или лучевая кастрация). Вероятность ответа опухоли более вероятна при экспрессии ею рецепторов к эстрогенам и (или) прогестерону. Внутрь по 20–40 мг/сут. Дозу более 20 мг/сут необходимо разделить на 2 приема (утром и вечером) и принимать до появления признаков прогрессирования процесса.
- При диссеминированном эстроген-рецептор-позитивном РМЖ средством первой линии лечения считают эндокринную терапию (за исключением случаев быстрого прогрессирования заболевания).
- Рак эндометрия (в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами).
 - Внутрь по 20–30 мг/сут; дозу более 20 мг/сут необходимо разделить на 2 приема (утром и вечером) и принимать до возникновения признаков прогрессирования процесса.

- При раке эндометрия I–II стадий адъювантное назначение тамоксифена в течение 2 лет обеспечивает небольшое улучшение выживаемости.
- При распространенном раке эндометрия добавление тамоксифена к мегестролу не улучшает результаты лечения.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью.
- Гиперчувствительность.
- При применении у больных с протоковым РМЖ *in situ*: инсульт, тромбозмембранные состояния и злокачественные новообразования матки в анамнезе.

Клинически значимые взаимодействия

Поскольку тамоксифен и его метаболиты ингибируют оксидазную активность цитохрома Р450, существует потенциальная возможность взаимодействия с лекарственными средствами, требующими для активации наличия оксидазной функции.

- Аллопуринол — усиление гепатотоксичности.
- Аминоглутетимид® — снижение концентрации тамоксифена и N-десметилтамоксифена в плазме крови.
- Атракурия безилат — удлинение времени нервно-мышечной блокады у пациентов, получающих тамоксифен.
- Бромокриптин — возможно повышение концентрации тамоксифена и N-десметилтамоксифена в плазме крови.
- Варфарин, лиотиронин, левотироксин натрия — выраженное, потенциально угрожающее жизни удлинение протромбинового времени с развитием гематурии и гематом; возможно развитие печеночной пурпуры и фатальных внутрипеченочных кровоизлияний.
- Кумариновые антикоагулянты — выраженное усиление антикоагулянтного эффекта; назначение тамоксифена с целью профилактики инвазивного рака при протоковом раке *in situ* женщинам, принимающим кумариновые антикоагулянты, противопоказано.
- Лекарственные средства, снижающие выведение Ca^{2+} (например, тиазидные диуретики) — возможно повышение риска развития гиперкальциемии.
- Лекарственные средства, снижающие кислотность желудочного сока (антацидные препараты, блокаторы H_2 -рецепторов и др.) — возможно преждевременное растворение и потеря защитного эффекта кишечнорастворимой таблетки. Интервал между приемами тамоксифена и этих препаратов должен составлять 1–2 ч.
- Летрозол — возможно снижение его концентрации в плазме крови.
- Медроксипрогестерон — возможно снижение концентрации N-десметилтамоксифена в плазме.

- Тегафур — повышение вероятности развития лекарственного гепатита и цирроза печени при одновременном применении.
- Фенобарбитал, рифампицин — возможно снижение концентрации тамоксифена в плазме.
- Цитостатические средства — возможно повышение риска развития тромбозэмболических осложнений.
- Эстрогены — возможно ослабление терапевтического эффекта тамоксифена.
- Другие гормональные лекарственные препараты (особенно эстрогенсодержащие контрацептивы) — ослабление действия обоих лекарственных средств при одновременном применении.

Беременность

Рекомендации FDA категории D. Качественные контролируемые клинические исследования не проводили, но есть сообщения о спонтанных выкидышах, гибели плода, дефектах развития и вагинальных кровотечениях. Ввиду проэстрогенного эффекта тамоксифена необходимо принимать во внимание возможность диэтилстильбэстролаподобного синдрома у женщин, матери которых получали препарат во время беременности.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Подавляет лактацию. Ввиду потенциального риска нежелательного воздействия на ребенка (побочные эффекты, канцерогенез) во время лечения тамоксифеном кормление грудью рекомендовано прекратить.

Побочные эффекты

- Гематологические: анемия, лейкопения, нейтропения или инфекции, тромбоцитопения.
- Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, анорексия, запоры.
- Со стороны дыхательной системы: интерстициальный пневмонит, кашель.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы: венозные тромбозы, инсульт, ТЭЛА, флебиты поверхностных вен. Частота тромбоза глубоких вен — 25 случаев на 10 тыс. пациенток и более. Относительный риск развития идиопатической венозной тромбозэмболии при текущем приеме — 7,1 (95% ДИ=1,5–33); повышение риска венозных тромбозов после отмены препарата не отмечено. Вероятность ТЭЛА — более 0,46 случая на 1 тыс. женщин в год (17% из них из них — фатальны). Вероятность развития тяжелых тромбозэмболий (ТЭЛА, тромбоза глубоких вен, вен сетчатки) приблизительно в 2 раза выше таковой в контрольной группе.
- Дерматологические: эритема, буллезный пемфигоид или синдром Стивена–Джонсона, кожные высыпания, сухость кожи, зуд в перианальной области, истончение или выпадение волос, алопеция,

пурпурный лейкоцитокластический васкулит, рецидивы постлучевой эритемы (у пациенток, ранее получавших лучевую терапию), репигментация волос (при приеме тамоксифена в течение 2,5 года).

- Гиперчувствительность: аллергические реакции, анафилаксия.
- Со стороны ЦНС: спутанность сознания, дезориентация во времени и пространстве, слабость, сонливость, головная боль, депрессия.
- Со стороны печени: гепатотоксичность (повышение активности ферментов, жировая дистрофия печени, холестаза, лекарственный гепатит); возможен летальный исход.
- Со стороны органа зрения: ретинопатия, кератопатия, неврит зрительного нерва. У женщин, принимавших тамоксифен в течение пяти лет, констатировано небольшое повышение риска развития катаракты (3,1 на 1000 женщин в год) и усугубления имеющейся катаракты до состояния, требующего оперативного лечения (1,7 на 1000 женщин в год). Изменения обычно развиваются после нескольких месяцев лечения и могут быть обратимыми после прекращения лечения или необратимыми. Возможно их возникновение при приеме любых доз (от 10 мг/сут). Желательно периодическое исследование функции органа зрения и отмена препарата при обнаружении субклинических изменений зрительного нерва.
- Прочие: преходящее местное обострение болезни, инфекции, сепсис, ангионевротический отек, панкреатит, задержка жидкости, приливы, повышение (более 10% случаев) или снижение (более 5% случаев) массы тела, слабость, повышение концентрации кальция, холестерина, триглицеридов и тироксина в крови.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Веро-Тамоксифен, таблетки 10 мг №10; 10 мг №30; 10 мг №50; 10 мг №100; 20 мг №10; 20 мг №30; 20 мг №50; 20 мг №100; Верофарм ОАО (г. Москва) — РФ;
- тамоксифен, таблетки 10 мг №100; 10 мг №1000; 10 мг №1500; 10 мг №2000; 10 мг №2500; 10 мг №3000; 10 мг №3500; 10 мг №4000; 10 мг №4500; 10 мг №5000; 20 мг №30; 20 мг №100; 20 мг №1000; 20 мг №1500; 20 мг №2000; 20 мг №2500; 20 мг №3000; 20 мг №3500; 20 мг №4000; 20 мг №4500; 20 мг №5000; 10 мг №1; *Orion Corporation* — Финляндия;
- тамоксифен, таблетки 10 мг №10; 10 мг №20; 10 мг №30; 10 мг №40; 10 мг №50; 10 мг №60; 20 мг №1; 20 мг №10; 20 мг №20; 20 мг №30; 20 мг №40; 20 мг №50; 20 мг №60; *Searle* — Германия;

7.4. АГОНИСТЫ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Бромокриптин (*Bromocriptine*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Ингибитор пролактина; агонист рецепторов дофамина.

Терапевтический класс АТХ

Гинекологическое средство, другое. Антипаркинсоническое средство.

Механизм действия

Стимуляция с D_2 -рецепторов дофамина базальных ядер головного мозга.

Фармакологические эффекты

- Антигиперпролактинемический^А, подавление лактации^А: угнетение высвобождения пролактина из передней доли гипофиза, уменьшение его концентрации в крови. Начало действия — через 2 ч, длительность действия — 24 ч (после приема первой дозы).
- Противопаркинсонический^А: стимуляция постсинаптических D_2 -рецепторов дофамина в неостриатуме; начало действия — через 30–90 мин.
- Антигиперсоматотропинемический (только при патологическом повышении концентрации гормона роста): подавление секреции и уменьшение концентрации гормона роста в крови; начало действия — через 1–2 ч, длительность — 4–8 ч.
- Эффективен при лечении злокачественного нейролептического синдрома, развивающегося в результате истощения или блокады рецепторов дофамина в черной субстанции, гипоталамусе, мезолимбической системе.

Фармакокинетика

Всасывание — 28% (при приеме внутрь). F — 6–28%. T_{Cmax} — 1–3 ч. Связь с белками плазмы — 90–96% (альбумины). Биотрансформация происходит в печени (CYP3A3/4), эффект первого прохождения в печени. $T_{1/2}$ двуфазный: 4–4,5 ч (альфа-фаза) и 15 ч (окончательная). Элиминация метаболитов осуществляется желчью (95%) и почками (2,5–5,5%).

Показания к применению и дозирование

- Пролактинзависимые дисменорея, аменорея, женское бесплодие.
— По 1,25–2,5 мг 2 раза в сутки; курс лечения — 3–6 мес. Нет достаточных доказательств эффективности при других формах бесплодия.
- Нейролептическая аменорея.
— По 7,5 мг/сут в течение 6 нед (применять с осторожностью при нарушениях психической сферы)^В.
- Симптоматическая гиперпролактинемия^В (прием контрацептивов, гипотензивных и психотропных средств).
— По 1,25–2,5 мг 2–3 раза в сутки в течение нескольких месяцев.

- Послеродовый (пуэрперальный) мастит.
— По 2,5 мг 3 раза в сутки. При исчезновении симптомов после трехдневного лечения его прекращают, при неэффективности — продолжают в течение 11 дней (по 2,5 мг 2 раза в сутки)^В.
- Непуэрперальный мастит.
— По 2,5 мг 3 раза в сутки в течение 3 дней; затем — 11 дней по 2,5 мг 2 раза в сутки. Для предотвращения рецидивов — по 2,5 мг/сут в течение 6 мес.
- Фиброзно-кистозная мастопатия.
— По 2,5 мг 2–3 раза в сутки в течение 3 мес.
- Циклическая и нециклическая мастопатия.
— По 2,5 мг два раза в сутки в течение периода овуляции^В.
- Предменструальный синдром^В.
— По 1,25^В–2,5 мг два раза в сутки с 10–14-го дней менструального цикла до начала менструации; эффективен при соматических симптомах, менее эффективен — при психических^В; превосходит норэтистерон^В.
- Акромегалия^В, аденома гипофиза.
— Два раза в сутки по 5–10 мг; при необходимости суточную дозу увеличивают до 60 мг.
- Пролактинома^С.
— По 5–15 мг/сут, при необходимости суточную дозу увеличивают до 60 мг.
- Необходимость подавления лактации (после родов, аборт, при доброкачественном заболевании молочных желез).
— По 2,5 мг два раза в сутки в течение 2 нед–6 мес^В.

Противопоказания

- Гестоз, АГ в послеродовом периоде, гиперчувствительность, эссенциальный и семейный тремор, хорея Геттингтона, заболевания сердечно-сосудистой системы, аритмии, эндогенные психозы, АГ, артериальная гипотензия, печеночная недостаточность, язвенные поражения ЖКТ.
- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью (препарат проникает в молоко), паркинсонизм с признаками деменции, одновременное назначение гипотензивных средств.

Побочные эффекты

- Возникают при применении в высоких дозах.
- 1–10%: судороги, галлюцинации, дискинетические расстройства.
- Менее 1%: инфаркт миокарда, инсульт.
- При длительном применении — синдром Рейно.
- При назначении высоких доз: спутанность сознания, выделение спинномозговой жидкости из носовых ходов, обморочные состоя-

ния, пептическая язва, желудочно-кишечное кровотечение (черный кал, кровь в рвотных массах), ретроперитонеальный фиброз (боль в животе, снижение аппетита, боль в спине, тошнота, рвота, слабость, учащенное мочеиспускание).

- Интерстициальная болезнь легких, плевропульмональный фиброз с одышкой, болью в груди, кашлем и легочным фиброзом при назначении около 62 мг/сут при болезни Паркинсона. Симптомы могут разрешиться после отмены, но функциональные дыхательные изменения и умеренная одышка может продолжаться до 6 мес.
- Тошнота, рвота, головокружение; редко — ортостатическая гипотензия. Запоры, сонливость, головная боль, психомоторное возбуждение, психозы, снижение остроты зрения, сухость во рту (кариес, болезни пародонта, оральная кандидоз, дискомфорт), заложенность носа, аллергические реакции, кожная сыпь, судороги в икроножных мышцах.

Передозировка

- Головная боль, галлюцинации, снижение АД.
- Лечение: парентеральное введение метоклопрамида.

Клинически значимые взаимодействия

- Алкоголь — дисульфирамподобные реакции: боль в груди, гиперемия кожного покрова, тахикардия, тошнота, рвота, рефлекторный кашель, пульсирующая головная боль, нечеткое зрение, слабость, судороги.
- Бутерофеноны снижают эффективность бромокриптина.
- Галоперидол, рисперидон и другие антипсихотики препятствуют эффекту бромокриптина.
- Гипотензивные препараты — усиление гипотензии.
- Ингибиторы моноаминоксидазы, фуразолидон, прокарбазин, селегилин, алкалоиды спорыньи, локсапин®, метилдопа, метоклопрамид, молиндон®, резерпин — риск развития побочных эффектов.
- Кларитромицин, эритромицин, олеандомицин — увеличение концентрации бромокриптина.
- Леводопа — усиление эффекта (следует уменьшить дозу леводопы).
- Оральные контрацептивы — ослабление их эффекта.
- Ритонавир — увеличение концентрации бромокриптина в 3 раза (следует уменьшить дозу бромокриптина на 50%).
- Фенилпропаноламин и другие симпатомиметики — риск возникновения АГ и инсульта.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Не рекомендовано применение во время беременности. Исследования на людях не показали увеличения частоты развития врожденных дефектов плода.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не рекомендовано (снижает лактацию).

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Абергин, таблетки 4 мг №10; 4 мг №30; 2,5 мг №30; РФ;
- бромэргон, таблетки 2,5 мг №30; *Novartis* — Словения.

Хинаголид (*Quinagolide*)**Фармакологический/химический класс АТХ**

Другие гинекологические средства (ингибиторы пролактина).

Терапевтический класс АТХ

Другие гинекологические средства.

Механизм действия

Селективный агонист дофаминовых D₂-рецепторов.

Фармакологические эффекты

- Подавление секреции пролактина. При систематическом приеме возможно обратное развитие или задержка роста пролактинсекретирующих макроаденом гипофиза.
- Уменьшение повышенной секреции гормона роста.

Фармакокинетика

Биодоступность высокая. VD — 1,43 л/кг. Связь с белками плазмы — 90%. Биотрансформация до активных метаболитов происходит в печени. Характерен выраженный эффект первого прохождения через печень. T_{1/2} — 11–17 ч. Экскреция почками и с фекалиями в равной степени (95% — в виде метаболитов).

Показания к применению и дозирование

- Гиперпролактинемия^B (в том числе идиопатическая или при микро- или макроаденоме гипофиза с галактореей, олигоменореей, аменореей, бесплодием, снижением либидо).
 - Внутрь по 25 мкг 1 раз в сутки (перед сном) с небольшим количеством пищи в течение трех дней. Повышение дозы — через каждые 3 дня на 25 мкг. С 7-го дня суточная доза — 75 мкг. Средняя суточная доза — 75–150 мкг, при необходимости — до 300 мкг (повышают на 75–150 мкг с интервалами не менее 4 нед).

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, гиперчувствительность, печеночная и (или) почечная недостаточность.
- *С осторожностью!* Психические заболевания.

Побочные эффекты

- Головная боль, головокружение, бессонница, сонливость, слабость, повышенная утомляемость, острый психоз (в том числе галлюцина-

ции), проходящий после отмены препарата, дискинетические расстройства.

- Тошнота, рвота, уменьшение аппетита, боль в животе, запоры или диарея.
- Снижение АД, ортостатический коллапс.
- Гиперемия кожи лица, заложенность носа.

Передозировка

- Тошнота, рвота, головная боль, головокружение, сонливость, снижение АД, коллапс, галлюцинации.
- Лечение симптоматическое: при рвоте и галлюцинациях — метоклопрамид.

Клинически значимые взаимодействия

- Алкоголь — дисульфирамподобные реакции: боль в грудной клетке, судороги, покраснение лица, потоотделение, тошнота, рвота, сердцебиение, слабость.
- Кларитромицин, эритромицин, олеандомицин — увеличение концентрации хинаголида.
- Галоперидол, рисперидон и другие нейролептики — уменьшение эффективности хинаголида.
- Гипотензивные препараты — усиление гипотензии.
- Леводопа — усиление эффекта (следует уменьшить дозу леводопы).
- Ритонавир — увеличение концентрации бромокриптина в три раза; следует уменьшить дозу последнего на 50%.
- Фенилпропаноламин и другие симпатомиметики — риск возникновения АГ и инсульта.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Не применять!

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Список основных лекарственных средств ВОЗ

Не представлен.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Норпролак, таблетки 0,15 мг №30; 75 мкг №30; №6; *Novartis* — Великобритания.

Каберголин (*Cabergoline*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Дофаминергические агенты, агонисты дофаминовых рецепторов.

Терапевтический класс АТХ

Антипаркинсонические средства.

Механизм действия

Длительно действующий агонист дофаминовых рецепторов; угнетает синтез и высвобождение пролактина из передней доли гипофиза без влияния (в терапевтических дозах) на высвобождение других тропных гормонов гипофиза.

Фармакологические эффекты

Ангигиперпролактинемический.

Фармакокинетика

Абсорбция высокая. Эффект первого прохождения. Концентрации в гипофизе в сто раз выше плазменных. Связь с белками плазмы — 40–42%. Биотрансформация происходит в печени, метаболиты неактивны. $T_{1/2}$ — 63–69 ч. T_{Cmax} — 3 ч. Максимальный эффект отмечают через 48 ч. Продолжительность действия — 14 дней. Элиминация в течение 20 дней (у здоровых лиц) почками — 22%, в неизменном виде — 4% и с фекалиями — 60%.

Показания к применению и дозирование

- Подавление лактации (для предотвращения или подавления — по 1 мг внутрь однократно в течение 24 ч после родов)^В; гиперпролактинемия (по 0,5 мг два раза в неделю в течение 12 нед)^В; аменорея (по 1,5 мг/нед в течение 24 нед)^В; олигоменорея, ановуляция, галакторея, бесплодие; пролактинсекретирующие аденомы гипофиза, микро- и макропролактиномы (по 0,25–3,5 мг/нед в течение 1–3 лет)^В; идиопатическая гиперпролактинемия; синдром пустого турецкого седла.
- Препарат принимают внутрь. Недельную дозу можно увеличивать со скоростью не более 0,5 мг/мес. Максимальная недельная доза — 2 мг.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, послеродовой психоз (в анамнезе), послеродовая АГ, преэклампсия.
- Гиперчувствительность (в том числе к другим производным спорыньи).
- Детский возраст до 16 лет (безопасность и эффективность применения не установлена).
- *С осторожностью!* Заболевания сердечно-сосудистой системы (в том числе АГ, ИБС), синдром Рейно, хроническая почечная недостаточность, печеночная недостаточность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечное кровотечение, тяжелые психические заболевания (в том числе в анамнезе).

Побочные эффекты

- Астения (6%), запоры (7%), головокружение (17%), дискомфорт после приема пищи (4%), головная боль (26%), тошнота (29%).
- Редко (4%): боли в животе (1%), анорексия, периферические и периорбитальные отеки, ортостатическая гипотензия и обмороки (менее 3%),

диарея, сухость во рту, вздутие живота, общее недомогание (ринит, слабость, бессонница, депрессия, мышечные боли, парестезии, кожный зуд, сонливость, зубная боль, рвота, фурункулез, усиление либидо).

Передозировка

- Сонливость, галлюцинации, нарушения носового дыхания и сознания, обмороки.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Нейролептики и дофаминовые антагонисты (метоклопрамид) — снижение их эффективности и ухудшение состояния. Необходима коррекция дозы каждого лекарственного средства.

Беременность

Рекомендации FDA категории В. Проникает через плаценту. Хорошо контролируемые исследования у людей не проводили. Во время беременности применение не рекомендовано.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Вызывает угнетение лактации. Не применять!

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Достинекс, таблетки 0,5 мг №2; 0,5 мг №8; *Pfizer* — Италия.

7.5. ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

- При лечении женщин с предменструальным синдромом современные комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются эффективными и могут быть терапией первой линии (рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности А).
- В течение 4 мес от начала приема КОК относительный риск тромбозов повышается, однако абсолютный риск остается очень низким.
- Этот риск снижается с увеличением периода использования КОК, но остается выше, чем у женщин, не использующих КОК. После отмены КОК риск тромбозов значительно снижается через 3 мес (рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности В).
- Рутинный скрининг на тромбофилии перед назначением КОК не рекомендуется (рекомендации Британского королевского общества акушеров-гинекологов, уровень доказательности С).

Гестоден + этинилэстрадиол (*Gestoden + Ethinylestradiol*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Гормональные контрацептивы для системного применения/прогестагены и эстрогены, фиксированные комбинации.

- Гормональные контрацептивы для системного применения/прогестагены и эстрогены, фазные препараты.

Терапевтический класс АТХ

Половые гормоны и модуляторы половой системы.

Состав

Гестоден — 75 мкг; этинилэстрадиол — 20–30 мкг.

Механизм действия

Вызывает снижение сывороточных концентраций ЛГ и ФСГ (резкое снижение частоты импульсной секреции гонадолиберина, снижение чувствительности гипофиза к нему, прямое угнетение гипофизарной секреции ФСГ эстрогенами), отсутствие подъема концентрации ЛГ в середине цикла, угнетение синтеза эндогенных эстрогенов и прогестерона: подавление овуляции; нарушение продвижения сперматозоидов по маточной трубе, образование железами шейки матки плотной вязкой слизи, затрудняющей прохождение сперматозоидов по женским половым путям, перестройку эндометрия, затрудняющую имплантацию плодного яйца.

Фармакологические эффекты

См. гестоден, этинилэстрадиол.

Фармакокинетика

См. гестоден, этинилэстрадиол.

Показания к применению и дозирование

- Контрацепция, функциональные нарушения менструального цикла.
- Внутрь по 1 драже с 1-го дня менструального цикла. Драже не разжевывать, запивать небольшим количеством воды. Принимать в одно и то же время (предпочтительно — после завтрака или ужина), ежедневно, в течение 21 дня с последующим семидневным перерывом, во время которого наступает менструальноподобное кровотечение. После перерыва, независимо от того, закончилось кровотечение или только начинается, продолжают прием препарата из следующей упаковки.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью.
- Гиперчувствительность, печеночная недостаточность, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дабина–Джонсона и Ротора), опухоли печени (гемангиома, рак печени), тромбоэмболия (в том числе в анамнезе) и повышенный риск ее развития, нарушения мозгового кровообращения (ишемический инсульт, геморрагический инсульт в анамнезе), ИБС, АГ, атеросклероз, порок сердца, миокардит, сахарный диабет, ретинопатия, ангиопатия, серповидноклеточная анемия, гормонозависимый РМЖ и эндометрия, нарушения жирового обмена, идиопатическая желтуха или кожный зуд во время предшествующей беременности, отосклероз с ухудшением слуха во

время беременности, воспалительные заболевания женских половых органов (сальпингоофорит, эндометрит), гиперфолликулярная стадия климакса, склонность к маточным кровотечениям, эпилепсия (учащение приступов), порфирия, возраст старше 35 лет.

- См. гестоден, этинилэстрадиол.
- *С осторожностью!* Заболевания печени и желчного пузыря, эпилепсия, депрессия, язвенный колит, миома матки, мастопатия, туберкулез, заболевания почек, подростковый возраст (без регулярных овуляторных циклов).

Побочные эффекты

См. гестоден, этинилэстрадиол.

Передозировка

- Тошнота, рвота.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Амоксициллин, ампициллин, бензилпенициллин, доксициклин, тетрациклин — снижение эффективности оральных контрацептивов.
- Антикоагулянты, производные кумарина и индандиона — возможно разнонаправленное изменение их активности.
- Аскорбиновая кислота, парацетамол — повышение концентрации эстрогенов (возможно, связано с угнетением конъюгации).
- Аторвастатин — увеличение концентрации эстрогенов.
- Гепатотоксичные средства — увеличение токсичности вследствие активации печеночного кровотока эстрогенами.
- Сахароснижающие средства (инсулин, препараты, принимаемые внутрь) — увеличение толерантности к глюкозе, особенно у пациентов с сахарным диабетом.
- Бензодиазепины, кофеин — угнетение их метаболизма.
- ГК — снижение их метаболизма, усиление синтеза транскортина.
- Клофибрат® — снижение его эффективности.
- Курение — возможное снижение концентрации эстрогенов (индукция микросомальных ферментов печени), увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.
- Ритонавир — снижение концентрации эстрогенов.
- Средства, индуцирующие микросомальные ферменты печени (особенно барбитураты, карбамазепин, гризеофульвин, фенитоин, примидон, рифабутин, рифампицин) — снижение активности оральных контрацептивов.
- Тамоксифен — снижение его антиэстрогенной активности.
- Трициклические антидепрессанты, нейролептики — увеличение риска возникновения двигательных нарушений, хорея (редко), усиление риска повышения концентрации антидепрессантов.
- Циклоспорин — увеличение его плазменной концентрации.

Беременность

Рекомендации FDA категории X. Нарушения не зарегистрированы. При отсутствии двух следующих подряд менструальных циклов необходимо отменить прием и исключить беременность, при нарушении схемы приема — исключить беременность после первого отсутствующего цикла. С целью попытки забеременеть после отмены препарата следует сделать перерыв на 1–2 мес или дождаться регулярных менструаций.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. В зависимости от типа и дозы может повышать, снижать или не оказывать влияния на качество и количество молока. Не рекомендовано применение высоких доз в период кормления грудью.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Линдинет 20, таблетки покрытые оболочкой №21; №63; Геден Рихтер ОАО — Венгрия;
- линдинет 30, таблетки покрытые оболочкой №21; №63; Геден Рихтер ОАО — Венгрия;
- логест, драже 20 мкг+75 мкг — №21; 20 мкг+75 мкг — №63; Дельфарм Лилль С.а.С. — Франция;
- фемоден, драже №21; Шеринг ГмБХ и Ко.Продукционс КГ — Германия.

Дезогестрел + этинилэстрадиол (*Desogestrel + Ethinylestradiol*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Гормональные контрацептивы для системного применения/прогестагены и эстрогены, фиксированные комбинации.
- Гормональные контрацептивы для системного применения/прогестагены и эстрогены, фазные препараты.
- Комбинация прогестагенов и эстрогенов/прогестагены и эстрогены, фазные препараты.

Терапевтический класс АТХ

Половые гормоны и модуляторы половой системы.

Состав

Дезогестрел — 50–150 мкг; этинилэстрадиол — 20–35 мг.

Механизм действия

Вызывает снижение сывороточных концентраций ЛГ и ФСГ (резкое снижение частоты импульсной секреции гонадолиберина, снижение чувствительности гипофиза к нему, прямое угнетение гипофизарной секреции ФСГ эстрогенами), отсутствие подъема концентрации ЛГ в середине цикла, угнетение синтеза эндогенных эстрогенов и прогестерона: подавление овуляции; нарушение продвижения сперматозоидов по маточной трубе, образование железами шейки матки плотной вязкой слизи, затруд-

няющей прохождению сперматозоидов по женским половым путям, перестройку эндометрия, затрудняющую имплантацию плодного яйца.

Фармакологические эффекты

См. дезогестрел, этинилэстрадиол.

Фармакокинетика

См. этинилэстрадиол, дезогестрел. Абсорбция из кишечника в виде активного метаболита — этоногестрела. F — 84%. VD — 143±61 л/кг. Связь с белками плазмы — 97,5%. Биотрансформация в кишечнике и печени до активного метаболита — этоногестрела (гидроксилирование). Характерен выраженный эффект первого прохождения через печень. T_{1/2} — 8–13 ч. Элиминация почками — 45%, из них 14–28% — в неизмененном виде, остальное — в виде конъюгатов; с фекалиями — до 30%.

Показания к применению и дозирование

- Контрацепция.
- Внутрь, запивая жидкостью, по одной таблетке в день (не позднее чем с 5-го дня цикла) ежедневно, в одно и то же время, без перерыва, в течение 21 дня, затем — перерыв на 7 дней. В первые 14 дней следует использовать дополнительные меры контрацепции.
- Если с начала менструации прошло более 5 дней, то прием таблеток начинают со следующего цикла, после родов — в 1-й день первой самостоятельной менструации, после выкидыша или искусственного аборта — сразу же.

Противопоказания

- Беременность (в том числе предполагаемая), кормление грудью, гиперчувствительность, венозный или артериальный тромбоз или тромбоэмболия (в том числе тромбоз глубоких вен голени, ТЭЛА, инфаркт миокарда, инсульт), предвестники тромбоза (в том числе транзиторная ишемическая атака, стенокардия), мигрень, сопровождающаяся очаговыми неврологическими симптомами в анамнезе, сахарный диабет с поражением сосудов, тяжелые или множественные факторы риска венозного или артериального тромбоза (в том числе тяжелая АГ с АД=160/100 мм рт.ст. и более), панкреатит (в том числе в анамнезе), сопровождающийся выраженной гипертриглицеридемией, тяжелое заболевание печени (до нормализации функциональных показателей печени), опухоли печени (в том числе в анамнезе), гормонозависимые злокачественные новообразования половых органов и молочных желез (в том числе предполагаемые), вагинальное кровотечение неясной этиологии, курение (более 15 сигарет в день женщинами старше 35 лет).
- См. дезогестрел, этинилэстрадиол.
- *С осторожностью!* Заболевания печени и желчного пузыря, эпилепсия, депрессия, язвенный колит, миома матки, мастопатия, туберку-

лез, заболевания почек, подростковый возраст (без регулярных овуляторных циклов).

Побочные эффекты

См. дезогестрел, этинилэстрадиол.

Передозировка

- Тошнота, рвота.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Аскорбиновая кислота, парацетамол — повышение концентрации эстрогенов (возможно, связано с угнетением конъюгации).
- Амоксициллин, ампициллин, бензилпенициллин, доксициклин, тетрациклин — снижение эффективности оральных контрацептивов.
- Антикоагулянты, производные кумарина и индандиона — возможно разнонаправленное изменение их активности.
- Аторвастатин — увеличение концентрации эстрогенов.
- Сахароснижающие средства (инсулин, препараты, принимаемые внутрь) — увеличение толерантности к глюкозе, особенно у пациентов с сахарным диабетом.
- Бензодиазепины, кофеин — угнетение их метаболизма.
- Гепатотоксичные средства — увеличение токсичности вследствие активации печеночного кровотока эстрогенами.
- ГК — снижение их метаболизма, усиление синтеза транскортина.
- Клофибрат® — снижение его эффективности.
- Курение — возможное снижение концентрации эстрогенов (индукция микросомальных ферментов печени), увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.
- Ритонавир — снижение концентрации эстрогенов.
- Средства, индуцирующие микросомальные ферменты печени (особенно барбитураты, карбамазепин, гризеофульвин, фенитоин, примидон, рифабутин, рифампицин) — снижение активности оральных контрацептивов.
- Тамоксифен — снижение его антиэстрогенной активности.
- Трициклические антидепрессанты, нейролептики — увеличение риска возникновения двигательных нарушений, хорея (редко), усиление риска повышения концентрации антидепрессантов.
- Циклоспорин — увеличение его плазменной концентрации.

Беременность

Рекомендации FDA категории X. Нарушения не зарегистрированы.

При отсутствии двух следующих подряд менструальных циклов необходимо отменить прием и исключить беременность, при нарушении схемы приема — исключить беременность после первого отсутствующего цикла. С целью попытки забеременеть после отмены препарата следует сделать перерыв на 1–2 мес или дождаться регулярных менструаций.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. В зависимости от типа и дозы может повышать, снижать или не оказывать влияние на качество и количество молока. Не рекомендовано применение высоких доз в период кормления грудью.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Марвелон, таблетки №21; №63; №126; Н.В.Органон — Нидерланды;
- мерсилон, таблетки №21; №63; №126; Н.В.Органон — Нидерланды;
- новинет, таблетки покрытые пленочной оболочкой №21; №63; Геден Рихтер ОАО — Венгрия;
- регулон, таблетки покрытые пленочной оболочкой №21; №63; Геден Рихтер ОАО — Венгрия;
- три-Мерси, таблетки, покрытые пленочной оболочкой №21; №63; №126; Н.В. Органон — Нидерланды.

Диеногест + этинилэстрадиол (*Dienogest + Ethinylestradiol*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Комбинация прогестагенов и эстрогенов/прогестагены и эстрогены, фиксированные комбинации.

Терапевтический класс АТХ

Половые гормоны и модуляторы половой системы.

Состав

Диеногест — 2000 мкг (2 мг); этинилэстрадиол — 30 мкг.

Механизм действия

Способствует снижению сывороточных концентраций ЛГ и ФСГ (резко снижает частоту импульсной секреции гонадолиберина, чувствительность к нему гипофиза, угнетает гипофизарную секрецию ФСГ), устраняет подъем содержания ЛГ в середине цикла, уменьшает синтез эндогенных эстрогенов и прогестерона; подавляет овуляцию; нарушает продвижение сперматозоидов по маточной трубе, способствует образованию железами шейки матки плотной вязкой слизи, осложняющей прохождение сперматозоидов по женским половым путям, и перестройке эндометрия, затрудняющей имплантацию плодного яйца.

Фармакологические эффекты

См. этинилэстрадиол, диеногест.

Фармакокинетика

См. этинилэстрадиол, диеногест.

Показания к применению и дозирование

- Контрацепция.
- По одной таблетке ежедневно (на ночь), начиная с 5-го дня менструального цикла, в течение 21 дня. При пропуске одного приема на следующий день следует принять две таблетки: одну — утром и одну — на ночь (интервал между приемами — не более 36 ч).

Противопоказания

- Гиперчувствительность, печеночная недостаточность, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дабина–Джонсона и Ротора), опухоли печени (гемангиома, рак печени).
- Злокачественные опухоли (прежде всего — рак молочных желез или эндометрия).
- Наличие или указание в анамнезе на тяжелые сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, тромбозы и предрасположенность к ним (ишемический или геморрагический инсульт, распространенный атеросклероз, миокардит, ХСН в стадии декомпенсации, пороки сердца, тяжелые формы АГ).
- Тяжелый сахарный диабет, сопровождающийся ретинопатией и микроангиопатией.
- Серповидноклеточная анемия, хроническая гемолитическая анемия, влагалищное кровотечение неизвестной этиологии, мигрень.
- Отосклероз; пузырьный занос, отосклероз с ухудшением слуха, идиопатическая желтуха или зуд во время предыдущей беременности.
- Врожденная гиперлипидемия, возраст пациента старше 40 лет.
- См. этинилэстрадиол, диеногест.
- *С осторожностью!* Заболевания печени и желчного пузыря, эпилепсия, депрессия, язвенный колит, миома матки, мастопатия, туберкулез, заболевания почек, подростковый возраст (без регулярных овуляторных циклов).

Побочные эффекты

См. этинилэстрадиол, диеногест.

Передозировка

- Тошнота, рвота.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

См. левоноргестрел + этинилэстрадиол.

Беременность

Рекомендации FDA категории X. Нарушения не зарегистрированы.

При отсутствии двух следующих друг за другом менструальных циклов следует отменить прием и исключить беременность. При нарушении схемы приема препарата необходимо исключить беременность после первого отсутствующего цикла. После отмены средства с целью попытки забеременеть следует сделать перерыв на 1–2 мес или дождаться регулярных менструаций.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. В зависимости от типа препарата и режима дозирования может повышать, снижать или не влиять на качество и количество молока. Не рекомендован в период кормления грудью.

Отличительные характеристики

Комбинированное эстроген-прогестагенное средство. Этинилэстрадиол — синтетический эстроген. Диеногест — синтетический прогестаген с антиандрогенной активностью.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Жанин, драже №21; №63; Шеринг ГмБХ и Ко.Продукционс КГ — Германия.

Дроспиренон + этинилэстрадиол (*Drospirenon + Ethinylestradiol*)

Показания к применению

- Контрацепция.

Состав

Дроспиренон — 3000 мкг (3 мг); этинилэстрадиол — 20 мкг или 30 мкг.

Механизм действия

Контрацептивный эффект основан на взаимодействии различных факторов, к наиболее важным из которых относятся подавление овуляции и изменение свойств цервикального секрета, в результате чего он становится малопроницаемым для сперматозоидов.

Дроспиренон (джес*), обладает антиминералокортикоидным действием. Предупреждает увеличение массы тела и появление отеков, связанных с вызываемой эстрогенами задержкой жидкости, что обеспечивает очень хорошую переносимость препарата. Дроспиренон (джес*) также обладает антиандрогенной активностью и способствует уменьшению симптомов акне (угрей), жирности кожи и волос. Это действие дроспиренона подобно действию естественного прогестерона, вырабатываемого организмом.

Дроспиренон не обладает андрогенной, эстрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активностью. Все это в сочетании с антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием обеспечивает дроспиренону биохимический и фармакологический профиль, сходный с естественным прогестероном.

В сочетании с этинилэстрадиолом дроспиренон демонстрирует благоприятный эффект на липидный профиль, характеризующийся повышением ЛПВП.

Фармакологические эффекты

- Контрацептивный.
- Антиминералокортикоидный.
- Антиандрогенный.

Фармакокинетика

При пероральном приеме дроспиренон быстро и почти полностью абсорбируется. После однократного приема внутрь C_{max} дроспиренона в сыворотке, равная 37 нг/мл, достигается через 1–2 ч. Биодоступность колеблется от 76 до 85%. В свободном виде находится только 3–5 % общей концентрации в сыворотке крови. После перорального приема дроспи-

ренон полностью метаболизируется. В неизменном виде дроспиренон не экскретируется. Метаболиты дроспиренона экскретируются с фекалиями и мочой в соотношении примерно 1,2–1,4. $T_{1/2}$ для экскреции метаболитов с мочой и фекалиями составляет примерно 40 ч.

Этинилэстрадиол после приема внутрь быстро и полностью абсорбируется. C_{\max} в сыворотке крови, равная примерно 54–100 пг/мл, достигается за 1–2 ч. Его биодоступность при приеме внутрь составляет в среднем около 45%. Этинилэстрадиол практически полностью (приблизительно 98%), хотя и неспецифично, связывается альбумином. В неизменном виде из организма не выводится. Метаболиты этинилэстрадиола выводятся с мочой и желчью в соотношении 4:6 с $T_{1/2}$ около 24 ч.

Показания к применению и дозирование

- Контрацепция.
- Контрацепция и лечение умеренной формы *acne vulgaris* (только для препарата джес*).
- Контрацепция и лечение тяжёлой формы предменструального синдрома (только для джес*).

Для джес: по одной таблетке ежедневно примерно в одно и то же время на протяжении 28 дней. Как правило, менструация начинается на 2–3-й день после приема последней активной таблетки. Не делать перерыва между упаковками, т.е. начинать прием таблеток из новой упаковки на следующий день после того, как завершилась текущая, даже если месячные еще не закончились.

Для препарата ярина*: по одной таблетке ежедневно, в течение 21 дня. Прием таблеток из следующей упаковки начинается после 7-дневного перерыва, во время которого обычно развивается менструальноподобное кровотечение (кровотечение отмены).

Противопоказания

- Беременность или подозрение на нее.
- Период кормления грудью.
- Тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда), цереброваскулярные нарушения.
- Ишемические, предшествующие тромбозу (в том числе транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе.
- Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе.
- Сахарный диабет с сосудистыми осложнениями.
- Множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза, в том числе осложненные поражения клапанного аппарата сердца; фибрилляция предсердий; заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий; неконтролируемая

артериальная гипертензия; серьезное хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией; курение в возрасте старше 35 лет.

- Панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе.
- Печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до тех пор, пока печеночные тесты не придут в норму).
- Опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе.
- Тяжелая почечная недостаточность, острая почечная недостаточность.
- Надпочечниковая недостаточность
- Выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания (в том числе половых органов или молочных желез) или подозрение на них.
- Вагинальное кровотечение неясного генеза.
- Повышенная чувствительность к любому из компонентов.
- *С осторожностью!* Факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий; сахарный диабет; системная красная волчанка; гемолитический уремический синдром; болезнь Крона и неспецифический язвенный колит; серповидноклеточная анемия; а также флебит поверхностных вен; заболевания печени; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха, холестаз, холелитиаз, атеросклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес беременных, хорея Сиденгама); послеродовой период.

Побочные эффекты

- Мажущие кровянистые выделения из половых путей

Передозировка

- Тошнота, рвота.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Некоторые лекарственные средства могут снижать эффективность препарата джес*. К ним относятся препараты, используемые для лечения эпилепсии (например, примидон, фенитоин, барбитураты, карбамазепин, окскарбазепин, топирамат, фелбамат), туберкулеза (например, рифампицин, рифабутин) и ВИЧ-инфекции (например, ритонавир, невирапин); антибиотики для лечения некоторых других инфекционных заболеваний (например, пенициллин, тетрациклины, гризеофульвин).

Беременность

Рекомендации FDA категории X.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Применение не рекомендовано.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Джес, таблетки покрытые пленочной оболочкой №28; №84; Шеринг ГмБХ и Ко.Продукционс КГ — Германия;

- Ярина, таблетки покрытые пленочной оболочкой №21; №63; Шеринг ГмБХ и Ко.Продукционс КГ — Германия.

Хлормадион + этинилэстрадиол (Chlormadinone + Ethinylestradiol)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Гормональные контрацептивы для системного применения/прогестагены и эстрогены, фазные препараты.
- Комбинация прогестагенов и эстрогенов/прогестагены и эстрогены, фазные препараты.

Терапевтический класс АТХ

Половые гормоны и модуляторы половой системы.

Состав

Этинилэстрадиол — 0,03 мг; хлормадинона ацетат — 2 мг.

Механизм действия

Способствует снижению сывороточных концентраций ЛГ и ФСГ (резкое снижает частоту импульсной секреции гонадолиберина, чувствительность к нему гипофиза, угнетает гипофизарную секрецию ФСГ), устраняет подъем содержания ЛГ в середине цикла, уменьшает синтез эндогенных эстрогенов и прогестерона: подавляет овуляцию; нарушает продвижение сперматозоидов по маточной трубе, способствует образованию железами шейки матки плотной вязкой слизи, осложняющей прохождение сперматозоидов по женским половым путям, и перестройке эндометрия, затрудняющей имплантацию плодного яйца.

Фармакологические эффекты

См. этинилэстрадиол, норэтистерон, ципротерон.

Фармакокинетика

См. этинилэстрадиол. $T_{1/2}$ хлормадинона — 34 ч.

Показания к применению и дозирование

- Контрацепция.
- Внутри по одной таблетке в сутки с 1-го по 21-й дни менструального цикла, затем — перерыв в течение семи дней (должно начаться менструальноподобное кровотечение). Прием таблеток из следующего блистера начинают независимо от того, прекратилось менструальноподобное кровотечение или нет.
- Таблетки выбирают соответственно маркировке по дням недели и проглатывают целиком.
- Если ранее пациентка не использовала гормональные контрацептивы (в течение предыдущего менструального цикла), то прием таблеток следует начинать в 1-й день нормального менструального цикла. Контрацептивное действие начинается с этого же дня приема.
- Если менструация продолжается более 1 дня, то первую таблетку можно принять с 1-го по 5-й дни менструации (в любой из дней),

независимо от того, прекратилось или нет кровотечение. В этом случае в течение первых семи дней необходимо использовать дополнительные негормональные методы контрацепции. Если с момента начала менструации прошло более пяти дней, то для начала приема препарата следует подождать следующего менструального цикла.

- При переходе с других гормональных контрацептивов, содержащих 21 активную таблетку, необходимо закончить прием всех таблеток из старой упаковки. Первую таблетку препарата хлормадион + этинилэстрадиол необходимо принять на следующий день. Не нужно делать перерыв в приеме таблеток и ждать наступления следующего менструального цикла.
- При переходе с других гормональных контрацептивов, содержащих 28 таблеток, первую таблетку препарата хлормадион + этинилэстрадиол следует принять на следующий день после приема последней активной таблетки, т.е. после приема 21 активной таблетки. Не нужно делать перерыв в приеме таблеток и ждать наступления следующего менструального цикла.
- Переход с мини-пили на хлормадион + этинилэстрадиол возможен в любой день (без перерыва), с имплантата — в день его удаления, с инъекционной формы — со дня, когда должна быть сделана следующая инъекция. Во всех случаях в течение первых семи дней необходимо использовать дополнительно барьерные методы контрацепции.
- После выполнения аборта в I триместре беременности прием препарата необходимо начать сразу после процедуры.
- После родов применение препарата женщинами, не кормящими грудью, можно начинать на 21–28-й день послеродового периода. В этом случае дополнительные меры контрацепции предпринимать не следует. Если применение препарата в послеродовом периоде начато спустя 28 дней после родов, то необходимо использовать дополнительные меры контрацепции в течение семи дней. Если у женщины был половой контакт, то до начала применения препарата необходимо исключить беременность или подождать следующего менструального цикла.
- При случайном пропуске очередной дозы следует иметь в виду, что препарат сохраняет свое контрацептивное действие в течение 12 ч с этого момента. Пропущенную таблетку нужно принять сразу же, как только о ней вспомнили, а последующие — в обычное время. Если прошло более 12 ч после пропуска очередной дозы, то возможно снижение контрацептивного действия препарата. Последующие таблетки нужно принимать в обычное время, но в течение последующих семи дней следует использовать дополнительные (барьерные) методы контрацепции. Если в течение этих семи дней таблетки не закончились, то прием препарата из следующей упаковки нужно на-

чать сразу же после завершения таблеток в предыдущей упаковке, т.е. не следует делать перерыв между приемом препарата из разных упаковок. Если менструальноподобное кровотечение после приема таблеток из второй упаковки отсутствовало, необходимо исключить беременность.

Применение у детей

Эффективность и безопасность не изучены.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, гиперчувствительность, венозный или артериальный тромбоз (включая факторы риска), сахарный диабет, сопровождающийся сосудистыми осложнениями, печеночная недостаточность, синдром Дабина–Джонсона, синдром Ротора, опухоли печени (в том числе в анамнезе), идиопатическая желтуха или зуд во время предшествующей беременности, отосклероз со снижением слуха во время предшествующей беременности, серповидно-клеточная анемия, порфирия, гормонозависимые злокачественные заболевания (в том числе половых органов, молочных желез), воспалительные заболевания женских половых органов, выраженное нарушение жирового обмена, тяжелая форма АГ, атеросклероз, мигрень, эпилепсия, вагинальное кровотечение неясной этиологии.
- См. этинилэстрадиол, норэтистерон.
- *С осторожностью!* Эпилепсия, рассеянный склероз, отосклероз, судорожный синдром, мигрень, ХСН, почечная недостаточность, малая хорей, сахарный диабет, заболевания печени, нарушение метаболизма жиров, аутоиммунные заболевания (включая СКВ), ожирение, АГ, эндометриоз, факторы риска развития венозного или артериального тромбоза, варикозная болезнь, флебит, нарушение свертывания крови, мастопатия, миома матки.

Побочные эффекты

См. этинилэстрадиол, левоноргестрел.

Передозировка

- Тошнота, рвота.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

См. этинилэстрадиол, левоноргестрел.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Нарушения не зарегистрированы. При отсутствии двух следующих друг за другом менструальных циклов следует отменить прием и исключить беременность. При нарушении схемы приема препарата необходимо исключить беременность после первого отсутствующего цикла. После отмены средства с целью попытки забеременеть следует сделать перерыв на 1–2 мес или дождаться регулярных менструаций.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. В зависимости от типа препарата и режима дозирования может повышать, снижать или не влиять на качество и количество молока. Не рекомендовано применение в период кормления грудью.

Пациентку необходимо информировать о следующем

См. левоноргестрел + этинилэстрадиол.

Резюме и дополнительные сведения

- Общие сведения для всех комбинированных оральных контрацептивов.
- См. левоноргестрел, этинилэстрадиол.

Отличительные характеристики

- Комбинированный эстроген-прогестагеновый препарат. Этинилэстрадиол — синтетический эстроген. Хлормадион — синтетический хлорированный прогестаген с выраженной антиандрогенной активностью.
- Не представлен в Фармакопее США.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Белара, таблетки покрытые пленочной оболочкой №21; №63; Грюненталь ГмБХ — Германия.

Ципротерон + этинилэстрадиол (*Cyproterone + Ethinylestradiol*)**Фармакологический/химический класс АТХ**

Антиандрогены/антиандрогены и эстрогены.

Терапевтический класс АТХ

Половые гормоны и модуляторы половой системы.

Состав

Этинилэстрадиол — 0,035 мг; ципротерона ацетат — 2 мг.

Механизм действия

См. этинилэстрадиол, ципротерон.

Фармакологические эффекты

См. этинилэстрадиол, ципротерон.

Фармакокинетика

См. этинилэстрадиол, ципротерон.

Показания к применению и дозирование

- Контрацепция.
- Внутрь по одному драже в день, начиная с 1-го дня цикла, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Препарат следует принимать в одно и то же выбранное время после завтрака или ужина. Продолжительность приема — 21 день, затем — перерыв в течение 7 дней.

- Вульгарные угри (*acne papulopustulosa*, *acne nodulocystika*), себорея, андрогенная алопеция, гирсутизм.
- Лечение длительное. После исчезновения симптомов заболевания дополнительно проводят 3–4 цикла. При возникновении рецидивов возможно проведение повторного курса лечения. При низкой эффективности лечения тяжелых форм акне, себореи (в течение 6 мес) или алопеции и гирсутизма (в течение 12 мес) возможно добавление к терапии ципротерона.

Противопоказания

- Беременность, гиперчувствительность, печеночная недостаточность, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дабина–Джонсона и Ротора), опухоли печени (гемангиома, рак печени), тромбоэмболия (в том числе в анамнезе) и повышенный риск ее развития, нарушения мозгового кровообращения (ишемический инсульт, геморрагический инсульт), ИБС (тяжелые формы), АГ, атеросклероз, порок сердца, миокардит, сахарный диабет, ретинопатия, ангиопатия, серповидноклеточная анемия, РМЖ и рак эндометрия, нарушения жирового обмена, идиопатическая желтуха или зуд во время беременности (в анамнезе), отосклероз (с ухудшением во время беременности), возраст старше 40 лет, гиперпролактинемия.
- См. этинилэстрадиол, ципротерон.
- *С осторожностью!* Заболевания печени и желчного пузыря, эпилепсия, депрессия, язвенный колит, миома матки, мастопатия, хорея, тетания, порфирия, рассеянный склероз, варикозное расширение вен, туберкулез, заболевания почек, подростковый возраст (без регулярных овуляторных циклов).

Побочные эффекты

См. этинилэстрадиол, ципротерон.

Передозировка

- Тошнота, рвота.
- Лечение симптоматическое.
- См. этинилэстрадиол, ципротерон.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. См. эстрадиол, ципротерон. Не применять!

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. См. эстрадиол, ципротерон. Не применять!

Резюме и дополнительные сведения

- Общие для всех комбинированных оральных контрацептивов.
- См. левоноргестрел + этинилэстрадиол.

Отличительные характеристики

- Комбинированный эстроген-антиандрогенный препарат. Этинилэстрадиол — синтетический эстроген. Ципротерон — антиандрогенное средство.
- Не представлен в Фармакопее США.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Диане-35, драже 35 мкг+2 мг — №21; Шеринг ГмбХ и Ко.Продукционс КГ — Германия;
- беллуне 35, таблетки, покрытые оболочкой 35 мкг+2 мг — №21; 35 мкг+2 мг — №63; Хаупт Фарма Мюнстер ГмбХ — Герм;
- хлое, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 35 мкг+2 мг — №28; 35 мкг+2 мг — №84; Лаборатории Магорс — Франция.

**Левоноргестрел + этинилэстрадиол
(Levonorgestrel + Ethinylestradiol)****Фармакологический/химический класс АТХ**

- Гормональные контрацептивы для системного применения/прогестагены и эстрогены, фиксированные комбинации.
- Гормональные контрацептивы для системного применения/прогестагены и эстрогены, фазные препараты.
- Комбинация прогестагенов и эстрогенов/прогестагены и эстрогены, фиксированные комбинации.
- Комбинация прогестагенов и эстрогенов/прогестагены и эстрогены, фазные препараты.

Терапевтический класс АТХ

Половые гормоны и модуляторы половой системы.

Состав

Этинилэстрадиол — 0,03–0,05 мг; левоноргестрел — 0,05–0,25 мг.

Механизм действия

Способствует снижению сывороточных концентраций ЛГ и ФСГ (резко снижает частоту импульсной секреции гонадолиберина, чувствительность к нему гипофиза, угнетает гипофизарную секрецию ФСГ), устраняет подъем содержания ЛГ в середине цикла, уменьшает синтез эндогенных эстрогенов и прогестерона: подавляет овуляцию; нарушает продвижение сперматозоидов по маточной трубе, способствует образованию железами шейки матки плотной вязкой слизи, осложняющей прохождение сперматозоидов по женским половым путям, и перестройке эндометрия, затрудняющей имплантацию плодного яйца.

Фармакологические эффекты

См. этинилэстрадиол, левоноргестрел.

Фармакокинетика

См. этинилэстрадиол, левоноргестрел.

Показания к применению и дозирование

- Контрацепция.
- Функциональные нарушения менструального цикла (в том числе дисменорея без органической причины, дисфункциональные маточные кровотечения, предменструальный синдром).
- Внутрь по одному драже один раз в день, начиная с 1-го или 5-го дней менструального цикла (в зависимости от вида применяемого препарата — моно-, двух- или трехфазный) в течение 21-го дня, с последующим семидневным перерывом. При наличии в календарной упаковке 28 драже — принимать в непрерывном режиме. Одна календарная упаковка содержит драже разного (2- и 3-фазные препараты) или одинакового цвета (монофазные). Их принимают, не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости. Предпочтителен прием после завтрака или ужина в одно и то же время (для обеспечения постоянной концентрации гормонов в плазме интервал между приемами должен составлять не более 36 ч, лучше — 22–26 ч). Если прием препарата начат со второй половины недели, то первый менструальный цикл может быть короче 4 нед. После завершения приема следует сделать семидневный перерыв, после которого начинается типичное менструальное кровотечение. Независимо от возникновения и длительности последнего следующий 21-дневный курс приема препарата начинают сразу после окончания семидневного перерыва (т.е. на восьмой день). Обычно первый менструальный цикл после прекращения приема лекарственного средства удлинен на 1 нед. При пропуске приема необходимо принять препарат в течение следующих 12 ч. При перерыве между приемами более 36 ч надежное контрацептивное действие не гарантировано. В этом случае необходимо использовать другие негормональные методы контрацепции (кроме календарного метода по Кнаус–Огино и измерения базальной температуры).

Противопоказания

- Гиперчувствительность, печеночная недостаточность, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дабина–Джонсона и Ротора), опухоли печени (гемангиома, рак печени).
- Злокачественные опухоли (прежде всего — рак молочных желез или эндометрия).
- Наличие или указание в анамнезе на тяжелые сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, тромбозы и тромбоэмболии и предрасположенность к ним (ишемический или геморрагический инсульт, распространенный атеросклероз, миокардит, ХСН в стадии декомпенсации, пороки сердца, тяжелые формы АГ).
- Тяжелый сахарный диабет, сопровождающийся ретинопатией и микроангиопатией.
- Серповидноклеточная анемия, хроническая гемолитическая анемия, влаглищное кровотечение неизвестной этиологии, мигрень.

- Отосклероз; пузырьный занос, отосклероз с ухудшением слуха, идиопатическая желтуха или зуд во время предыдущей беременности.
- Врожденная гиперлипидемия, возраст пациента старше 40 лет.
- См. этинилэстрадиол, левоноргестрел.
- *С осторожностью!* Заболевания печени и желчного пузыря, эпилепсия, депрессия, язвенный колит, миома матки, мастопатия, туберкулез, заболевания почек, подростковый возраст (без регулярных овуляторных циклов).

Побочные эффекты

См. этинилэстрадиол, левоноргестрел.

Передозировка

- Тошнота, рвота.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Амоксициллин, ампициллин, бензилпенициллин, доксициклин, тетрациклин — снижение эффективности оральных контрацептивов.
- Антикоагулянты, производные кумарина и индандиона — возможно разнонаправленное изменение активности антикоагулянтов.
- Аскорбиновая кислота, парацетамол — повышение концентрации эстрогенов, возможно, вследствие угнетения конъюгации.
- Аторвастатин — увеличение концентрации эстрогенов.
- Гепатотоксичные средства — увеличение токсичности вследствие активации печеночного кровотока эстрогенами.
- ГК — снижение их метаболизма, увеличение синтеза транскортина.
- Бензодиазепины, кофеин — угнетение метаболизма бензодиазепинов, кофеина.
- Клофибрат® — снижение эффективности клофибрата.
- Курение табака — возможное снижение концентрации эстрогенов (индукция микросомальных ферментов печени), увеличение риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.
- Ритонавир — снижение концентрации эстрогенов.
- Сахароснижающие средства, принимаемые внутрь, инсулин — снижение гипогликемического действия, увеличение толерантности к глюкозе, особенно у пациентов с сахарным диабетом.
- Средства, индуцирующие микросомальные ферменты печени (особенно барбитураты, карбамазепин, гризеофульвин, фенитоин, примидон, рифабутин, рифампицин), — снижение активности оральных контрацептивов.
- Тамоксифен — снижение его антиэстрогенной активности.
- Трициклические антидепрессанты, нейролептики — увеличение риска возникновения двигательных нарушений, иногда — хорея, усиление риска повышения концентрации антидепрессантов.
- Циклоспорин — увеличение его плазменной концентрации.

Беременность

Рекомендации FDA категории X. Нарушения не зарегистрированы. При отсутствии двух следующих друг за другом менструальных циклов следует отменить прием и исключить беременность. При нарушении схемы приема препарата необходимо исключить беременность после первого отсутствующего цикла. После отмены средства с целью попытки забеременеть следует сделать перерыв на 1–2 мес или дождаться регулярных менструаций.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. В зависимости от типа препарата и режима дозирования может повышать, снижать или не влиять на качество и количество молока. Не рекомендовано применение в период кормления грудью.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Микрогинон, драже №21; Шеринг АГ — Германия;
- минизистон 20 фем, драже №21; №63; Байер Шеринг Фарма АГ — Германия;
- ригевидон, таблетки, покрытые оболочкой №21; №63; Гедеон Рихтер ОАО — Венгрия;
- ригевидон 21+7, таблетки, покрытые оболочкой №21; №63; Гедеон Рихтер А.О. — Венгрия;
- тризистон, драже №21; №63; Шеринг ГмБХ и Ко.Продукционс КГ — Германия;
- триквилар, драже №21; Шеринг АГ — Германия;
- три-регол, таблетки покрытые оболочкой №21; №63; Гедеон Рихтер А.О. — Венгрия;
- три-регол 21+7, таблетки покрытые оболочкой №28; №84; Гедеон Рихтер А.О. — Венгрия.

Этинилэстрадиол + этоногестрел (*Ethinylestradiol + Etonogestrel*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Не определен. Комбинированное гормональное контрацептивное средство.

Терапевтический класс АТХ

Не определен.

Состав

Этинилэстрадиол — 2,7 мг; этоногестрел — 11,7 мг.

Механизм действия

Способствует снижению сывороточных концентраций ЛГ и ФСГ (резко снижает частоту импульсной секреции гонадолиберина, чувствительность к нему гипофиза, угнетает гипофизарную секрецию ФСГ), устраняет подъем содержания ЛГ в середине цикла, уменьшает синтез эндогенных

эстрогенов и прогестерона: подавляет овуляцию; нарушает продвижение сперматозоидов по маточной трубе, способствует образованию железами шейки матки плотной вязкой слизи, осложняющей прохождение сперматозоидов по женским половым путям, и перестройке эндометрия, затрудняющей имплантацию плодного яйца.

Фармакологические эффекты

См. этинилэстрадиол, норэтистерон.

Фармакокинетика

См. этинилэстрадиол. F этногестрела — 100% (при интравагинальном применении). Связь с белками плазмы — 98%. Биотрансформация происходит в печени (CYP3A4). $T_{1/2}$ — 29,3 ч. Cl — 0,81 мл/мин. Элиминация почками и с фекалиями.

Показания к применению и дозирование

- Контрацепция.
- Интравагинально. Для достижения контрацептивного эффекта кольцо нужно вводить во влагалище и оставлять на 3 нед. Затем его удаляют и делают перерыв на 1 нед. В течение первых семи дней применения препарата следует использовать дополнительный барьерный метод контрацепции.

Противопоказания

- Беременность (в том числе предполагаемая), кормление грудью, гиперчувствительность, тромбоз (в том числе тромбоз глубоких вен, ТЭЛА, инфаркт миокарда, инсульт), стенокардия, преходящие нарушения мозгового кровообращения, диабетическая ангиопатия, заболевания печени, панкреатит, мигрень, сопровождающаяся возникновением очаговых неврологических симптомов, гормонозависимые злокачественные опухоли, опухоли печени (в том числе в анамнезе), влагалищное кровотечение неясной этиологии.
- См. этинилэстрадиол, норэтистерон.
- *С осторожностью!* Сахарный диабет, ожирение, АГ, аритмия, клапанные пороки сердца, болезнь Крона, язвенный колит, серповидноклеточная анемия, СКВ, гемолитико-уремический синдром, эпилепсия, курение (в сочетании с возрастом более 35 лет), длительная иммобилизация, обширные хирургические вмешательства, фиброзно-кистозная мастопатия, фибромиома матки, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дабина–Джонсона и Ротора), состояния, затрудняющие использование вагинального кольца (выпадение шейки матки, грыжа мочевого пузыря, грыжа прямой кишки, тяжелые хронические запоры).

Побочные эффекты

См. этинилэстрадиол, норэтистерон.

Передозировка

- Тошнота, рвота.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

См. левоноргестрел + этинилэстрадиол.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Нарушения не зарегистрированы. При отсутствии двух следующих друг за другом менструальных циклов следует отменить прием и исключить беременность. При нарушении схемы приема препарата необходимо исключить беременность после первого отсутствующего цикла. После отмены средства с целью попытки забеременеть следует сделать перерыв на 1–2 мес или дождаться регулярных менструаций.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. В зависимости от типа и дозы может повышать, снижать или не оказывать эффекта на качество и количество молока. Не рекомендуется применение в период кормления.

Пациентку необходимо информировать о следующем

См. левоноргестрел + этинилэстрадиол.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Интравагинальное применение**

- НоваРинг, кольца вагинальные №1; №3; Н.В. Органон — Нидерланды;
- новаРинг, кольца вагинальные №1; №3; Органон Ирландия Лтд — Ирландия.

Линэстренол (*Lynestrenol*)**Фармакологический/химический класс АТХ**

Прогестагены; дериваты эстрена.

Терапевтический класс АТХ

Гормональные контрацептивы для системного использования; прогестагены.

Механизм действия

Образование комплекса со специфическими цитоплазматическими рецепторами, связывающегося с хроматином клеток-мишеней и изменяющего синтетические процессы в клетке.

Фармакологические эффекты

- Индукция секреторной фазы эндометрия.
- Подавление овуляции и формирования желтого тела; отсрочка времени наступления менструации (при длительном применении).
- Повышение вязкости цервикальной слизи.
- Слабый андрогенный эффект.

Фармакокинетика

Абсорбция высокая. Биотрансформация происходит в печени (активный метаболит — норэтистерон). Элиминация почками.

Показания к применению и дозирование

- Дисфункциональные маточные кровотечения.
- Аменорея (первичная, вторичная), олигоменорея.
- Эндометриоз.
 - Гестагены — препараты второго ряда — по 5 мг 2 раза в день (для закрепления эффекта первичного лечения).
- Рак эндометрия.
- Мастопатия.
- Предменструальный синдром.
- Отсрочка нормальной овуляции.
- Миома матки.
 - Лейпрорелин более эффективен, так как обладает более интенсивным антигонадотропным действием.

Противопоказания

- Беременность.
- Тяжелые нарушения функции печени, внутripеченочный холеста́з, врожденные нарушения обмена билирубина, маточные кровотечения неясной этиологии; зуд, отосклероз, сердечная недостаточность, АГ, депрессия, тромбофлебит.
- Инсулинзависимый сахарный диабет, внематочная беременность в анамнезе, порфирия.

Побочные эффекты

- Кровотечения прорыва, мажущие выделения из половых путей, гирсутизм, хлоазма, изменение либи́до, тошнота, диарея, головная боль, головокружения, нервозность, депрессия.
- Боль в груди, увеличение массы тела, снижение толерантности к глюкозе, изменение концентрации билирубина, протромбинового индекса, липопротеидного профиля, активности трансаминаз; генитальный кандидоз, акне, кожный зуд.

Передозировка

- Тошнота, рвота.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- β -Адреноблокаторы, циклоспорин — линестренол повышает их плазменную концентрацию.
- Барбитураты, рифампицин, слабительные средства — снижение эффективности контрацепции.
- Макролиды — увеличение риска токсичного поражения печени при одновременном применении с линестренолом.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена (прогестерон — рекомендации FDA категории D). Не применять. См. прогестерон (прогестины проникают через плаценту, могут вызывать нарушения развития плода:

гипоспадию у плода мужского пола, вирилизацию внешних половых органов — у плода женского пола).

Кормление грудью

Прогестины проникают в грудное молоко. Эффект воздействия на новорожденных неизвестен. См. прогестерон.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Оргаметрил, таблетки 5 мг — №30; Н.В.Органон — Нидерланды;
- эксклютон, таблетки 0,5 мг — №28; 0,5 мг — №84; Н.В.Органон — Нидерланды.

Дезогестрел (Desogestrel)

См. главу 7.1. Эстрогены, гестагены, глюкокортикоиды.

7.6. СРЕДСТВА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Использование гормональной терапии в менопаузе целесообразно ограничить лечением менопаузальных симптомов наименьшими дозами, по возможности в кратчайший период, продолжение использования должно периодически переоцениваться [Hormonal therapy and heart disease. ACOG Committee Opinion N 420. ACOG Compendium of Selected Publications. (November 2008).— 2009. — P. 188.].

Дидрогестерон + эстрадиол (Didrogesterone + Estradiol)

Фармакологический/химический класс АТХ

Комбинация прогестагенов и эстрогенов/прогестагены и эстрогены, фиксированные комбинации.

Состав

Дидрогестерон — 10 мг (5 мг); эстрадиол — 1 мг (2 мг).

Механизм действия

См. эстрадиол, дидрогестерон

Фармакологические эффекты

Эстрадиол восполняет дефицит эстрогенов в женском организме в пери- и постменопаузе и обеспечивает эффективное лечение психоэмоциональных и вегетативных климактерических симптомов: «приливы», повышенное потоотделение, нарушения сна, повышенная нервная возбудимость, головокружение, головная боль, инволюции кожи и слизистых оболочек, особенно слизистых оболочек мочеполовой системы (сухость и раздражение слизистой оболочки влагалища, болезненность при половом сношении). Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) препаратом фемостон* предупреждает потерю костной массы в постменопаузном перио-

де, вызванную дефицитом эстрогенов. Прием препарата фемостон* ведет к изменению липидного профиля в сторону снижения уровня общего холестерина и ЛПНП и повышения ЛПВП.

Дидрогестерон полностью обеспечивает наступление фазы секреции в эндометрии, снижая тем самым риск развития гиперплазии эндометрия и/или канцерогенеза, повышающийся на фоне эстрогенов. Дидрогестерон не обладает эстрогенной, андрогенной, анаболической или глюкокортикоидной активностью.

Фармакокинетика

После приема внутрь микронизированный эстрадиол легко всасывается. Метаболизируется в печени до эстрона и эстрона сульфата, который также подвергается печеночной биотрансформации. Глюкурониды эстрона и эстрадиола выводятся преимущественно с мочой.

Дидрогестерон после приема внутрь быстро абсорбируется из ЖКТ. Метаболизируется полностью. Основной метаболит — 20-дигидродидрогестерон, присутствующий в моче преимущественно в виде конъюгата глюкуроновой кислоты. Полное выведение дидрогестерона происходит через 72 ч.

Показания к применению и дозирование

- Заместительная гормональная терапия при расстройствах, обусловленных естественной или наступившей вследствие хирургического вмешательства менопаузой.
- Профилактика постменопаузного остеопороза.
 - Препарат принимают внутрь, ежедневно, без перерыва.
 - Таблетки 17 β -эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 10 мг (фемостон* 1/10) в первые 14 дней 28-дневного цикла принимают ежедневно по 1 таблетке белого цвета, затем по 1 таблетке серого цвета в оставшиеся 14 дней. По истечении 28-дневного цикла немедленно начинают следующий цикл лечения.
 - Таблетки 17 β -эстрадиол 2 мг + дидрогестерон 10 мг (фемостон* 2/10) в первые 14 дней 28-дневного цикла принимают ежедневно по 1 таблетке розового цвета, затем по 1 таблетке желтого цвета в оставшиеся 14 дней. По истечении 28-дневного цикла немедленно начинают следующий цикл лечения.
 - Таблетки 17 β -эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 5 мг (фемостон* 1/5) принимают внутрь (желательно в одно и то же время суток) по 1 таблетке в сутки без перерыва. Фемостон* 1/5 назначают женщинам, находящимся в постменопаузе не менее 1 года

Противопоказания

- Установленная или предполагаемая беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Диагностированный или подозреваемый рак молочной железы, в том числе в анамнезе.

- Диагностированные или подозреваемые эстрогензависимые злокачественные новообразования.
- Предшествующая идиопатическая или подтвержденная тромбоэмболия вен (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочных сосудов).
- Активная или недавно перенесенная артериальная тромбоэмболия.
- Острые заболевания печени, а также заболевания печени в анамнезе (до нормализации лабораторных показателей функции печени).
- Нелеченная гиперплазия эндометрия.
- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.
- *С осторожностью!* Эндометриоз, лейомиома матки, сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, нарушения функции почек, холелитиаз, артериальная гипертензия, бронхиальная астма.

Побочные эффекты

- Со стороны — крови и лимфатической системы: очень редко (<0,01%) — гемолитическая анемия;
 - нервной системы: головная боль, мигрень (1–10%); иногда (0,1–1%) — головокружение, нервозность, депрессия, изменение либидо; очень редко — хорея;
 - сердечно-сосудистой системы: иногда — венозная тромбоэмболия; очень редко — инфаркт миокарда;
 - ЖКТ: тошнота, боли в животе, метеоризм; очень редко — рвота;
 - печени и желчных путей: иногда — холецистит; редко (0,01–0,1%) — нарушение функции печени, иногда сопровождающееся астенией, недомоганием, желтухой или болью в животе;
 - кожи и подкожной жировой клетчатки: иногда — аллергические реакции, сыпь, крапивница, зуд, периферический отек; очень редко — хлоазма, мелазма, полиморфная эритема, узелковая эритема, геморрагическая пурпура, ангионевротический отек;
 - репродуктивной системы и молочных желез — см. эстрадиол, дидрогестерон.

Передозировка

- Тошнота, рвота.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

ЛС, являющиеся индукторами микросомальных ферментов печени (барбитураты, фенитоин, рифампицин, рифабутин, карбамазепин), могут ослаблять эстрогенное действие препарата Фемостон®. Ритонавир и нелфинавир, хотя и известны как ингибиторы микросомального метаболизма, могут играть роль индукторов при одновременном приеме со стероидными гормонами. Препараты на основе трав, содержащие зверобой, могут стимулировать обмен эстрогенов и прогестагенов. Взаимодействия дидрогестерона с другими ЛС неизвестны.

Беременность и лактация

Противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Фемостон 1/10, 2/10 таблетки №28; *Solvay Pharmaceuticals B.V.* — Нидерланды.
- фемостон 1/5, таблетки №28; *Solvay Pharmaceuticals B.V.* — Нидерланды.

Дроспиренон + эстрадиол (*Drospirenone + Estradiol*)**Фармакологический/химический класс АТХ**

- Гормональные контрацептивы для системного применения/прогестагены и эстрогены, фиксированные комбинации.
- Комбинация прогестагенов и эстрогенов/прогестагены и эстрогены, фиксированные комбинации.

Терапевтический класс АТХ

Половые гормоны и модуляторы половой системы.

Состав

Дроспиренон — 2 мг; эстрадиол — 1 мг.

Механизм действия

См. эстрадиол, норэтистерон.

Фармакологические эффекты

- Антиандрогенный и антиминералокортикоидный (дроспиренон).
- См. эстрадиол, норэтистерон.

Фармакокинетика

См. эстрадиол, дроспиренон. F — 76%. VD — 4 л/кг. Связь с белками плазмы — 97%. Биотрансформация в печени (около 100%). T_{1/2} — 30 ч. В равной степени элиминируется почками и с фекалиями в виде метаболитов.

Показания к применению и дозирование

- Заместительная гормональная терапия при климактерических расстройствах в постклимактерическом периоде у женщин с неудаленной маткой. Профилактика постменопаузального остеопороза — нет доказательств.
- Внутрь по 1 таблетке ежедневно; проглатывают целиком, запивая небольшим количеством жидкости. При отсутствии приема эстрогенов или переходе с другого комбинированного гормонального препарата для непрерывного приема лечение начинают в любое время. Пациентки, переходящие с комбинированного препарата для циклической гормонозаместительной терапии, должны начинать прием препарата после окончания кровотечения отмены.

- После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки необходимо начать новую упаковку, принимая первую таблетку в тот же день недели, что и из предыдущей упаковки.
- При пропуске нескольких таблеток возможно развитие вагинального кровотечения.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, гиперчувствительность, влагалищное кровотечение неясной этиологии, установленный или предполагаемый РМЖ, установленные или предполагаемые гормонозависимые предраковые заболевания или гормонозависимые злокачественные опухоли, доброкачественные или злокачественные опухоли печени (в том числе в анамнезе), тяжелые заболевания печени и почек (в том числе в анамнезе), острый артериальный тромбоз или тромбоэмболия (в том числе инфаркт миокарда, инсульт), тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозная тромбоэмболия (в том числе в анамнезе), выраженная гипертриглицеридемия.
- См. эстрадиол, норэтистерон.
- *С осторожностью!* Гиперкалиемия, состояния, способствующие возникновению гиперкалиемии (почечная недостаточность, недостаточность коры надпочечников и др.), АГ, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дабина–Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет.

Побочные эффекты

См. эстрадиол, норэтистерон.

Передозировка

- Тошнота, рвота.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

См. медроксипрогестерон + эстрадиол.

Беременность

Рекомендации FDA категории X. Нарушения не зарегистрированы.

При отсутствии двух следующих подряд циклов необходимо отменить прием и исключить беременность, при нарушении схемы приема — исключить беременность после первого отсутствующего цикла. С целью попытки забеременеть следует подождать 1–2 мес после отмены препарата или дождаться регулярных менструаций.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. В зависимости от типа и дозы может повышать, снижать или не изменять качество и количество молока. Не рекомендовано применение в период кормления грудью.

Отличительные характеристики

Комбинированный эстроген-прогестагеновый препарат. Эстрадиол — эндогенный эстроген. Дроспиренон — синтетический прогестаген, обладающий антиандрогенной и антиминералокортикоидной активностью.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Анжелик, таблетки покрытые оболочкой №28; №84; Байер Шеринг Фарма АГ — Германия.

Левоноргестрел + эстрадиол (*Levonorgestrel + Estradiol*)**Фармакологический/химический класс АТХ**

- Гормональные контрацептивы для системного применения/прогестагены и эстрогены, фиксированные комбинации.
- Гормональные контрацептивы для системного применения/прогестагены и эстрогены, фазные препараты.
- Комбинация прогестагенов и эстрогенов/прогестагены и эстрогены, фиксированные комбинации.
- Комбинация прогестагенов и эстрогенов/прогестагены и эстрогены, фазные препараты.

Терапевтический класс АТХ

Половые гормоны и модуляторы половой системы.

Состав

В 1 драже желтого цвета: эстрадиол — 2 мг; в 1 драже бирюзового цвета: левоноргестрел — 0,15 мг; эстрадиол — 2 мг.

Механизм действия

См. эстрадиол, левоноргестрел.

Фармакологические эффекты

См. эстрадиол, левоноргестрел.

Фармакокинетика

См. эстрадиол, левоноргестрел.

Показания к применению и дозирование

- Заместительная терапия при недостатке женских половых гормонов после нормального, преждевременного или хирургически обусловленного наступления менопаузы.
- Психические и вегетативные симптомы климактерических расстройств в пре- и постменопаузе, постменопаузный остеопороз — нет доказательств.
- Профилактика заболеваний сердечно-сосудистой системы в пре- и постменопаузе — применение неэффективно и нежелательно.
- Внутрь по 1 драже в сутки в течение 21 дня (по возможности — в одно и то же время). Начинают с приема желтых драже в течение 9 дней, затем — коричневые драже (с 10-го дня в течение 12 дней). При пропуске приема препарат необходимо принять в течение бли-

жайших 12 ч, чтобы избежать возникновения межменструального кровотечения. При нормальном течении менструального цикла лечение начинают с 5-го дня цикла.

- В период пре- и перименопаузы лечение начинают с 4-го дня цикла. Во время менопаузы лечение можно начинать в любой день. По истечении 21-го дня следует семидневный перерыв, во время которого обычно возникает кровотечение по типу менструального. По окончании семидневного перерыва начинают новый цикл лечения. При отсутствии кровотечения во время семидневного перерыва прием препарата следует начинать только после исключения беременности. Для обеспечения эффективной профилактики остеопороза лечение должно продолжаться не менее 10 лет.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, гиперчувствительность, острые или хронические заболевания печени, печеночная недостаточность, рак печени, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дабина–Джонсона и Ротора), гемангиома, нарушения мозгового кровообращения (ишемический или геморрагический инсульт), РМЖ и подозрение на него, рак эндометрия, гиперлипопротеинемия, идиопатическая желтуха (в том числе во время предшествующей беременности), герпетическая инфекция (в том числе в анамнезе), вагинальные кровотечения, метроррагия неясной этиологии, ИБС, атеросклероз, порок сердца, миокардит.
- См. эстрадиол, левоноргестрел.
- *С осторожностью!* Мигрень, эпилепсия, депрессия, сильная головная боль, сахарный диабет, диабетическая ангиопатия, бронхиальная астма, ХСН, отосклероз, рассеянный склероз, АГ, гиперлипопротеинемия, идиопатическая желтуха (в том числе во время предшествующей беременности), тромбоэмболическая болезнь, заболевания печени (в том числе порфирия) и желчного пузыря при нормальных функциональных тестах, лейомиома, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, фиброаденома молочной железы, эстрогензависимые опухоли, миома матки, мастопатия, язвенный колит, почечная недостаточность.

Побочные эффекты

См. эстрадиол, левоноргестрел.

Передозировка

- Тошнота, рвота.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

См. медроксипрогестерон + эстрадиол.

Беременность

Рекомендации FDA категории X. Нарушения не зарегистрированы. При отсутствии двух идущих подряд менструальных циклов следует отме-

нить прием и исключить беременность, при нарушении схемы приема — исключить беременность после первого отсутствующего цикла. С целью забеременеть необходимо подождать 1–2 мес после отмены препарата или дождаться регулярных менструаций.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. В зависимости от типа и дозы может повышать, снижать или не изменять качество и количество молока. Не рекомендовано применение в период кормления грудью.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Климонорм, драже №21; №63; Шеринг ГмБХ и Ко.Продукционс КГ — Германия.

Медроксипрогестерон + эстрадиол (*Medroxyprogesterone + Estradiol*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Гормональные контрацептивы для системного применения/прогестагены и эстрогены, фиксированные комбинации.
- Комбинация прогестагенов и эстрогенов/прогестагены и эстрогены, фиксированные комбинации.
- Комбинация прогестагенов и эстрогенов/прогестагены и эстрогены, фазные препараты.

Терапевтический класс АТХ

Половые гормоны и модуляторы половой системы.

Состав

Медроксипрогестерон — 2,5–10 мг; эстрадиол — 1 или 2 мг.

Механизм действия

См. медроксипрогестерон, эстрадиол.

Фармакологические эффекты

См. медроксипрогестерон, эстрадиол.

Фармакокинетика

См. медроксипрогестерон, эстрадиол.

Показания к применению и дозирование

- Эстрогенная недостаточность (в том числе климактерический синдром), постменопаузный остеопороз (профилактика): доказательств эффективности нет.
- Дивина*: по 1 таблетке в течение 21 дня, затем следует семидневный перерыв, после которого вновь начинают прием. В течение первых 11 дней следует принимать белые таблетки, содержащие только эстроген, затем в течение 10 дней — голубые, содержащие комбинацию эстрогена с прогестероном. Лечение можно начинать в любое время, если нормальный менструальный цикл прекратился или он нерегулярен, а также на 5-й день после начала менструации. Мен-

струальноподобное кровотечение начинается в течение 1-й нед, свободной от приема дивины. В периоде климакса возможны различия в продолжительности менструального цикла.

- Индивина*: внутрь по 1 таблетке ежедневно в одно и то же время суток. Начальная доза — 1 мг/2,5 мг. Дозу корректируют в зависимости от эффекта: для предотвращения спонтанных кровотечений — 2,5 мг медроксипрогестерона; при неэффективности дозу увеличивают до 5 мг (таблетки 2 мг/5 мг). Для поддерживающей терапии применяют наименьшие эффективные дозы. При отсутствии предшествующей заместительной гормональной терапии лечение можно начинать в любой день цикла. В противном случае прием следует начинать после окончания очередного цикла.

Противопоказания

- Беременность, лактация, гиперчувствительность, тромбофлебит глубоких вен нижних конечностей, тромбозомболия (в том числе ТЭЛА в анамнезе за последние два года), АГ, резистентная к терапии, острый гепатит, печеночная недостаточность, опухоли гипофиза, эстрогензависимые опухоли (включая рак матки, РМЖ), эндометриоз, метроррагия неясной этиологии, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дабина–Джонсона и Ротора), серповидноклеточная анемия.
- См. медроксипрогестерон, эстрадиол.
- *С осторожностью!* Рассеянный склероз, СКВ, эпилепсия, эпилептический синдром, сахарный диабет, доброкачественные новообразования молочной железы, АГ, ХСН, хроническая печеночная недостаточность, бронхиальная астма, порфирия, атеросклероз, эстрогензависимые опухоли в анамнезе, холелитиаз, выраженное ожирение (в том числе в анамнезе), мигрень.

Побочные эффекты

См. медроксипрогестерон, эстрадиол.

Передозировка

- Тошнота, рвота.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Амоксициллин, ампициллин, бензилпенициллин, доксициклин, тетрациклин — снижение эффективности оральных контрацептивов.
- Антикоагулянты, производные кумарина и индандиона — возможно разнонаправленное изменение активности антикоагулянтов.
- Аскорбиновая кислота, парацетамол — повышение концентрации эстрогенов, возможно, связанное с угнетением конъюгации.
- Аторвастатин — увеличение концентрации эстрогенов.
- Бензодиазепины, кофеин — угнетение их метаболизма.
- Гепатотоксичные средства — усиление токсичности вследствие активации печеночного кровотока эстрогенами.

- ГК — снижение их метаболизма, усиление синтеза транскортина.
- Клофибрат® — снижение его эффективности.
- Курение табака — возможное снижение концентрации эстрогенов вследствие индукции микросомальных ферментов печени, увеличение риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.
- Ритонавир — снижение концентрации эстрогенов.
- Сахароснижающие средства, принимаемые внутрь, и инсулин — при совместном применении возможно снижение эффективности инсулина и сахароснижающих средств вследствие увеличения толерантности к глюкозе, особенно у лиц с сахарным диабетом.
- Средства, индуцирующие микросомальные ферменты печени (особенно барбитураты, гризеофульвин, карбамазепин, примидон, рифабутин, рифампицин, фенитоин) — снижение активности оральных контрацептивов.
- Тамоксифен — снижение его антиэстрогенной активности.
- Трициклические антидепрессанты, нейролептики — увеличение риска развития двигательных нарушений, повышения концентрации антидепрессантов, хорея.
- Циклоспорин — увеличение его плазменной концентрации.

Беременность

Рекомендации FDA категории X. Нарушения не зарегистрированы. При отсутствии двух идущих подряд циклов следует отменить прием и исключить беременность, при нарушении схемы приема — исключить беременность после первого отсутствующего цикла. С целью попытки забеременеть после отмены препарата необходимо подождать 1–2 мес или дождаться регулярных менструаций.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. В зависимости от типа и дозы может повышать, снижать или не изменять качество и количество молока. Не рекомендовано применение высоких доз в период кормления грудью.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Дивина, таблетки №21; №63; Орион Корпорейшн Орион Фарма — Финляндия;
- индивина, таблетки 1 мг+2,5 мг — №28; 1 мг+2,5 мг — №84; 1 мг+5 мг — №28; 1 мг+5 мг — №84; 2 мг+5 мг — №28; 2 мг+5 мг — №84; Орион Корпорейшн Орион Фарма — Финляндия.

Ципротерон + эстрадиол (Cyproterone + Estradiol)

Фармакологический/химический класс АТХ

Антиандрогены/антиандрогены и эстрогены.

Терапевтический класс АТХ

Половые гормоны и модуляторы половой системы.

Состав

Из 21 таблеток 11 содержат эстрадиол-17-валерат (2 мг), а 10 других — эстрадиол-17-валерат (2 мг) и ципротерона ацетата (1 мг).

Механизм действия

См. эстрадиол, ципротерон.

Фармакологические эффекты

См. эстрадиол, ципротерон.

Фармакокинетика

См. эстрадиол, ципротерон.

Показания к применению и дозирование

- Климактерические расстройства в пре- и постменопаузе^D.
- Климактерический синдром, проявляющийся приливами, усиленным потоотделением, нарушениями сна, раздражительностью, депрессией, забывчивостью, постменопаузным остеопорозом, дегенеративными изменениями кожи и слизистых оболочек (ломкость ногтей, истончение кожи, образование морщин, сухость слизистых оболочек мочеполовых органов).
- Эстрогенная недостаточность (после овариэктомии для незлокачественных заболеваний или лучевой кастрации), дисменорея, аменорея (первичная и вторичная).
- Профилактика заболеваний сердечно-сосудистой системы в постменопаузе.
- Гирсутизм (9 исследований)^A.
- Внутрь по 1 драже в день (с 5-го по 25-й дни менструального цикла) в одно и то же время, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. После завершения приема препарата из первой календарной упаковки — перерыв 7 дней, во время которого через 2–4 дней после приема последнего драже начинается менструальноподобное кровотечение. Если врач не назначает иной режим лечения, то после семидневного перерыва начинают принимать препарат из следующей упаковки. При отсутствии кровотечения во время семидневного перерыва лечение продолжают только после исключения беременности.
- Женщинам, у которых уже прекратились менструации, лечение назначает врач (в том числе пациенткам после овариэктомии, с аменореей или кровотечениями с нерегулярными интервалами) — по 1 драже в сутки в течение 21 дня с последующим семидневным перерывом.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, гиперчувствительность, печеночная недостаточность, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дабина–Джонсона и Ротора), опухоли печени (гемангиома, рак), тромбозомболия (в том числе в анамнезе) и повышенный

риск ее развития, нарушения мозгового кровообращения (ишемический инсульт, геморрагический инсульт), сахарный диабет, ретинопатия, ангиопатия, серповидноклеточная анемия, РМЖ и рак эндометрия, нарушения жирового обмена, идиопатическая желтуха или зуд кожи во время предыдущей беременности, отосклероз с ухудшением во время беременности.

- См. эстрадиол, ципротерон.
- *С осторожностью!* Мигрень, бронхиальная астма, ХСН; заболевания печени и желчного пузыря, АГ, эпилепсия, депрессия, язвенный колит, миома матки, мастопатия, хорея, тетания, порфирия, рассеянный склероз, варикозное расширение вен, туберкулез, заболевания почек.

Побочные эффекты

См. эстрадиол, ципротерон.

Передозировка

- Тошнота, рвота.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

См. эстрадиол, ципротерон.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. См. эстрадиол, ципротерон. Не применять!

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. См. эстрадиол, ципротерон. Не применять!

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Климен, таблетки покрытые оболочкой №21; №63; Дельфарм Лилль С.а.С. — Франция.

Тиболон (*Tibolone*)

Показания к применению

Климакс (естественный или вследствие овариэктомии); остеопороз климактерический (профилактика).

Противопоказания

Беременность, гиперчувствительность, гормонозависимые опухоли (в том числе подозрение на них), тромбофлебит, тромбоемболия (в том числе в анамнезе), влагалищное кровотечение неясной этиологии, печеночная недостаточность, сердечно-сосудистая недостаточность, цереброваскулярные расстройства, отосклероз, возникший во время беременности или при лечении стероидами, период менее 1 года после последней менструации.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Ледибон, таблетки 2,5 мг — №28; 2,5 мг — №84; *Zentiva a.s.* — Словения.
- ливиал, таблетки 2,5 мг — №28; 2,5 мг — №84; Н.В.Органон — Нидерланды.

Эстрадиол (*Estradiol*)

См. главу 7.1. Эстрогены, гестагены, глюкокортикоиды.

Эстриол (*Estriol*)

См. главу 7.1. Эстрогены, гестагены, глюкокортикоиды.

Лекарственные средства, обладающие эстрогеноподобным действием**Мезодиэтилэтилендибензолсульфонат, сигетин*
(*Mesodiethylethylen dibenzosulfonate*)****Терапевтический класс АТХ**

Противоклимактерическое средство

Фармакологические свойства

Участвует в реализации положительной и отрицательной обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, оказывает стабилизирующее действие на гонадотропную функцию гипофиза и гипоталамический центр, не оказывая эстрогенного действия на органы-мишени; способствует увеличению концентрации в крови бета-липопротеинов, повышению чувствительности тканей к действию инсулина и утилизации глюкозы.

Показания к применению и дозирование

- Климактерический синдром (проявляющийся «приливами», повышенным потоотделением, нарушениями сна, раздражительностью, депрессией, забывчивостью, дегенеративными изменениями кожи и слизистых оболочек — ломкостью ногтей, истончением кожи, образованием морщин, дистрофией слизистой мочеполовых путей).

Противопоказания

Гиперчувствительность, метроррагия.

С осторожностью

Почечная недостаточность, нарушение функции печени, гиперлипопротеинемия.

Побочные эффекты

В редких случаях возможны тошнота, рвота, головокружение, аллергические реакции (сыпь, отек век); метроррагия, холестатическая желтуха.

Клинически значимые взаимодействия

- Усиливает действие диуретических, антиаритмических, гипотензивных ЛС, антикоагулянтов.
- Ослабляет эффекты мужских половых гормонов.
- Фолиевая кислота и препараты щитовидной железы повышают эффективность препарата.

Беременность

Во время беременности не применяется.

Кормление грудью

Во время лактации не применяется.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Сагенит, таблетки №30; 100 мг; ОАО «Нижфарм» — РФ.

7.7. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ, ОБЛАДАЮЩИЕ ФИТОЭСТРОГЕННЫМ ЭФФЕКТОМ

К ним относят клопогон кистевидный (*Actaea racemosa*, ранее называвшийся *Cimicifuga racemosa*), красный клевер (*Trifolium pratense*), донг ква (*Angelica sinensis*), энотеру двулетнюю (*Oenothera biennis*), женьшень (*Panax ginseng*).

Фитоэстрогены — природные вещества растительного происхождения, обладающие эстрогенным (антиэстрогенным) эффектом.

Выделяют три основных класса фитоэстрогенов:

- изофлавоны (генистеин, дайдзеин);
- лигнаны (энтеролактон, энтеродиол);
- куместаны (куместрол).

Механизм действия

Как и эндогенные эстрогены, фитоэстрогены транспортируются кровью к эстроген-чувствительным тканям, где они связываются с рецепторами, находящимися внутри клеток. В отличие от эндогенных эстрогенов, фитоэстрогены не могут вызывать всего спектра эстрогенных эффектов, не обладая большим эстрогенным потенциалом. Роль фитоэстрогенов достаточно ограничена, они могут инициировать только некоторые изменения, связанные с эстрогенами. Активность фитоэстрогенов в несколько сотен раз слабее эндогенных эстрогенов.

Фармакологические эффекты

- Эстрогенный.
- Антиэстрогенный.
- Антиканцерогенный.
- Антиоксидантный.
- Противовоспалительный.

Показания к применению и дозирование

- Климактерический синдром.
- Остеопороз.

Противопоказания

- Беременность.
- Лактация.

Клопогон кистевидный

Эндемичное растение Северной Америки, в медицине используются его корень и корневище. Пероральная дозировка в день обычно составляет: сухого вещества 200–400 мг в день, спиртового экстракта — 40 мг в перерасчете на сухое вещество.

Клинические исследования

По эффективности клопогона кистевидного при коррекции менопаузальных симптомов проведено несколько двойных слепых контролируемых рандомизированных исследований.

Безопасность

Существующие данные предполагают хорошую переносимость клопогона, сопоставимую с переносимостью плацебо. Документированы следующие мягкие преходящие побочные эффекты: головная боль, головокружения, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта. Возможно токсичное влияние на печень и нарушение ее функции — пожелтение склер и кожи, сильная боль в эпигастрии с тошнотой и рвотой, анорексия.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

- Эстровэл, внутрь по 1–2 табл. 1 раз в день; Экомир — РФ.
- Климадинон, внутрь по 30 кап. или 1 табл. 2 раза в день; Бионорика АГ — Германия.

Красный клевер

Красный клевер содержит изофлавоны (*genistein*, *daidzein*, *formononetin*, *biochanin*), являющиеся фитоэстрогенами. Обычная доза красного клевера составляет 4 г настоя сухих цветков три раза в день или 40–160 мг изофлавонов растения в день.

Клинические исследования

30 рандомизированных исследований длительностью не менее 12 нед, включающих в общей сложности 2730 участниц.

Безопасность

Красный клевер хорошо переносится и редко вызывает побочные эффекты. В некоторых исследованиях изофлавоны вызывали гиперплазию эндометрия. Это редко происходит при применении препаратов менее двух лет. На сегодняшний день неизвестна безопасность препарата у женщин с гормонально чувствительными опухолями. Есть данные, что препа-

раты красного клевера могут соединяться с эстрогеновыми рецепторами, модулируемыми тамоксифеном, а также снижать эффективность ингибиторов ароматаз.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

- Феминал, по 1 капс. в день; Ядран — Хорватия;
- красный клевер «Мерцана», капли для приема внутрь; фл.-кап. 25 мл; 100 мл; Мерцана Сервис — Россия; производитель — Курорт-медсервис — Россия.

Женьшень

Корень женьшеня на протяжении тысячелетий занимает важное место в азиатской медицине. Общее название женьшень описывает ряд растений рода *Panax* (например, *P. ginseng*, *P. quinquefolium*).

Клинические исследования

Одно 16-недельное двойное слепое рандомизированное исследование, включавшее 384 женщины в постменопаузе, сравнивало эффективность женьшеня (две капсулы *Ginsana*, содержащие 100 мг стандартизованного экстракта женьшеня G115) и плацебо показало, что общий индекс самочувствия (*Psychological General Well-Being Index*) в группах не различался.

В другом исследовании изучалась эффективность лечения комбинацией 200 мг *P. ginseng* и 120 мг гинкго билоба (*Ginkgo biloba*). Участие приняли 70 женщин в постменопаузе. Эффективность комбинации — на уровне плацебо.

Безопасность

Женьшень хорошо переносится, но вызывает такие побочные эффекты, как головная боль, нарушения сна и работы желудочно-кишечного тракта. Выявлено взаимодействие женьшеня и варфарина (снижение эффективности последнего), но эти данные неубедительны и могут зависеть от вида растения. В то же время гинкго билоба может потенцировать действие антикоагулянтов.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Гербион женьшень, капс. 350 мг — №24; КРКА д.д. — Словения.
- геримакс женьшень, таб. п.п.о. 200 мг — №10; 200 мг — №30; Данск дроге А/С — Дания.

7.8. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Наименование препарата	РЛС		Критерии безопасности (FDA)		
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беремен-ности	при лактации		
Препараты кальция и витамина D					
Кальция глюконат		Нет данных	Нет дан-ных	Нет дан-ных	Нет данных
Эргокальциферол		Да	Да	B	Нет данных
Бисфосфонаты					
Алендроновая кислота		Нет	Нет	C	Нет данных
Золендроновая кислота		Нет данных	Нет дан-ных	D	Нет данных
Ибандроновая кислота		Нет	Нет	C	Нет данных

Кальция глюконат (*Calcium gluconate*)

Фармакологический/химический класс АТХ

1. Препараты кальция/препараты кальция.
2. Прочие дерматологические средства/прочие дерматологические средства.

Механизм действия

Концентрация кальция в плазме — 4,25–5,2 мэкв/л (50% — в ионизированном виде, 40% — в связанной с белками форме и 10% — в виде комплексных соединений). Формирует минеральную основу кости (гидроксиапатит), участвует во внутриклеточной передаче информации, свертывании крови, сокращении мышц.

Фармакологические эффекты

- Антигипокальциемический.
— Восполнение дефицита электролитов.
- Кардиотонический.
- Антигипермагниемический.
— При депрессии ЦНС, вызванной избытком магния сульфата.
- Антигиперкалиемический.
— Для уменьшения и (или) регуляции кардиодепрессивного эффекта.
- Антигиперфосфатемический.

Фармакокинетика

При приеме внутрь абсорбция составляет 20–66% и зависит от присутствия витамина D, pH, особенностей диеты и наличия факторов, способ-

ных связывать Ca^{2+} ; возрастает при дефиците Ca^{2+} , диете со сниженным содержанием последнего. Связь с белками плазмы — 45%. Элиминация почками — 20% и с фекалиями — 80%.

Показания к применению и дозирование

- Заболевания, сопровождающиеся гипокальциемией, повышением проницаемости клеточных мембран (в том числе сосудов), нарушением проведения нервных импульсов в мышечной ткани.
- Гипопаратиреоз (латентная тетания, остеопороз), нарушения обмена витамина D: рахит (спазмофилия, остеомаляция), гиперфосфатемия у больных с ХПН.
- Повышенная потребность в Ca^{2+} (беременность, период лактации, усиленного роста организма), недостаточное содержание Ca^{2+} в пище, нарушение его обмена (в постменопаузном периоде).
- Усиленное выведение Ca^{2+} (длительный постельный режим, хроническая диарея, вторичная гипокальциемия на фоне длительного приёма диуретиков, противоэпилептических средств и глюкокортикоидов).
- Кровотечения различной этиологии; аллергические заболевания (сывороточная болезнь, крапивница, лихорадочный синдром, зуд, зудящие дерматозы, реакции на введение лекарственных средств и приём пищевых продуктов, ангионевротический отёк); бронхиальная астма, дистрофические алиментарные отёки, лёгочный туберкулёз, свинцовые колики; эклампсия.
- Отравление солями Mg^{2+} , щавелевой и фтористой кислотами и их растворимыми солями (при взаимодействии с кальция глюконатом образуются нерастворимые и нетоксичные кальция оксалат и кальция фторид).
- Паренхиматозный гепатит, токсичное поражение печени, нефриты, гиперкалиемическая форма проксимальной миоплегии.
 - Внутрь, перед приёмом пищи или через 1–1,5 ч после него, запивая молоком, по 1–3 г 2–3 раза в день.
 - Внутримышечно, внутривенно медленно (в течение 2–3 мин) или капельно по 5–10 мл 10% раствора ежедневно, через день или через 2 дня (в зависимости от характера заболевания и состояния больного).
 - Раствор перед введением согревают до температуры тела.
 - Шприц для введения кальция глюконата не должен содержать остатки этанола (во избежание осаждения кальция глюконата).

Противопоказания

- Гиперчувствительность, гиперкальциемия (концентрация Ca^{2+} не должна превышать 12 мг% или 6 мэкв/л), выраженная гиперкальциурия, нефролитиаз (кальциевый), саркоидоз, одновременный приём сердечных гликозидов (риск возникновения аритмий).

- *С осторожностью!* Дегидратация, электролитные нарушения (риск развития гиперкальциемии), диарея, синдром мальабсорбции, кальциевый нефролитиаз (в анамнезе), незначительная гиперкальциурия, ХПН умеренной степени, хроническая сердечная недостаточность, распространённый атеросклероз, гиперкоагуляция.

Клинически значимые взаимодействия

- Аналоги витамина D — риск токсичных эффектов (особенно не рекомендуют с кальцифедиолом).
- Антациды, содержащие алюминий, магний — риск гипералюминемии и гипермагниемии, особенно при ХПН.
- Глюкокортикоиды — антагонизм действию витамина D.
- Кальцитонин, этидронат, памидронат, пликамицин — антагонизм с витамином D.
- Колестирамин, колестипол, минеральные масла — снижение всасывания витамина D и возможно других жирорастворимых витаминов (увеличение дозы витамина D).
- Препараты кальция (высокие дозы), диуретики (тиазиды) — риск гиперкальциемии (необходимо контролировать концентрацию кальция в сыворотке при длительном лечении).
- Препараты, содержащие фосфор (высокие дозы), — риск гиперфосфатемии.
- Противосудорожные средства (гидантоин[®], барбитураты, примидон) — снижение эффективности витамина D (дополнительное введение витамина D при длительном лечении антиконвульсантами).
- Сердечные гликозиды — риск гиперкальциемии и аритмий (*с осторожностью!*).

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились. Нарушения не зарегистрированы. Применение кальциевых добавок способствует снижению повышенного артериального давления, обусловленного беременностью (вследствие потребления материнского кальция плодом).

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Осложнения не зарегистрированы.

Побочные эффекты

- Гипотензия, покраснение, чувство жара, аритмия, тошнота, рвота, покраснение кожи, сыпь, боль или жжение в месте инъекции, потливость, покалывание.
- Гиперкальциемический синдром (длительная тошнота, рвота, слабость), нефролитиаз.
- При приёме внутрь: изжога, боли в животе.

Формы выпуски и производители

Для приема внутрь

- Кальция глюконат, таб. 250 мг №50; 500 мг №10; 500 мг №20; РФ;
- кальция глюконат, таб. 500 мг №6; 500 мг №18; 500 мг №20; 500 мг №24; 500 мг №30; 500 мг №3900; 500 мг №10; Борисовский завод медпрепаратов РУП — Беларусь.

Парентеральное введение

- Кальция глюконат, р-р для в/в и в/м введ. 100 мг/мл — 10 мл №10; 100 мг/мл — 2 мл №10; 100 мг/мл — 3 мл №10; 100 мг/мл — 5 мл №10; 100 мг/мл — 10 мл №5; РФ.

Эргокальциферол (*Ergocalciferol*)

Фармакологический класс

Витамины А и D, включая их комбинации.

Механизм действия

Стимулирует всасывание Ca^{2+} и фосфора из тонкого кишечника (необходимый элемент для всасывания, утилизации Ca^{2+} , процесса кальцификации). Регулирует фосфорно-кальциевый обмен (наряду с паратгормоном и кальцитонином), стимулирует мобилизацию кальция из кости. Связывает активные метаболиты с рецепторами, инициирует синтез кальций-связывающего белка, усиливает реабсорбцию в дистальных канальцах почек, увеличивает захват костной тканью, поддерживает нормальный уровень Ca^{2+} во внеклеточной жидкости.

Фармакологические эффекты

- Антигипопаратиреоидный.
- Антигипокальциемический. Начало действия — через 12–24 ч, терапевтический эффект — 10–14 дней, длительность (приём внутрь) — до 6 мес.
- Восполнение дефицита (дополнение) витамина D.

Фармакокинетика

Абсорбция в тонком кишечнике в присутствии жёлчи. Связь с белками плазмы — специфический α -глобулин (для транспорта). Депо: печень, жировые депо. Биотрансформация (последовательная в 2 этапа) в печени и почках. $T_{1/2}$ ~19–48 ч, депозиты в жировой ткани — длительно. Элиминация почками и с фекалиями.

Показания к применению и дозирование

- Беременность (особенно при никотиновой и лекарственной зависимости, многоплодная беременность), кормление грудью.
- Кормление грудью (4000 МЕ/сутки, курс — 3 мес).
— Женщинам, кормящим ребёнка грудью и не прошедшим антенатальную профилактику рахита, эргокальциферол назначают с первых дней рождения ребенка в дозе 500–1000 МЕ ежедневно в течение 2–3 нед.

- **Беременность.** Приём до 1000 МЕ/сутки считают обоснованным у беременных из группы риска, азиатских женщин и женщин, живущих в северных широтах. Это снижает число детей, рождённых с низкой массой тела.
 - Беременным женщинам препарат назначают с 30–32 нед беременности до родов ежедневно по 400–500 МЕ/сут; при необходимости суточная доза может быть увеличена до 1000 МЕ/сут.
- **Остеопороз (инволюционный и постменопаузальный).** Витамин D и кальциевые добавки снижают частоту переломов шейки бедра, исключая переломы позвонков при сравнении с плацебо и отсутствием лечения.
- **Гипо- и авитаминоз витамина D (профилактика и лечение), а также состояния повышенной потребности организма в витамине D:** рахит, остеомалация, остеопороз, неполноценное и несбалансированное питание (в том числе парентеральное, вегетарианская диета), недостаточная инсоляция, гипокальциемия, гипофосфатемия (в том числе семейная), алкоголизм, печёночная недостаточность, заболевания ЖКТ, быстрое похудание, новорождённые, находящиеся на грудном вскармливании, при недостаточной инсоляции; приём барбитуратов, колестирамина, противосудорожных препаратов (в том числе фениитоина и примидона).
- **Гипопаратиреоз: послеоперационный, идиопатический, тетания (послеоперационная и идиопатическая), псевдогипопаратиреоз.**
 - При расстройствах функции паращитовидных желёз, для предупреждения приступов тетании — до 1 млн МЕ/сут.
- **Нефрогенная остеопатия.** Витамин D не предотвращает поражений костной ткани и не снижает риск переломов.
- **Остеомалация (25 мг/сут, курс 3 мес).**
- **Остеопороз.** Комбинация с кальцием эффективна в профилактике снижения плотности костной ткани (для колекальциферола + кальция карбонат).
 - При остеомалации и остеопорозе назначают по 3 тыс МЕ/сут в течение 45 дней (под контролем пробы Сулковича еженедельно). Для профилактики остеопороза у женщин в менопаузе назначают по 400–800 МЕ/сут в сочетании с препаратами Ca^{2+} (1–1,5 г/сут).
- **Эпилепсия.** Нет доказательств эффективности в контроле приступов, уменьшении побочных эффектов противоэпилептических препаратов, улучшении когнитивных функций и качества жизни.
- **Гиповитаминоз D.** Нейропротективное влияние на производительность, время реакции, но не мышечную силу.
 - Внутрь. Профилактику рахита осуществляют назначением эргокальциферола (с учётом состояния здоровья, условий жизни и времени года (в осеннее-зимний период) беременной (антенатально) и кормящей и ребёнка (постнатально).

Противопоказания

- Гиперкальциемия, гипервитаминоз D, почечная остеодистрофия с гиперфосфатемией.
- *С осторожностью!* Атеросклероз, пожилой возраст (может способствовать развитию атеросклероза); туберкулез легких (активная форма), саркоидоз или другие гранулематозы; ХСН, гиперфосфатемия, фосфатный нефролитиаз, ХПН, беременность (у женщин старше 35 лет), кормление грудью, детский возраст (см. резюме и дополнительные сведения).

Клинически значимые взаимодействия

- Аналоги витамина D — риск токсичных эффектов (особенно не рекомендуют с кальцифедиолом).
- Антациды, содержащие алюминий, магний — риск гипералюминемии и гипермагниемии, особенно при ХПН.
- Глюкокортикоиды — антагонизм действию витамина D.
- Кальцитонин, этидронат, памидронат, пликамицин — антагонизм с витамином D.
- Колестирамин, колестипол, минеральные масла — снижение всасывания витамина D и возможно других жирорастворимых витаминов (увеличение дозы витамина D).
- Препараты кальция (высокие дозы), диуретики (тиазиды) — риск гиперкальциемии (необходимо контролировать концентрацию кальция в сыворотке при длительном лечении).
- Препараты, содержащие фосфор (высокие дозы), — риск гиперфосфатемии.
- Противосудорожные средства (гидантоин[®], барбитураты, примидон) — снижение эффективности витамина D (дополнительное введение витамина D при длительном лечении антиконвульсантами).
- Сердечные гликозиды — риск гиперкальциемии и аритмий (*с осторожностью!*).

Беременность

Рекомендации FDA категории В и С. Проблем при приеме терапевтических доз не зарегистрировано. Имеется недостаточно данных об острой и хронической токсичности витамина D у беременных. Гиперкальциемия в период беременности может быть результатом повышенной чувствительности к эффектам витамина D, подавлению функции паращитовидной железы. Передозировка у животных приводила к аномалиям плода, неонатальной гипокальциемии и краниотабесу у детей.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко (незначительное количество метаболитов).

Побочные эффекты

- Гипервитаминоз D, гиперкальциемия (гиперкальциурия).

- Ранние: боль в костях, запор, диарея, дремота, сухость во рту, жажда, энурез, нерегулярные сердцебиения, потеря аппетита, металлический привкус, боль в мышцах, тошнота, рвота, зуд, необычная усталость.
- Поздние: потемнение мочи, конъюнктивит, снижение либидо, кальцификаты, повышение температуры, повышенное кровяное давление, повышенная чувствительность глаз к свету, раздражение глаз, летаргия, психоз, ринорея, снижение веса.

Формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Эргокальциферол, драже 500 МЕ №50; 500 МЕ №100; 500 МЕ №10; РФ;
- эргокальциферол, драже 500 МЕ №50; 500 МЕ №100; 0,625 мг/мл — 10 мл №1; Биотэк МФПДК ЗАО — РФ;
- эргокальциферол, капли для пр. внут. [в масле] 0,625 мг/мл — 15 мл №1; 0,625 мг/мл — 5 мл №1; 1,25 мг/мл — 10 мл №1; 1,25 мг/мл — 5 мл №1; 5 мг/мл — 5 мл №1; РФ.;
- эргокальциферол, капс. 1 тыс МЕ №; 500 МЕ №; РФ.

Алендроновая кислота (*Alendronic acid*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Средства, влияющие на структуру и минерализацию костей/бисфосфонаты.

Терапевтический класс АТХ

Средства для лечения заболеваний костей.

Механизм действия

Ингибирование активности остеокластов, встраивание молекул алендроната в костный матрикс с образованием на них новой костной массы и потерей активности, ингибирование костной резорбции, стимуляция остеогенеза.

Фармакологические эффекты

Ингибитор костной резорбции, продолжительность действия после однократного внутривенного введения 5 мг 6 нед для лечения остеопороза, 6 мес для лечения болезни Педжета.

Фармакокинетика

F — 0,7% (5–40 мг за 2 ч до завтрака). При приеме за 30–60 мин до еды биодоступность снижается на 40% по сравнению с дозой, принятой за 2 ч перед едой. Прием через 2 ч после еды на биодоступность не влияет, прием кофе и апельсинового сока снижает биодоступность на 60%. V_D — 28 л. Связь с белками плазмы — 78%. Не метаболизируется в организме. $T_{1/2}$ — не более 10 ч. Почечный Cl — 71 мл/мин, системный — 200 мл/мин. Концентрация в плазме после внутривенной инфузии снижается на 95% в течение 6 ч. Элиминация почками — 50% через 72 ч после внутривенного введения.

Показания к применению и дозирование

- Остеопороз у женщин в постменопаузе (профилактика переломов костей, в том числе бедра и позвоночника).
- Болезнь Педжета.
- Гиперкальциемия при злокачественных опухолях.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, гиперчувствительность к аллендроновой кислоте или бисфосфонатам, детский возраст (безопасность и эффективность не установлены).
- *С осторожностью!* Заболевания пищеварительного тракта в фазе обострения (дисфагия, эзофагит, гастрит, дуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь), стриктура пищевода, ахалазия пищевода, ХПН (КК менее 35 мл/мин — увеличение кумуляции), гипокальциемия, дефицит витамина D.

Побочные эффекты

- Боль в животе, тошнота, рвота, диарея или запор, дисфагия, изжога, боль при глотании, эзофагит, язвы и эрозии пищевода.
- Головная боль, гипокальциемия, гипофосфатемия.
- Склерит, эписклерит, увеит, ирит, неврит зрительного нерва.
- Протеинурия, повышение уровня креатинина, острый тубулярный некроз, почечная недостаточность.
- Мышечная боль, гепатотоксичность (редко), высыпания на коже.
- Бронхоспазм при аспириновой бронхиальной астме.

Дозирование

- Остеопороз у женщин в постменопаузе (профилактика переломов костей, в том числе бедра и позвоночника) — 10 мг/сут, для профилактики — 5 мг/сут.

Передозировка

- Признаки гипокальциемии, гипофосфатемии, симптомы раздражения верхних отделов пищеварительного тракта (изжога, эзофагит, гастрит).
- Лечение: можно принять молоко или Ca^{2+} -содержащие антациды для связывания препарата (из-за риска развития раздражения пищевода не следует вызывать рвоту).

Клинически значимые взаимодействия

- Аминогликозиды — риск гипокальциемии.
- Кофе, чай, минеральная вода, апельсиновый сок — снижение абсорбции.
- Одновременное применение препаратов кальция, магния, алюминия, железа (в том числе антацидов) — снижение абсорбции, интервал между препаратами не менее 1 ч.
- Салицилаты — высокий риск расстройств пищеварительного тракта.

Беременность

Рекомендации FDA категории С. Не применять. У животных — нарушение имплантации плода, неполное эмбриональное окостенение, снижение массы плода, нарушения родоразрешения, материнская смертность.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять во время кормления грудью.

Торговые наименования, формы выпуски и производители**Для приема внутрь**

- Линдрон, таб. 10 мг №7; 10 мг №14; 10 мг №28; 70 мг №4;
- остеален, таб. 10 мг №28;
- стронгос, таб. 10 мг №30; 70 мг №4; 70 мг №10; 70 мг №28; 70 мг №30;
- теванат, таб. 70 мг №4; 10 мг №7;
- фосамакс, таб. 10 мг №14; 10 мг №28; 10 мг №56; 70 мг №4; 70 мг №7; 70 мг №14; 70 мг №28; 70 мг №56.

Ибандроновая кислота (*Ibandronic acid*)**Фармакологический/химический класс АТХ**

Средства, влияющие на структуру и минерализацию костей/бисфосфонаты.

Терапевтический класс АТХ

Средства для лечения заболеваний костей.

Механизм действия

Ингибитор активности остеокластов, ингибирование костной резорбции, стимуляция остеогенеза.

Фармакологические эффекты

Уменьшение костной резорбции.

Фармакокинетика

Абсорбция происходит в верхних отделах пищеварительного тракта. $F = 0,6\%$, уменьшается при приеме пищи на 90% по сравнению с приемом натощак. Связывается с белками плазмы — $90,9-99,5\%$. $V_D = 90$ л. $T_{1/2} = 10-60$ ч. $Cl = 60$ мл/мин. Системный клиренс $84-160$ мл/мин. Элиминация преимущественно почками, невсосавшийся препарат элиминируется в неизменном виде с фекалиями. Не удаляется при гемодиализе.

Показания к применению и дозирование

- Снижение риска патологических переломов, уменьшение боли, снижение потребности в проведении лучевой терапии при болевом синдроме и угрозе переломов, в том числе у пациентов с метастазами в кости.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, гиперчувствительность к ибандронату или другим бисфосфонатам.
- *С осторожностью!* Почечная недостаточность (КК <30 мл/мин), гипокальциемия (скорректировать до начала лечения).

Побочные эффекты

- Бронхит, пневмония, фарингит, инфекции верхних дыхательных путей; инфекции мочевого тракта; склерит, эписклерит, увеит; диспепсия, боль в животе, диарея, рвота; головная боль; боль в конечностях, артрит; гипокальциемия, гипофосфатемия; бронхоспазм при аспириновой бронхиальной астме.
- Местные реакции: боль и жжение в месте введения, флебит.
- Редко: аллергические реакции, астения, головокружение, миалгия, гиперхолестеринемия.

Дозирование

Внутривенно капельно, в течение 2 ч. Дозу подбирают индивидуально. У больных с остеолитическими метастазами в кости используют более низкую дозу, чем у больных с гуморальным типом гиперкальциемии. При гиперкальциемии 3 ммоль/л (12 мг%) и более вводят однократно 4 мг; при содержании Ca^{2+} менее 3 ммоль/л — 2 мг. Максимальная доза — 6 мг. Повторная инфузия — через 18–19 сут (после доз 2 и 4 мг) или 26 сут (после дозы 6 мг).

Передозировка

- Симптомы раздражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (боль в животе, диспепсия, эзофагит, гастрит), гипокальциемия (судороги, аритмия), гипофосфатемия (оссалгия, нарушение дыхания, необычная усталость или слабость, конвульсии).
- Лечение: молоко или Ca^{2+} -содержащие антациды для связывания препарата (из-за риска развития раздражения пищевода не следует вызывать рвоту), коррекция электролитных нарушений.

Клинически значимые взаимодействия

- Препараты алюминия, магния (антациды), кальция, железа, витамины — препятствуют всасыванию ибандроната.
- НПВС (особенно ацетилсалициловая кислота) — раздражение пищеварительного тракта.
- Аминогликозиды — повышение опасности развития гипокальциемии.
- Кальцийсодержащие растворы — не совместимы.

Беременность

Рекомендации FDA категории C. У животных материнская смертность, эмбриональная перинатальная и постнатальная смертность, неполное эмбриональное окостенение. Не применять!

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Список основных лекарственных средств ВОЗ

Не представлен.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Бонвива, таб. п.о. 150 мг №1; 150 мг №3; 50 мг №28.

Парентеральное введение

- Бонвива, р-р для в/в введ. 1 мг/мл — 3 мл №1; 1 мг/мл — 2 мл №1;
- бондронат, конц. для приг. р-ра для инф. 1 мг/мл — 6 мл №1.

7.9. АНТИГЕСТАГЕНЫ

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
Антигестагены					
Мифепристон	1	Да	Нет	Нет данных	Нет данных

Мифепристон (*Mifepristone*)

См. главу 1.2. Лекарственные средства, повышающие тонус и сократительную активность миометрия; главу 9. Средства адъювантной терапии гинекологических заболеваний.

Глава 8

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

8.1. ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беремен- ность	лактация
		при бере- менности	при лактации		
Меглюмина акридона- цетат	1	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Оксодигидроакридини- лацетат натрия	2	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Аминодигидрофтала- зиндион натрия	3	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Иммуноглобулин чело- века нормальный	4	Нет	Нет	С	Нет данных
Рибонуклеат натрия	5	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Тилорон	6	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Инозин пранобекс	7	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Вобэнзим	8	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Пирогенал	9	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Продигиозан	10	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Азоксимера бромид	11	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Левамизол	12	Да	Нет	Нет данных	Нет данных
Глюкозаминил мур- амиддипептид	13	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Имунофан	14	Да	Нет	Нет данных	Нет данных

Меглюмина акридонацетат (*Meglumine acridonacetate*)

См. главу 5. Иммунотропные лекарственные средства. Лекарственные средства для профилактики реус-конфликта.

Аминодигидрофталазиндион натрия (*Aminodihydrophthalasindione sodium*)

См. главу 5. Иммунотропные лекарственные средства. Лекарственные средства для профилактики реус-конфликта.

Иммуноглобулин человека нормальный (*Immunglobulin human normal*)

См. главу 5. Иммунотропные лекарственные средства. Лекарственные средства для профилактики реус-конфликта.

Рибонуклеат натрия (*Sodium ribonucleate*)

См. главу 5. Иммунотропные лекарственные средства. Лекарственные средства для профилактики реус-конфликта.

Дезоксирибонуклеат натрия (*Dezocsiribonucleat natrium*)

См. главу 5. Иммунотропные лекарственные средства. Лекарственные средства для профилактики реус-конфликта.

Фармакологический/химический класс

Иммуномодулятор.

Терапевтический класс

Иммуномодулирующее средство.

Механизм действия

Активирует противовирусный, противогрибковый и противомикробный иммунитет, повышает резистентность организма к инфекциям, оказывает иммуномодулирующее действие на клеточном и гуморальном уровнях: стимулирует В-лимфоциты, активирует Т-хелперы и т.д. Повышает неспецифическую резистентность организма, приводит к оптимизации воспалительной реакции и специфического иммунного ответа на антигены. Стимулирует репарацию и регенерацию: ускоряет заживление ран и язвенно-некротических поражений кожи и слизистых оболочек, активирует рост грануляций и эпителия.

Фармакологические эффекты

- Иммуномодулирующий.
- Регенерирующий.
- Репаративный.

Тилорон (*Tiloron*)

См. главу 5. Иммунотропные лекарственные средства. Лекарственные средства для профилактики реус-конфликта.

Инозин пранобекс (*Inosine pranobex*)

См. главу 5. Иммуотропные лекарственные средства. Лекарственные средства для профилактики резус-конфликта.

Вобэнзим (*Wobenzym*)

Фармакологический/химический класс

Иммуномодулятор.

Терапевтический класс

Иммуномодулирующее, иммуностимулирующее средство.

Механизм действия

Осуществляет стимуляцию и регуляцию уровня функциональной активности моноцитов-макрофагов, естественных киллерных клеток, стимулирует противоопухолевый иммунитет, цитотоксические Т-лимфоциты, фагоцитарную активность клеток. Вобэнзим регулирует механизмы неспецифической защиты (выработка интерферонов), тем самым проявляя противовирусное и противомикробное действие. Под воздействием вобэнзима снижается количество циркулирующих иммунных комплексов и происходит выведение мембранных депозитов иммунных комплексов из тканей. Вобэнзим ускоряет лизис токсичных продуктов обмена веществ и некротизированных тканей. Улучшает рассасывание гематом и отеков, нормализует проницаемость стенок сосудов.

Фармакологические эффекты

- Иммуномодулирующий.
- Противовоспалительный.
- Фибринолитический.

Фармакокинетика

При введении в организм до 90% фиксируется на поверхности циркулирующих лейкоцитов крови, около 10% остается в циркулирующей плазме и некоторое количество адсорбируется на мембранах эритроцитов.

Показания к применению и дозирование

- Хронические воспалительные заболевания женских половых органов.
– В начале лечения рекомендуется доза от 5 до 10 драже 3 раза в день. Поддерживающая доза составляет от 3 до 5 драже в день. Препарат рекомендуется принимать не менее чем за 30 мин до еды.
- Предотвращение побочных эффектов заместительной гормональной терапии, гормональной контрацепции.
- Профилактика и лечение послеоперационных осложнений (воспалений, тромбозов, отеков), спаячной болезни, посттравматических и лимфатических отеков.

Противопоказания

- Заболевания, связанные с повышенной вероятностью кровотечений (гемофилия, тромбоцитопения и др.).

Побочные эффекты

В отдельных случаях отмечают незначительные изменения консистенции и запаха кала, кожные высыпания в виде крапивницы.

Клинически значимые взаимодействия

При одновременном приеме вобэнзима с другими лекарствами случаи несовместимости неизвестны. Повышает концентрацию антибиотиков в плазме крови и очаге воспаления.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Применять под контролем врача. Контролируемые исследования не проводились.

Кормление грудью

Применять под контролем врача.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Вобэнзим, таблетки (драже), в упаковке по 40, 200 или 800 шт. — *Mucos pharma* — Германия.

Пирогенал (*Pyrogenalum*)

См. главу 5. Иммуностропные лекарственные средства. Лекарственные средства для профилактики резус-конфликта.

Продигиозан (*Prodigiosanum*)

См. главу 5. Иммуностропные лекарственные средства. Лекарственные средства для профилактики резус-конфликта.

Азоксимера бромид (*Azoximera bromid*)

См. главу 5. Иммуностропные лекарственные средства. Лекарственные средства для профилактики резус-конфликта.

Левамизол (*Levamisole*)

См. главу 5. Иммуностропные лекарственные средства. Лекарственные средства для профилактики резус-конфликта.

Глюкозаминил мурамилдипептид (*Glucoseminil muramiidipeptide*)

См. главу 5. Иммуностропные лекарственные средства. Лекарственные средства для профилактики резус-конфликта.

Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (*Arginil-alfa-aspartil-lisil-valil-tirosil-arginine*)

См. главу 5. Иммуностропные лекарственные средства. Лекарственные средства для профилактики резус-конфликта.

8.2. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
НПВС					
Диклофенак	1	Нет	Нет	В	Нет данных
Ибупрофен	2	Нет	Нет	В	Нет данных
Индометацин	3	Да	Нет данных	В	С
Кетопрофен	4	Нет	Нет	В	Нет данных

Диклофенак (*Diclofenac*)

См. главу 6.10. Болезни суставов и скелетных мышц, в том числе симфизиопатии.

Ибупрофен (*Ibuprofen*)

См. главу 6.10. Болезни суставов и скелетных мышц, в том числе симфизиопатии.

Индометацин (*Indomethacin*)

См. главу 1.1. Лекарственные средства, блокирующие сократительную активность миомерия.

Кетопрофен (*Ketoprofen*)

См. главу 6.10. Болезни суставов и скелетных мышц, в том числе симфизиопатии.

8.3. СРЕДСТВА, УЛУЧШАЮЩИЕ КРОВОТОК В МАЛОМ ТАЗУ. АНТИКОАГУЛЯНТЫ, ДЕЗАГРЕГАНТЫ

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
Антиагреганты					
Ацетилсалициловая кислота	1	Во II, III триместре	Нет	D	Нет данных
Пентоксифиллин	2	Нет	Нет	C	Нет данных
Клопидогрел	3	Да	Да	B	Нет данных
Дипиридамол	4	Да	Да	B	C
Антикоагулянты					
Гепарин натрия	5	Да	Да	C	Нет данных
Эноксапарин натрия	6	Да	Нет	B	Нет данных
Далтепарин натрия	7	Да	Нет	B	Нет данных
Надропарин кальция	8	Да	Нет	Нет данных	Нет данных

Ацетилсалициловая кислота (*Acetylsalicylic acid*)

См. главу 6.8. Средства для лечения тромбофилий.

Пентоксифиллин (*Pentoxifylline*)

См. главу 6.8. Средства для лечения тромбофилий.

Клопидогрел (*Clopidogrel*)

См. главу 6.8. Средства для лечения тромбофилий.

Дипиридамол (*Dipyridamole*)

См. главу 6.8. Средства для лечения тромбофилий.

Гепарин натрия (*Heparin sodium*)

См. главу 6.8. Средства для лечения тромбофилий.

Эноксапарин натрия (*Enoxaparin sodium*)

См. главу 6.8. Средства для лечения тромбофилий.

Далтепарин натрия (*Dalteparin sodium*)

См. главу 6.8. Средства для лечения тромбофилий.

Надропарин кальция (*Nadroparin calcium*)

См. главу 6.8. Средства для лечения тромбозов.

8.4. СРЕДСТВА, УЛУЧШАЮЩИЕ ТРОФИКУ ТКАНЕЙ

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
Актовегин	1	Да	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Декспантенол	2	Да	Да	Нет данных	Нет данных
Цинка гиалуронат	3	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Облепиховое масло	4	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных

Актовегин* (*Actovegin**)

Фармакологический/химический класс АТХ

Не определен.

Терапевтический класс АТХ

Не определен.

Механизм действия

Полностью не изучен. Активация клеточного метаболизма посредством усиления транспорта и накопления глюкозы и кислорода.

Фармакологические эффекты

- Метаболический: стимуляция активности ферментов окислительного фосфорилирования, усиление обмена макроэргических фосфатов и распада лактата.
- Трофический, регенерирующий: усиление кровообращения.

Фармакокинетика

Сложный состав не позволяет проводить фармакокинетические исследования.

Показания к применению и дозирование

Ангиопатия, трофические язвы на фоне хронической венозной недостаточности, далее — см. Приложение 6.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- *С осторожностью!* При парентеральном введении: сердечная недостаточность II–III стадии, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация, сахарный диабет (не усугубляет течение заболевания), гипергликемия.

Побочные эффекты

- Аллергические реакции, крапивница, «приливы» крови, жар, гипертермия.
- Местные реакции: боль, зуд, жжение, слезотечение.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Не описаны.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Пациентку необходимо информировать о следующем

- Состояния, влияющие на лечение.
 - Гиперчувствительность.
 - Олигурия, сахарный диабет II–III степени.
 - Беременность — отсутствуют данные о проникновении актовегина* через плаценту, в грудное молоко и о влиянии на плод, поэтому при беременности и кормлении грудью нужно отменить прием препарата.
- Правильное применение и дозирование.
 - Принимать лекарство так, как назначено врачом.
- Меры предосторожности.
 - Подозрение на беременность.
 - Аллергические реакции.

Резюме и дополнительные сведения — см. Приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для приема внутрь**

- Актовегин, таб. п.о. 200 мг №10; 200 мг №30; 200 мг №50; 200 мг №30000; 4 мг/мл — 250 мл №1; *Nycomed* — Австрия.

Парентеральное введение

- Актовегин, р-р для инф. [в р-ре натрия хлорида 0.9%] 8 мг/мл — 250 мл №1; 40 мг/мл — 10 мл №5; *Nycomed* — Австрия, далее — см. Приложение ☉.

Декспантенол (*Dexpanthenol*)

См. главу 6.12. Лекарственные средства для лечения болезней кожи.

Декспантенол + хлоргексидин (*Dexpanthenol + Chlorhexidine*)**Фармакологический/химический класс АТХ**

Стимулятор репарации тканей.

Терапевтический класс АТХ

Стимулятор репарации тканей.

Механизм действия

Декспантенол в организме трансформируется в пантотеновую кислоту (составную часть коэнзима А), участвующую в процессах ацетилирования, углеводном и жировом обмене, синтезе ацетилхолина, глюкокортикоидов и порфиринов, стимуляции регенерации кожи, прочности коллагеновых волокон, слизистых оболочек, нормализации клеточного метаболизма и ускорении митоза.

Хлоргексидин взаимодействует с бактериальной стенкой, придает ей отрицательный заряд, что вызывает выход цитоплазмы, гибель клетки.

Фармакологические эффекты

- Регенерирующий, метаболический.
- Бактериостатический (при концентрации до 0,01%); бактерицидный (>0,01%), экспозиция 1 мин.

Показания к применению и дозирование

- Лечение острых и хронических вагинитов; эндо/экзоцервицитов, в том числе осложненных эктопией шейки матки — интравагинально, 1 суппозиторий 2 раза в сутки в течение 7–10 дней. При необходимости возможно продление курса лечения до 20 дней.
- Лечение истинных эрозий шейки матки специфической этиологии (в составе комплексной терапии) — интравагинально, 1 суппозиторий 2 раза в сутки в течение 7–10 дней. При необходимости возможно продление курса лечения до 20 дней.
- Препарат применяется для улучшения регенерации слизистой оболочки влагалища и шейки матки после деструктирующих методов лечения (диатермокоагуляции, криодеструкции, лазеродеструкции), в послеоперационном, послеродовом периодах — интравагинально, 1 суппозиторий 2 раза в сутки в течение 7–10 дней. При необходимости возможно продление курса лечения до 20 дней.

Противопоказания

Гиперчувствительность к компонентам препарата.

Побочные эффекты

Возможны аллергические реакции, зуд, жжение, проходящие после отмены препарата.

Клинически значимые взаимодействия

Не совместим с детергентами, содержащими анионную группу (сапонины, натрия лаурилсульфат, натрия карбоксиметилцеллюлоза) и мылами, если они вводятся интравагинально.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Осложнения при применении рекомендуемых суточных доз не зарегистрированы. Разрешен к применению в период беременности (РЛС).

Кормление грудью

Разрешен к применению в период лактации (РЛС). Осложнения у людей при применении рекомендуемых суточных доз не зарегистрированы.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Местное и наружное применение**

- Депантол, суппозитории вагинальные, №10; ОАО «Нижфарм» — РФ.

Цинка гиалуронат (*Zinci hyaluronate*)

См. главу 6.12. Средства для лечения болезней кожи.

Облепиха крушиновидная* (*Hippophae rhamnoides*)**Физико-химические свойства**

Средство растительного происхождения.

Вид и семейство растения

Hippophae rhamnoides L., *Elaeagnaceae*.

Фармакологические эффекты

- Ранозаживляющий.
- Противосклеротический.
- Антиоксидантный (масло облепихи).
- Противосвертывающий (масло облепихи).

Показания к применению и дозирование

Масло.

- Кольпит, эндоцервицит, эрозия шейки матки.
- Местно, при кольпитах и эндоцервицитах смазывают стенки влагалища после предварительной очистки их ватными шариками. При эрозиях шейки матки обильно смоченные тампоны (5–10 мл на тампон) плотно прижимают к эрозированной поверхности, меняя их ежедневно. Курс лечения кольпитов — 10–15 процедур, эндоцервицитов и эрозий — 8–12 процедур. При необходимости — повторный курс через 4–6 нед, далее — см. Приложение ☉.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, беременность, кормление грудью.
- Для приема внутрь: холецистит, холангит, панкреатит, гепатит, холелитиаз.
- Для ректального введения: диарея.

Побочные эффекты

Горечь во рту, жжение (при наружном и ректальном применении), диарея, желчная колика, аллергические реакции.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Снижает цитогенное действие цисплатина, фармрубицина[®] и циклофосфамида.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились. Не применять.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять.

Пациентку необходимо информировать о следующем — см.

Приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приготовления лекарственных форм

- Облепихи плод, сырье раст. 70 кг №1; 150 кг №1; РФ.

Местное и наружное применение

- Гипорамин, мазь для наруж. прим. 0,5% — 20 г №1; РФ, далее — см.

Приложение ☉.

8.5. ГИПОСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	Разрешен			беременность	лактация
	№	при беременности	при лактации		
H₁-антигистаминные средства					
Хлоропирамин	1	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Клемастин	2	Нет	Нет	В	Нет данных
Фексофенадин	3	Да	Да	С	Нет данных
Меггидролин	4	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Стабилизаторы мембран тучных клеток					
Кетотифен	5	Нет	Нет	С	Нет данных

Хлоропирамин (Chloropyramine)

Фармакологический/химический класс АТХ

H₁-антигистаминные средства.

Механизм действия

Блокирует гистаминовые H₁-рецепторы и м-холинорецепторы. Ослабляет спазмогенное действие гистамина на гладкую мускулатуру, уменьшает его гипотензивный эффект и влияние на проницаемость сосудов.

Предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций немедленного типа. Оказывает противозудное, седативное и снотворное действие. Обладает умеренной периферической холинолитической и спазмолитической активностью.

Фармакологические эффекты

Антигистаминный, седативный, снотворный, спазмолитический, противоязвенный, про-
тивоаллергический.

Фармакокинетика

При приеме внутрь полностью и быстро всасывается. Концентрация в крови достигает максимума в течение 2 ч и сохраняется на терапевтическом уровне на протяжении 4–6 ч. Равномерно распределяется в организме, проникает через ГЭБ. Метаболизируется в печени, выводится почками и кишечником.

Показания к применению и дозирование

• Хронические воспалительные заболевания органов малого таза (в составе комплексной терапии).

• Медикаментозная аллергия.

Внутрь во время еды, в/м и в/в, по 25 мг 3–4 раза в сутки (до 150 мг/сут); в/м, в/в — 1–2 мл 2% раствора.

Противопоказания

• Беременность, кормление грудью.

• Гиперчувствительность, в том числе к другим производным этилендиамина.

Побочные эффекты

• *Со стороны нервной системы и органов чувств:* вялость, слабость, замедление психомоторных реакций, сонливость, головокружение, нарушение координации движений.

• *Со стороны органов ЖКТ:* сухость во рту, тошнота, желудочно-кишечные расстройства; редко — гастралгия.

Передозировка

• Симптомы: заторможенность, депрессия, нарушение сознания, редко — гиперемия, гипертермия.

• Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля, солевых слабительных, поддержание деятельности сердечной и дыхательной системы.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Применение препарата у беременных (особенно в I и III триместре) возможно только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Кормление грудью

На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Торговые наименования, формы выпуска

Для приема внутрь и парентерального введения

• Супрастин, таблетки 25 мг: 20 шт., р-р для в/в и в/м введения 20 мг/1 мл: амп. 5 шт.

Клемастин (*Clemastine*)

Фармакологический/химический класс АТХ

H₁-антигистаминные средства.

Механизм действия

Блокирует гистаминовые H₁-рецепторы. Предупреждает развитие вазодилатации и сокращение гладких мышц, индуцируемых гистамином. Уменьшает проницаемость капилляров, тормозит экссудацию и формирование отека, уменьшает зуд. Блокирует холинорецепторы в ЦНС и периферических тканях, оказывает умеренное седативное действие, проявляет анестезирующую активность.

Фармакологические эффекты

Антигистаминный, противоэкссудативный, противоаллергический.

Фармакокинетика

После приема внутрь всасывается почти полностью. C_{max} в плазме крови достигается в течение 2–4 ч, максимальный эффект развивается через 5–7 ч. Связывание с белками плазмы составляет 90–95%. Проходит через ГЭБ, проникает в грудное молоко. Метаболизируется в печени. Выводится в 2 фазы: T_{1/2} первой фазы — 3,6±0,9 ч, T_{1/2} второй фазы — 37±16 ч. Экскретируется с мочой, преимущественно в виде метаболитов (45–65%). Длительность действия составляет 8–12 ч (в некоторых случаях до 24 ч).

Показания к применению и дозирование

- Хронические воспалительные заболевания органов малого таза (в составе комплексной терапии).
- Для приема внутрь: крапивница.
- Для парентерального применения: анафилактический или анафилактоидный шок (комплексная терапия), профилактика аллергических проявлений (применение рентгеноконтрастных средств).

Внутри (до еды) — 1 мг (таблетки) 2 раза в сутки (утром и вечером), при необходимости до 6 мг.

Парентерально: в/в (медленно) или в/м 2 мг 2 раза в сутки.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью.
- Гиперчувствительность.

Побочные эффекты

- *Со стороны нервной системы и органов чувств*: седативный эффект, слабость, ощущение усталости, заторможенность, головная боль, головокружение, сонливость, нарушение координации движений.
- *Со стороны ЖКТ*: тошнота, сухость во рту, желудочный дискомфорт, редко — боль в эпигастрии, запор, в отдельных случаях — анорексия, рвота, диарея.
- *Со стороны респираторной системы*: сгущение бронхиального секрета и затрудненное отхождение мокроты, ощущение давления в грудной клетке, нарушение дыхания, заложенность носа.

- *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* гипотензия (чаще у пожилых людей), сердцебиение, тахикардия, экстрасистолия; гемолитическая анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз.
- *Со стороны мочеполовой системы:* очень редко — затруднение отделения мочи, задержка мочи, учащение мочеиспускания, изменение менструальной функции.

Передозировка

- Симптомы: угнетение ЦНС, сонливость, коллапс, судороги, кома.
- Лечение: индукция рвоты, назначение солевых слабительных (при приеме внутрь); симптоматическая и поддерживающая терапия.

Беременность

Рекомендаций FDA категории В. Противопоказано при беременности.

Кормление грудью

На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Торговые наименования, формы выпуска

Для приема внутрь и парентерального введения

- Табегил, таблетки 1 мг: 20 шт., р-р для в/в и в/м введения 2 мг/2 мл: амп. 5 шт.

Фексофенадин (*Fexofenadine*)

Фармакологический/химический класс АТХ

H₁-антигистаминные средства.

Механизм действия

Селективно блокирует периферические гистаминовые H₁-рецепторы, стабилизирует мембраны тучных клеток, препятствует высвобождению гистамина. Устраняет симптомы аллергии.

Фармакологические эффекты

Антигистаминный, противоаллергический.

Фармакокинетика

Антигистаминный эффект проявляется через 1 ч после приема. Быстро и полностью всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме отмечается через 2,6 ч после приема. Связывание с белками плазмы (преимущественно с альбуминами и α₁-гликопротеинами) составляет 60–70%. Средняя концентрация в плазме после однократного назначения внутрь в дозе 60 мг — 209 нг/мл, равновесный уровень после многократного приема — 286 нг/мл.

Показания к применению и дозирование

- Медикаментозная аллергия.

Внутрь, при крапивнице — 180 мг/сут однократно.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Ограничения к применению

Беременность, лактация.

Побочные эффекты

- *Со стороны нервной системы:* головная боль, редко — головокружение, сонливость или бессонница, менее 1% случаев — усталость, слабость.
- *Со стороны ЖКТ:* менее 2% случаев — тошнота, диспепсия, запор.
- *Со стороны респираторной системы:* редко — ринорея, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, боль в горле.
- *Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови:* редко — лейкопения, анемия.

Передозировка

- Симптомы: головокружение, сонливость, сухость во рту.
- Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля.

Беременность

Рекомендации FDA категории С.

Кормление грудью

Возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для новорожденного.

Торговые наименования, формы выпуска**Для приема внутрь**

- Телфаст, таблетки, покрытые оболочкой, 120 мг: 10 шт., таблетки, покрытые оболочкой, 180 мг: 10 шт.

Меггидролин (*Mebhydrolin*)**Фармакологический/химический класс АТХ**

H₁-антигистаминные средства.

Механизм действия

Блокирует гистаминовые H₁-рецепторы, снижает тонус гладкой мускулатуры (матка), уменьшает проницаемость капилляров и развитие отека, предупреждает возникновение зуда.

Фармакологические эффекты

Антигистаминный, противоаллергический.

Фармакокинетика

После приема внутрь быстро абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность составляет 40–60%. Практически не проникает через ГЭБ. Метаболизируется в печени путем метилирования. Вызывает индукцию микросомальных ферментов печени. Выводится почками.

Показания к применению и дозирование

- Медикаментозная аллергия.

Внутрь: по 50–200 мг 1–2 раза в сутки; максимальные дозы: разовая — 300 мг, суточная — 600 мг.

Противопоказания

- Беременность, лактация.
- Гиперчувствительность.

Побочные эффекты

- *Со стороны нервной системы и органов чувств:* повышенная утомляемость, головокружение, парестезии.
- *Со стороны ЖКТ:* редко — сухость во рту, тошнота, изжога, раздражение слизистой оболочки желудка, боль в эпигастральной области, диспепсические явления, рвота, запор.
- *Со стороны мочевыделительной системы:* нарушение мочеиспускания.
- *Со стороны органов кроветворения:* редко — гранулоцитопения, агранулоцитоз.

Передозировка

- Симптомы: головокружение, сонливость, сухость во рту.
- Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена.

Кормление грудью

Применение не рекомендовано.

Торговые наименования, формы выпуска

Для приема внутрь

- Диазолин, драже 100 мг: 20 шт.

Кетотифен (Ketotifen)**Фармакологический/химический класс АТХ**

Стабилизатор мембран тучных клеток.

Механизм действия

Тормозит высвобождение гистамина и других медиаторов (медленно реагирующая субстанция анафилаксии, лимфокины и др.) из тучных клеток и базофилов. Неконкурентно блокирует H_1 -гистаминовые рецепторы, ингибирует фосфодиэстеразу, повышает уровень цАМФ в клетках. Подавляет сенсibilизацию эозинофилов рекомбинантными цитокинами человека и их накопление в дыхательных путях. Предотвращает развитие симптомов гиперреактивности дыхательных путей, обусловленной фактором активации тромбоцитов или воздействием аллергенов. Предупреждает развитие бронхоспазма (не оказывает бронхорасширяющего действия).

Фармакологические эффекты

Антигистаминный, мембраностабилизирующий, противоаллергический.

Фармакокинетика

После приема внутрь всасывается практически полностью. Биодоступность составляет примерно 50% вследствие эффекта «первого прохождения» через печень. Время достижения C_{\max} в плазме — 2–4 ч, связывание с белками плазмы — 75%. Проходит через ГЭБ и проникает в грудное молоко. Метаболизируется в печени; главный метаболит (кетотифен-N-глюкуронид) практически не активен. Выведение из организма протекает

в две фазы: с $T_{1/2}$ 3–5 ч и 21 ч соответственно. В течение 48 ч с мочой выводится основная часть принятой дозы: 1% — в неизменном виде и 60–70% — в виде метаболитов.

Показания к применению и дозирование

- Профилактика аллергических осложнений.

Внутри (во время еды), взрослым — по 1 мг 2 раза в сутки (утром и вечером).

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью.
- Гиперчувствительность.

Побочные эффекты

- *Со стороны нервной системы и органов чувств:* седативный эффект, замедление скорости реакций, заторможенность, ощущение усталости, легкое головокружение, головная боль, сонливость, редко — беспокойство, нарушение сна.
- *Со стороны ЖКТ:* сухость во рту, повышение аппетита, тошнота, рвота, гастралгия, запор.

Беременность

Рекомендации FDA категории C. Противопоказано при беременности.

Кормление грудью

На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Торговые наименования, формы выпуска

Для приема внутрь

- Кетотифен, таблетки 1 мг: 30 шт.

8.6. СРЕДСТВА ДЛЯ ФОНОФЕРЕЗА

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
Ихтамол	1	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Глюкокортикоиды					
Гидрокортизон	2	Нет	Нет	C	Нет данных
Анальгетики					
Метамизол натрия	3	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Ферменты					
Гиалуронидаза	4	Нет	Нет	C	Нет данных

Ихтаммол

Показания к применению

Ректальные свечи и раствор в глицероле — сальпингофорит, эндометрит. Мазь для наружного применения и раствор в глицероле — кожные инфекции, ожоги, рожа, экзема, фурункулез, невралгия, артрит.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Местное и наружное применение

- Ихтиол, мазь для наруж. прим. 20% — 15 г №1; 20% — 15 г №49; 20% — 25 г №1; 20% — 25 г №49; Борисовский завод медпрепаратов РУП — Беларусь;
- ихтиол, мазь для наруж. прим. 10% — 1 кг №8; 10% — 2 кг №4; 10% — 25 г №1; 10% — 35 г №1; Дальхимфарм ОАО — РФ.

Ректальное введение

- Ихтиол, супп. рект. 200 мг — №10; РФ.

Гидрокортизон (Кортизол, *Hydrocortisone, Cortisol*)

См. главу 6.10. Болезни суставов и скелетных мышц, в том числе сим-физиопатии.

Метамизол натрия (*Metamizole sodium*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Производное пиразолона.

Терапевтический класс АТХ

Другие анальгетики и антипиретики.

Механизм действия

Вызывает неселективную блокаду ЦОГ и снижение синтеза проста-гландинов и их предшественников из арахидоновой кислоты.

Фармакологические эффекты

- Противовоспалительный (выражен незначительно).
- Анальгезирующий, жаропонижающий.
— Развивается через 20–40 мин после приема внутрь и достигает мак-симума через 2 ч.

Фармакокинетика

Хорошо и быстро всасывается в ЖКТ. В стенке кишечника гидроли-зуется с образованием активного метаболита (4-метил-амино-антипирин); неизмененный метамизол натрия в крови отсутствует (обнаруживают в плазме в незначительном количестве только после внутривенного введе-ния). Проникает в грудное молоко (в терапевтических дозах). Связь ак-тивного метаболита с белками плазмы — 50–60%. Биотрансформация в печени. Элиминация почками (в небольшом количестве в виде metabo-литов).

Показания к применению и дозирование

- Лихорадочный синдром: инфекционно-воспалительные заболевания.
- Болевой синдром слабой и умеренной степени выраженности (альгодисменорея).
 - По данным некоторых исследований однократная доза метамизола натрия равна по эффективности другим болеутоляющим средствам. При внутримышечном введении препарат менее эффективен, чем диклофенак в дозе 75 мг.
 - НПВС, как и опиоидные анальгетики, обеспечивают эффективную анестезию при почечной колике, далее — см. Приложение 8.

Противопоказания

- Беременность (особенно I триместр и последние 6 нед), кормление грудью.
- Гиперчувствительность.
- Угнетение кроветворения (агранулоцитоз, цитостатическая или инфекционная нейтропения).
- Анемия, лейкопения, печеночная и (или) почечная недостаточность.
- Аспириновая форма бронхиальной астмы.

Побочные эффекты

- Мочевыделительная система: нарушение функций почек, олигурия, анурия, протеинурия, интерстициальный нефрит, окрашивание мочи в красный цвет.
- Аллергические реакции: крапивница (в том числе на конъюнктиве и слизистых оболочках носоглотки), ангионевротический отек, в редких случаях — злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), бронхоспастический синдром, анафилактический шок.
- Органы кроветворения: агранулоцитоз (недостаточно сведений для рекомендации использования метамизола натрия при головной боли), лейкопения, тромбоцитопения.
- Прочие: снижение артериального давления, тошнота.
- Местные реакции: при внутримышечном введении возможно образование инфильтратов в месте введения.
- При внутривенном применении — сонливость, сухость во рту.

Передозировка

- Тошнота, рвота, гастралгия, олигурия, гипотермия, снижение артериального давления, тахикардия, одышка, шум в ушах, сонливость, бред, нарушение сознания, острый агранулоцитоз, геморрагический синдром, острая почечная и (или) печеночная недостаточность, судороги, паралич дыхательной мускулатуры.
- Лечение: промывание желудка, солевые слабительные, активированный уголь, форсированный диурез, гемодиализ, при развитии судоро-

рожного синдрома — внутривенное введение диазепама и быстродействующих барбитуратов.

Клинически значимые взаимодействия — см. Приложение ☉

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена.

Кормление грудью

Выделяется с грудным молоком в виде метаболитов.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Анальгин, капс. 250 мг — №10; 250 мг — №20; — РФ, далее — см. Приложение ☉.

Гиалуронидаза (*Hyaluronidase*)

См. главу 6.10. Болезни суставов и скелетных мышц, в том числе сим-физиопатии.

СРЕДСТВА АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беремен- ность	лактация
		при бере- менности	при лактации		
Гестагены					
Медроксипрогестерон	1	Нет	Нет	X	Нет данных
Дидрогестерон	2	Да	Нет	Нет данных	Нет данных
Левоноргестрел	3	Нет	Ограни- чено	X	Нет данных
Антипрогестагены					
Мифепристон	4	Да	Нет	Нет данных	Нет данных
Агонисты ГнРГ					
Бусерелин	5	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Гозерелин	6	Нет	Нет	D	Нет данных
Трипторелин	7	Нет	Нет	X	Нет данных
Лейпрорелин	8	Нет	Нет	X	Нет данных
Антагонисты ГнРГ					
Цетрореликс	9	Нет	Нет	X	Нет данных
Антигонадотропины					
Даназол	10	Да	Да	C	Нет данных
КОК					
Диеногест + ЭЭ	11	Нет	Нет	X	Нет данных
Дроспиренон + ЭЭ	12	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Ципротерон + ЭЭ	13	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Гипогликемические синтетические средства					
Метформин	14	Да	Нет	C	C

9.1. МИОМА МАТКИ

Консервативного лечения миомы матки, как и любой опухоли, не существует. Однако в отсутствие показаний к хирургическому лечению допустимо в процессе диспансерного наблюдения применение средств, рекомендованных для ограничения роста опухоли, например:

- в качестве адьювантной терапии;
- при наличии противопоказаний для оперативного лечения;
- при отсутствии маточных кровотечений, приводящих к анемии;
- если опухоль увеличивает размер матки менее чем до 12 нед беременности;
- при интрамуральном и субсерозном расположении узлов (на широком основании).

В качестве лекарственных средств используют гестагены, агонисты и антагонисты ГнРГ, антигонадотропины.

9.2. ЭНДОМЕТРИОЗ

Радикальных методов консервативной терапии нет. Именно поэтому различные терапевтические воздействия, используемые при лечении эндометриоза, преследуют, в конечном итоге, одну и ту же цель — угнетение гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и развитие атрофических изменений в ткани эндометриоидных гетеротопий.

Подбор препаратов (КОК, гестагены, антиэстрогены, агонисты, антагонисты ГнРГ) и методика их применения зависят от возраста больных, локализации и степени распространения эндометриоза, переносимости медикаментов, наличия сопутствующей гинекологической и соматической патологии.

Доказательности категории А ни один из существующих консервативных методов лечения не имеет.

9.3. СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Цель лечения:

- регуляция ритма менструаций;
- профилактика гиперплазии эндометрия;
- уменьшение кожных проявлений андрогенизации;
- восстановление фертильности.
- При наличии олигоменореи: гормонотерапия прогестагенами (медроксипрогестерон 10 мг или прогестерон 100 мг или дидрогестерон 10 мг) во вторую фазу цикла (14 дней), длительность терапии определяют индивидуально.
- При отсутствии ожирения: может быть назначена системная терапия, направленная на уменьшение продукции андрогенов в железах.

Используют КОК, содержащие прогестагены с антиандрогенной активностью или с отсутствием андрогенного эффекта [этинилэстрадиол + диенгест 30 мкг + 2 мг (жанин*), или этинилэстрадиол + ципротерон 35 мкг + 2 мг (диане-35*), или этинилэстрадиол + дроспиренон 30 мкг + 3 мг (ярина*)].

- При гирсутизме: КОК назначают в сочетании с антиандрогенами, блокирующими андрогенные рецепторы и снижающими активность 5 α -редуктазы (ципротероном 10—50 мг/сутки или спиронолактоном 100 мг/сутки или флутамидом 250 мг/сутки). Для получения терапевтического эффекта — длительность терапии не менее 6 мес.
- Пациенткам с выраженной гиперандрогенией, резистентным к начальной терапии, назначают агонисты ГнРГ в виде ежемесячных инъекций в течение 6 мес: гозерелин 3,6 мг или лейпрорелин 3,75 мг, или трипторелин 3,75 мг, или бусерелин 3,75 мг (или по 300 мг эндоназально 3 раза в сутки).

Рекомендуют назначение антидиабетических препаратов, повышающих чувствительность к инсулину, корригирующих гиперинсулинемию и гиперандрогению, так называемых инсулиносенситайзеров: препараты из группы бигуанидов — метформин (1500 мг/сутки). Терапию можно проводить в течение 12 мес, в случае отсутствия беременности — в сочетании со стимуляторами овуляции.

Гестагены

Медроксипрогестерон (*Medroxyprogesterone*)

См. главу 7.1. Эстрогены, гестагены, глюкокортикоиды.

Дидрогестерон (*Dydrogesterone*)

См. главу 7.1. Эстрогены, гестагены, глюкокортикоиды.

Левоноргестрел (*Levonorgestrel*)

См. главу 7.1. Эстрогены, гестагены, глюкокортикоиды.

Антипрогестагены

Мифепристон (*Mifepristone*)

Фармакологический класс

Антипрогестаген.

Механизм действия

Полностью ингибирует эффекты прогестерона на этапе связывания с рецепторами. Отмечен антагонизм с глюкокортикостероидами.

Фармакокинетика

Связь с белками плазмы — 98%. Биотрансформация в печени. $T_{1/2}$ — 18 ч, начинается медленно, со временем ускоряется. TC_{max} после приема — 1,3 ч.

Показания к применению

- Адъювантная терапия миомы матки.

Внутрь по 1 таблетке (50 мг) ежедневно. Курс лечения 3 мес.

Противопоказания

- Беременность, лактация.
- Гиперчувствительность к мифепристону.
- Тяжелая экстрагенитальная патология.
- Острая, хроническая почечная и печеночная недостаточность.
- Воспалительные заболевания половых органов.
- Субмукозная миома матки.
- Опухоли яичников, гиперплазия эндометрия.

Применение с осторожностью

При хронических обструктивных заболеваниях легких, бронхиальной астме, артериальной гипертензии, нарушениях ритма сердца, сердечной недостаточности

Клинически значимые лекарственные взаимодействия:

Ингибиторы цитохрома P450 (эритромицин, итраконазол, кетолонзол, грейпфрутовый сок) могут угнетать метаболизм мифепристона и повышать его уровень в плазме крови

Побочные эффекты

Нарушение менструального цикла, аменорея, чувство дискомфорта внизу живота, общая слабость, головная боль, тошнота и рвота, головокружение, гипертермия, крапивница.

Беременность и кормление грудью

Противопоказан к применению

Торговые наименования и формы выпуска

- Гинестрил, таблетки 50 мг; ЗАО «ОХФК» — РФ.

Агонисты ГНРГ

Бусерелин (*Buserelin*)

См. главу 7.2. Антиэстрогены. Гонадотропины и антигонадотропины.

Гозерелин (*Goserelin*)

См. главу 7.2. Антиэстрогены. Гонадотропины и антигонадотропины.

Трипторелин (*Triptorelin*)

См. главу 7.2. Антиэстрогены. Гонадотропины и антигонадотропины.

Лейпрорелин (*Leuprorelin, Leuprolide*)

См. главу 7.2. Антиэстрогены. Гонадотропины и антигонадотропины.

Антагонисты ГнРГ**Цетрореликс (*Cetrorelix*)**

См. главу 7.2. Антиэстрогены. Гонадотропины и антигонадотропины.

Антигонадотропины**Даназол (*Danazol*)**

См. главу 7.2. Антиэстрогены. Гонадотропины и антигонадотропины.

КОК**Диеногест + этинилэстрадиол (*Dienogest + Ethinylestradiol*)**

См. главу 7.5. Гормональные контрацептивы.

Дроспиренон + этинилэстрадиол (*Drospirenon + Ethinylestradiol*)

См. главу 7.5. Гормональные контрацептивы.

Ципротерон + этинилэстрадиол (*Cyproterone + Ethinylestradiol*)

См. главу 7.5. Гормональные контрацептивы.

Гипогликемические синтетические средства**Метформин (*Metformin*)**

См. главу 6.5. Сахарный диабет и беременность.

Глава 10

ОБЕЗЗАРАЖИВАЮЩИЕ И НОРМАЛИЗУЮЩИЕ БИОЦЕНОЗ ВЛАГАЛИЩА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

10.1. ОБЕЗЗАРАЖИВАЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
Хлоргексидин	1	Да	Да	B	Нет данных
Повидон-йод	2	Нет	Нет	D	Нет данных
Деквалиния хлорид	3	В III триместре	Нет	Нет данных	Нет данных

Хлоргексидин (*Chlorhexidine*)

Фармакологический, химический класс

- Производные бигуанида, амиды;
- антисептики и дезинфектанты;
- противомикробные средства.

Терапевтический класс

Антисептик и дезинфектант.

Механизм действия:

Взаимодействует с бактериальной стенкой, придает ей отрицательный заряд, что вызывает выход цитоплазмы, гибель клетки.

Фармакологические эффекты

- Бактериостатический (при концентрации до 0,01%); бактерицидный (>0,01%), экспозиция 1 мин.
- Фунгицидный — 0,05%, экспозиция 10 мин.
- Дезинфицирующий — 0,01–1%.

Спектр противомикробной активности

- Грамположительные и грамотрицательные бактерии, включая *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema*

spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas spp.*, *Chlamydia spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis* другие инфекции, передаваемые половым путем (в том числе вирус простого герпеса).

- Простейшие — *Trichomonas spp.*
- Не действует на кислотоустойчивые формы бактерий, микробные споры.

Фармакокинетика

При интравагинальном применении практически не всасывается, системного действия не оказывает

Показания к применению и режим дозирования

- Бактериальные и грибковые заболевания в акушерстве и гинекологии — интравагинально, 1 суппозиторий 2 раза в сутки в течение 7–10 дней, в зависимости от характера заболевания.
- Профилактика инфекций, передаваемых половым путем (хламидиоз, уреаплазмоз, трихомониаз, гонорея, сифилис, генитальный герпес — применение не позднее 2 ч после полового акта) — 1 суппозиторий ввести глубоко во влагалище. После процедуры не мочиться в течение 2 ч.
- Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений в акушерстве и гинекологии [перед оперативным лечением гинекологических заболеваний, перед родами и абортom, до и после установки внутриматочной спирали (ВМС), до и после диатермокоагуляции шейки матки, перед внутриматочными исследованиями].

Противопоказания

При интравагинальном применении

Гиперчувствительность к компонентам препарата.

Побочные эффекты — см. Приложение

Клинически значимые взаимодействия

- Альгинаты, трагаканты, каолин, нерастворимые соли кальция, магния, цинка, очень жесткая вода — снижение активности.
- Бораты, бикарбонаты, карбонаты, хлориды, цитраты, нитраты, фосфаты и сульфаты — выпадение осадка в сочетании с хлоргексидином в концентрации 0,05%, в разведении 0,01% и более осадка не выпадает.
- Калий йодид с хлоргексидином ацетатом — инактивация.
- Кора пробкового дерева — инактивация.
- Препараты, содержащие мыла, анионы, поверхностно активные вещества — инактивация.

Беременность

При системном применении

Рекомендации FDA категории В. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились.

При интравагинальном применении

Возможно применение во время беременности.

Кормление грудью**При системном применении**

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

При интравагинальном применении

Возможно применение во время грудного вскармливания.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Интравагинальное применение**

- Гексикон, суппозиторий вагинальный 16 мг — №1; 16 мг — №10; ОАО «Нижфарм», далее — см. Приложение ☉.

Повидон-йод (*Povidone-iodine*)**Фармакологический, химический класс**

- Препараты йода;
- перевязочный материал с противомикробными средствами;
- другие противомикробные и антисептические средства в гинекологии, антисептики для лечения органов дыхания.

Терапевтический класс

- Антисептик и дезинфектант;
- медицинский перевязочный материал;
- другие дерматологические средства;
- гинекологические дезинфектанты и антисептики.

Механизм действия

Высвобождаясь из комплекса с поливинилпирролидоном, йод (I_2) осаждает белки микроорганизмов, образуя соли прямым галогенированием, превращаясь в йодид. Противомикробное действие зависит от кислотности среды (снижение pH повышает эффективность).

Фармакологические эффекты

- Антисептический.
- Дезинфицирующий.

Спектр противомикробной активности

- Бактерии (оказывает бактерицидный эффект), грибы, вирусы, простейшие, цисты, споры. Не зависит от присутствия сыворотки, крови или вагинального отделяемого.

Фармакокинетика

Абсорбция неповрежденной кожей и слизистыми незначительная, увеличивается при повреждении. Абсорбция щитовидной железой. Элиминация почками, со слюной, потом и грудным молоком в неизмененном виде.

Показания к применению и режим дозирования

- Грибковые поражения половых органов — свечи интравагинально при подострых и хронических вагинитах перед сном, в течение 14 дней по 1 свече (независимо от менструального цикла). При острых вагинитах — по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 7 дней.

- 2 pessария на ночь при кандидозе влагалища, курс — 28 дней; эффективен у 94–96% больных.
- Трихомоноз — свечи интравагинально при подострых и хронических вагинитах, перед сном, в течение 14 дней по 1 свече (независимо от фазы менструального цикла). При острых вагинитах — по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 7 дней.
 - 2 pessария на ночь при трихомонозе влагалища, курс — 28 дней; эффективен у 92–94% больных.
 - Бактериальный вагинит — свечи интравагинально при подострых и хронических вагинитах перед сном, в течение 14 дней по 1 свече (независимо от менструального цикла). При острых вагинитах — по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 7 дней, далее — см. Приложение 6.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, тиреотоксикоз, герпетический дерматит Дюринга; период новорожденности (особенно у недоношенных). Недоношенные новорожденные (рожденные на сроке 32 нед и менее), дети массой тела менее 1,5 кг.
- *С осторожностью!* ХПН, беременность (II–III триместры), кормление грудью.

Побочные эффекты

- Местные — дерматит (сыпь, зуд, местный отек: 1–10%), ожог: <1%.
- Системные — при обработке поврежденной кожи или нанесении на большие площади возможны метаболический ацидоз, гипернатриемия, нарушение почечной функции.
- Анафилаксия.

Клинически значимые взаимодействия

- Активность снижается при повышении pH.
- Перекись водорода — взрывоопасен.
- Настойка бензойной смолы — тяжелые ожоги.
- Дезинфицирующие средства, содержащие ртуть, — несовместим.
- Окислители, соли щелочей и вещества с кислой реакцией — несовместим.

Беременность

Рекомендации FDA категории D. Избегать регулярного использования или не применять; проникает через плаценту, оказывает воздействие на плод: развитие зоба, гипотиреоз.

Кормление грудью

Использование повидона-йода в виде вагинального геля у кормящих приводит к повышению концентрации йода в молоке и появлению запаха йода кожи грудничков. Несмотря на это, Американская ассоциация педиатров считает использование повидона-йода совместимым с кормлением.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Интравагинальное применение**

- Бетадин, суппозиторий вагинальный, 200 мг — №7; 200 мг — №14; Эгис Фармацевтический завод ОАО — Венгрия, далее — см. Приложение ☞.

Деквалиния хлорид (*Dequalinium chloride*)**Терапевтический класс**

Антисептик и дезинфектант.

Состав

Деквалиния хлорид 10 мг.

Механизм действия

Деквалиния хлорид активен в отношении большинства грамположительных бактерий *Streptococcus spp.*, включая (бета-гемолитические стрептококки группы А и В), *Staphylococcus aureus*, *Listeria spp.*; анаэробов *Peptostreptococcus* (группы D), грибов рода *Candida* (*Candida tropicalis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*), грамотрицательных бактерий *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Serratia spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.* и простейших (*Trichomonas vaginalis*).

Фармакокинетика

При интравагинальном введении крайне незначительное количество деквалиния хлорида всасывается через слизистую оболочку влагалища в системный кровоток, метаболизируется до производного 2,2-дикарбоновой кислоты и выводится в неконъюгированной форме через кишечник.

Показания к применению и дозирование

- Бактериальный вагиноз.
 - Кандидозный вагинит.
 - Трихомонадный вагинит.
 - Санация влагалища перед гинекологическими операциями и родами.
- Рекомендуемый режим дозирования — 1 вагинальная таблетка в сутки.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата. Язвенные поражения эпителия влагалища и шейки матки.
- Не рекомендуется применение деквалиния хлорида до начала половой жизни.

Беременность и кормление грудью

- Данные по применению в I и II триместре беременности и в период грудного вскармливания отсутствуют. Возможно использование препарата в период беременности для санации родовых путей перед родами.
- При необходимости использования препарата в период лактации необходимо решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Торговые наименования, формы выпуска и производители
Интравагинальное применение

- Флуомизин, таблетки вагинальные 10мг, №6; Medinova Ltd., Швеция, для ООО «Инвар» — РФ.

10.2. СРЕДСТВА, НОРМАЛИЗУЮЩИЕ БИОЦЕНОЗ ВЛАГАЛИЩА

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
Лактобактерии ацидофильные + эстриол	1	Во II, III триместре	Да	Нет данных	Нет данных
Лактобактерии ацидофильные	2	Да	Да	Нет данных	Нет данных
Бифидумбактерии	3	Да	Да	Нет данных	Нет данных
L-Аскорбиновая кислота	4	Да	Да	Нет данных	Нет данных

Лактобактерии ацидофильные + эстриол (*Lactobacillus acidophilus* + *Estriol*)

Фармакотерапевтическая группа

Эстроген + эубиотик.

Состав

Лактобактерии ацидофильные (лиофилизат) 50,00 мг (не менее 100 млн жизнеспособных бактерий), эстриол 0,03 мг.

Механизм действия

- Обе активные субстанции: входящие в состав препарата эстриол и лактобактерии *Lactobacillus acidophilus* участвуют в физиологическом механизме поддержания нормального биоценоза влагалища.
- *Lactobacillus acidophilus* — одни из доминирующих микроорганизмов влагалища здоровой женщины, обладающие антагонистической активностью в отношении патогенных и условно патогенных микроорганизмов за счет выработки молочной кислоты, перекиси водорода и бактериоцинов.
- Эстриол является эстрогеном короткого действия, оказывает защитное трофическое действие на влагалищный эпителий и не имеет системного воздействия на организм женщины.

Фармакокинетика

- При введении препарата во влагалище освобождаются лиофилизированные бактерии и эстриол.
- Всасывание эстриола исследовано у женщин в постменопаузе. После повторного применения препарата его концентрация в плазме соответствует концентрации эндогенного несвязанного эстриола. Максимальная концентрация несвязанного эстриола в плазме крови не отличается от исходной, что свидетельствует об отсутствии системного всасывания.

Показания к применению и дозирование

- Восстановление флоры *Lactobacillus acidophilus* после местного и/или системного лечения антибиотиками или другими химиотерапевтическими средствами.
- Эстрогензависимые атрофические вагиниты в постменопаузе, в том числе в сочетании с заместительной гормональной терапией (ЗГТ).
- Бактериальный вагиноз.

Для восстановления флоры *Lactobacillus acidophilus* после местного и/или системного лечения антибиотиками или другими химиотерапевтическими средствами, а также при лечении бактериального вагиноза: по 1–2 вагинальные таблетки ежедневно на протяжении 6–12 дней.

При лечении эстрогензависимых атрофических вагинитов в постменопаузе: по 1 вагинальной таблетке ежедневно на протяжении 6–12 дней, далее поддерживающая доза — 1 вагинальная таблетка 1–2 раза в неделю.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к препарату или его компонентам.
- Злокачественные эстрогензависимые новообразования, в том числе молочных желез, матки и влагалища (диагностированные, в анамнезе, и при подозрении на них).
- Эндометриоз (подозреваемый или диагностированный).
- Кровотечения из влагалища неясной этиологии.
- Применение у девушек до начала половой жизни.
- Нелеченная гиперплазия эндометрия.

Побочные эффекты

Возможно ощущение жжения (жара) во влагалище, редко покраснение и зуд вульвы и влагалища.

Клинически значимые взаимодействия

Lactobacillus acidophilus чувствительны к многочисленным антибактериальным лекарственным средствам (местного или системного применения). Сопутствующее лечение такими средствами может привести к уменьшению эффективности.

Беременность и кормление грудью

Применение в I триместре беременности нежелательно. Возможно применение препарата во II–III триместрах беременности и в период лактации.

Нежелательного влияния лактобацилл и эстриола на беременность и состояние плода/новорожденного не обнаружено. Однако долгосрочных клинических исследований по влиянию эстриола на плод не проводилось.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Интравагинальное применение.

- Гинофлор Э, таблетки вагинальные №6; Medinova Ltd., Швейцария, для ООО «Инвар» — РФ.

Лактобактерии ацидофильные (*Lactobacillus acidophilus*)

Фармакотерапевтическая группа

Средства, нормализующие микрофлору кишечника.

Механизм действия

Живые лактобактерии, входящие в препарат, обладают антагонистической активностью в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных бактерий (включая стафилококки, протей, энтеропатогенную кишечную палочку), нормализуют пищеварительную деятельность ЖКТ, улучшают обменные процессы, способствуют восстановлению естественного иммунитета. Метаболизируют гликоген вагинального эпителия до молочной кислоты, которая поддерживает pH влагалища на уровне 3,8–4,2. Молочная кислота в высокой концентрации создает неблагоприятные условия для жизнедеятельности кислочувствительных патогенных и условно-патогенных бактерий.

Показания к применению и дозирование

- Дисбактериоз урогенитального тракта, в том числе при воспалительных заболеваниях мочеполовых путей инфекционной и неинфекционной природы — гонорея, урогенитальный хламидиоз, урогенитальный герпес, бактериальный вагиноз (гарднереллез), гормонозависимые кольпиты (сенильные и др.).
- Подготовка к плановым гинекологическим операциям (для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений).
- Предродовая подготовка беременных группы риска в отношении воспалительных заболеваний (для профилактики и лечения дисбактериоза влагалища).

Интравагинально — в виде орошений, аппликаций и суппозиториев.

При воспалительных процессах урогенитального тракта — по 5 доз (в виде раствора) или по 1 дозе (1 суппозиторий) 2 раза в день в течение 5–10 сут.

При нарушении чистоты вагинального секрета у беременных до III–IV ст. — по 1 суппозиторию 1–2 раза в день в течение 5–10 дней и более, до исчезновения клинических симптомов и восстановления чистоты вагинального секрета до I–II ст.

С целью профилактики гнойно-септических осложнений применяют по 1 суппозиторию 1–2 раза в день в течение 5–10 дней (до предполагаемой операции или родоразрешения).

Восстановительная терапия после применения антибиотиков — ректально, по 1 суппозиторию 1–2 раза в день в течение 10 дней. Курс повторяют в течение 3–4 мес с интервалом 10–20 дней.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность
- Кандидоз.

Побочные эффекты

- Аллергические реакции.

Клинически значимые взаимодействия

Применение суппозиториев можно сочетать с одновременным назначением антибактериальных, противовирусных и иммуномодулирующих ЛС.

Беременность и кормление грудью

Применение при беременности и в период лактации возможно. Нежелательного влияния лактобацилл на беременность и состояние плода/новорожденного не обнаружено.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Интравагинальное применение

- Ацилакт, супп. вагинальные №5, №10; ООО «Ланофарм» — РФ;
- лактобактерин, супп. вагинальные №10; Микроген НПО ФГУП/Биомед — РФ.

Внутри, местное применение

- Лактобактерин, таблетки; флак. лиоф. д./сусп. сухой 5 доз №10; Микроген НПО ФГУП/Биомед — РФ.

Бифидобактерии бифидум (*Bifidobacterium bifidum*)

Фармакотерапевтическая группа

Средства, нормализующие микрофлору кишечника.

Механизм действия

Живые бифидобактерии обладают высокой антагонистической активностью против широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов кишечника (включая стафилококки, протей, энтеропатогенную кишечную палочку, шигеллы, некоторые дрожжеподобные грибы), восстанавливают равновесие влагалищной микрофлоры, нормализуют пищеварительную и защитную функции кишечника, активизируют обменные процессы, повышают неспецифическую резистентность организма.

Показания к применению и дозирование

- Острые и хронические воспалительные заболевания урогенитального тракта (включая урогенитальные инфекции, передающиеся половым

путем — гонорее, уrogenитальный хламидиоз, генитальный герпес и др.; бактериальный вагиноз — гарднереллез; неспецифический кольпит.

- Подготовка к плановым гинекологическим операциям (для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений).
- Предродовая подготовка беременных группы риска в отношении воспалительных заболеваний (для профилактики и лечения дисбактериоза влагалища).

В гинекологической практике — интравагинально, по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 5–10 дней.

При нарушении чистоты влагалищного секрета у беременных до III–IV ст. — по 1 суппозиторию 1–2 раза в день в течение 5–10 дней и более, под контролем восстановления чистоты влагалищного секрета до I–II ст. и исчезновения клинических симптомов.

С целью профилактики гнойно-септических осложнений при плановых гинекологических операциях — интравагинально, по 1 суппозиторию 1–2 раза в день в течение 5–10 дней до предполагаемой операции или родоразрешения.

После антибиотикотерапии — интравагинально, по 1 суппозиторию 1–2 раза в день в течение 10 дней. При необходимости курс можно повторить через 3–4 мес.

Противопоказания

Повышенная чувствительность.

Побочные эффекты

Аллергические реакции.

Клинически значимые взаимодействия

Эффект усиливают витамины (особенно группы В), снижают — антибиотики.

Беременность и кормление грудью

Применение при беременности и в период лактации возможно.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Интравагинальное применение

- Бифидумбактерин, супп. вагинальные №10; ЗАО «Витафарма» — РФ.

Внутрь, местное применение

- Бифидумбактерин, сухой лиоф. д/пр. сусп. 5 доз флак. №10; Микроген НПО ФГУП/Биомед — РФ, далее — см. Приложение ☉.

Аскорбиновая кислота (*Ascorbic acid*)

Фармакологический/химический класс

L-Аскорбиновая кислота.

Терапевтический класс

Витамин.

Механизм действия

Снижает рН влагалища, ингибируя рост бактерий и способствуя восстановлению и поддержанию нормальных показателей.

Фармакокинетика

В системном кровотоке обнаруживается в незначительном количестве, выводится через почки.

Показания к применению и дозирование

- Рецидивирующий бактериальный вагиноз
- Нормализация нарушенной микрофлоры влагалища.

1 таблетку вводят интравагинально перед сном. Курс лечения 6 дней.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Кандидозный вульвовагинит.

Побочные эффекты

Очень редко — гиперчувствительность, жжение, гиперемия, отечность вульвы.

Передозировка

Не описана.

Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Эстрогены — улучшают биодоступность аскорбиновой кислоты.
- Снижает активность антикоагулянтов

Беременность

Категория рекомендации FDA не определена. При приеме в рекомендованных дозах, близких к суточной потребности, осложнения не зарегистрированы.

Кормление грудью

При применении в рекомендуемых суточных дозах осложнения у человека не зарегистрированы.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Для интравагинального введения**

- Вагинорм-С, таб. интравагинальные 250 мг.

10.3. ДЕЗИНФЕКТАНТЫ ДЛЯ ОБРАБОТКИ ПОМЕЩЕНИЙ И СРЕДСТВ УХОДА В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Хлоргексидин (*Chlorhexidine*)

Фармакологический, химический класс

- Производные бигуанида, амиды;
- антисептики и дезинфектанты;
- противомикробные средства;
- перевязочный материал с противомикробными средствами.

Терапевтический класс

- Антисептик и дезинфектант, применяемый в стоматологии, отоларингологии, офтальмологии, дерматологии;
- перевязочный материал;
- ирригационные растворы;
- средства для горла.

Механизм действия:

Взаимодействует с бактериальной стенкой, придает ей отрицательный заряд, что вызывает выход цитоплазмы, гибель клетки.

Фармакологические эффекты

- Бактериостатический (при концентрации до 0,01%); бактерицидный (>0,01%), экспозиция 1 мин.
- Фунгицидный — 0,05%, экспозиция 10 мин.
- Дезинфицирующий — 0,01–1%.

Спектр противомикробной активности

- Грамположительные и грамотрицательные бактерии, включая *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas spp.*, *Chlamydia spp.*, *Ureaplasma spp.*, другие инфекции, передаваемые половым путем (в том числе вирус простого герпеса).
- Простейшие — *Trichomonas spp.*
- Не действует на кислотоустойчивые формы бактерий, микробные споры.

Фармакокинетика

F (кожа, слизистые) — 30%, всасывание при полоскании, плохо всасывается из ЖКТ. Элиминация с фекалиями ~90%, почками <1%, выделение в слюну. Через 12 ч в плазме не определяется.

Показания к применению и режим дозирования

- В акушерстве и гинекологии:
 - беременные — 0,2% раствор, спринцевание; ирригация 200 мл 0,2% раствором или однократное промывание 20 мл 0,4% раствором неэффективно.
- Профилактика инфекций, передаваемых половым путем (хламидийная инфекция, уреоплазменная инфекция, трихомониаз, гонорея, сифилис, генитальный герпес — применение не позднее 2 ч после полового акта) — 0,05% и 0,2% раствор, содержимое флакона с помощью насадки ввести в мочеиспускательный канал (1–2 мл) и во влагалище (5–10 мл) на 2–3 мин. Обработать кожу внутренних поверхностей бедер, лобка, половых органов. Применять не позднее 2 ч после полового акта. После процедуры не мочиться в течение 2 ч.
- Комплексное лечение уретритов — впрыскивание в уретру 2–3 мл 0,05% раствора хлоргексидина биглюконата* 1–2 раза в сутки, курс — 10 дней, процедуры проводить через день.

- Бактериальные и грибковые заболевания женских половых органов — интравагинально, 1 суппозиторий 3–4 раза в сутки в течение 7–20 дней, в зависимости от характера заболевания.
- Обеззараживание потертостей кожных покровов, трещин (в том числе инфицированных) и открытых слизистых оболочек — в виде орошений, полосканий и аппликаций — 0,05% и 0,2% (для инфицированных 0,5%) 5–10 мл раствора, экспозиция 1–3 мин 2–3 раза в сутки (на тампоне или путем орошения). Только 0,2% раствор — для обработки и санации половых путей в гинекологии при проведении лечебно-диагностических процедур.
 - Профилактика инфицирования центрального венозного катетера и ассоциированных инфекций — 10% повидон-йод менее эффективен, чем хлоргексидин.
- Гнойные раны, инфицированные ожоги, бактериальные и грибковые заболевания кожи и слизистых оболочек (0,05% и 0,2% растворы).
- В хирургии:
 - перевязки с липосомальным гидрогелем повидон-йода сравнимы с хлоргексидином по скорости эпителизации ран и срокам заживления.
- В реанимации:
 - пропитывание полиуретановых катетеров хлоргексидином и сульфодиазином серебра, эффективность спорная.
- В урологии:
 - ирригация мочевого пузыря 0,05% раствором у больных с мочевыми катетерами перед операцией; уступает по эффективности предоперационной антибиотикотерапии; эффективность не подтверждена при катетеризации; 0,02% раствор.
- В неонатологии:
 - профилактика пупочного сепсиса: содержание пупочного канатика в чистоте (обычные гигиенические процедуры без использования антибиотиков и антисептиков) сопоставима по эффективности с применением антисептиков (хлоргексидин 0,05% или 1%, ежедневно), антисептики могут замедлять отделение пупочного канатика, тем не менее могут быть использованы при высоком риске инфицирования (у недоношенных и детей, нуждающихся в интенсивной терапии).
- Обработка операционного поля перед операцией и после операции, рук хирурга, дезинфекция кожи — 1% раствор:
 - обработка операционного поля 4% хлоргексидином превосходит по эффективности 10% повидон-йод (оба препарата в виде хирургических скрабов) при операции вагинальной гистерэктомии;
 - обработка рук хирурга перед операцией — равноценен использованию мыла с последующей обработкой спиртом; 4% раствор уступа-

ет по эффективности 70% этиловому спирту* и 10% повидон-йоду по очистке контаминированных *Acinetobacter baumannii* рук. 7,5% раствор повидона-йода при экспозиции 3 мин со скрабом уступает по эффективности 4% хлоргексидину;

— обработка кожи перед взятием анализа крови на гемокультуру — 10% водный раствор повидон-йода уступает 0,5% спиртовому раствору хлоргексидина по контаминации анализа микрофлорой кожи.

- Обработка послеоперационных и ожоговых ран — 1% раствор. 5–10 мл наносить на пораженную поверхность кожи или слизистых оболочек с экспозицией 1–3 мин 2–3 раза в сутки (на тампоне или путем орошения).

Противопоказания

- Гиперчувствительность, дерматиты, аллергические реакции.
- Силикатные и композитные пломбы на передних зубах (изменение цвета).
- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью, детский возраст.

Побочные эффекты

Редко (<1%) — отечность лица, заложенность носа.

Передозировка

- Дискомфорт в желудке, тошнота, следы алкогольного отравления.
- Ожог и некроз ротоглотки, пищевода при приеме более 150 мл водного раствора, жировая дистрофия печени, лобулярный гепатит. Нормализация аминотрансферазы в крови — в течение недели.
- Симптоматическое лечение требуется при развитии алкогольной интоксикации — прием 100 мл 0,2% раствора хлоргексидина ребенком с массой тела менее 10 кг.

Клинически значимые взаимодействия

- Альгинаты, траганты, каолин, нерастворимые соли кальция, магния, цинка, очень жесткая вода — снижение активности.
- Бораты, бикарбонаты, карбонаты, хлориды, цитраты, нитраты, фосфаты и сульфаты — выпадение осадка в сочетании с хлоргексидином в концентрации 0,05%, в разведении 0,01% и более осадка не выпадает.
- Калий йодид с хлоргексидином ацетатом — инактивация.
- Кора пробкового дерева — инактивация.
- Препараты, содержащие мыла, анионы, поверхностно активные вещества — инактивация.

Беременность

Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проводились. При введении 40 мг/кг в сутки крысам и 300 мг/кг в сутки кроликам тератогенного эффекта не выявлено. Эта

доза превышает в 40 и 300 раз соответственно дозу при приеме в сутки 30 мл хлоргексидина внутрь для полоскания рта. Рекомендации FDA категории В.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не было обнаружено токсичного действия на новорожденных крысят, матерям которых вводили в матку хлоргексидин в дозе, превышающей в 100 раз дозу при приеме в день 30 мл хлоргексидина внутрь для полоскания рта.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Местное и наружное применение

- Амидент, раствор для местного применения 0,15% — 100 мл №48; 0,15% — 150 мл №48; 0,15% — 100 мл №1; 0,15% — 150 мл №1; Фармстандарт-Лексредства ОАО — РФ;
- гексикон, гель для местного и наружного применения 0,5% — 15 г №1; 0,5% — 20 г №1; 0,5% — 30 г №1; Нижфарм ОАО — РФ;
- гексикон, раствор для наружного применения 0,05% — 10 мл №1; 0,05% — 50 мл №1; 0,05% — 70 мл №1; 0,05% — 100 мл №1; 0,05% — 150 мл №1; 0,05% — 200 мл №1; 0,05% — 250 мл №1; 0,05% — 500 мл №1; Нижфарм ОАО — РФ;
- хлоргексидин, концентрат для приготовления раствора для местного и наружного применения 200 мг/мл — 1 л №1; 200 мг/мл — 2 л №1; 200 мг/мл — 3 л №1; 200 мг/мл — 5 л №1; 200 мг/мл — 10 л №1; Росбио ООО — РФ;
- хлоргексидин, раствор для местного и наружного применения 0,05% — 25 мл №1; 0,05% — 50 мл №1; 0,05% — 70 мл №1; 0,05% — 100 мл №1; 0,05% — 200 мл №1; Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга ОАО — РФ;
- хлоргексидин биглюконат, концентрат для приготовления раствора для местного и наружного применения 200 мг/мл — 500 мл №1; 200 мг/мл — 500 мл №16; Польша-Лодзь фармацевтический завод АО — Польша;
- хлоргексидина биглюконат, концентрат для приготовления раствора для местного и наружного применения 200 мг/мл — 1 л №1; 200 мг/мл — 3 л №1; 200 мг/мл — 5 л №1; РФ;
- хлоргексидина биглюконат, раствор для местного и наружного применения 0,05% — 1 л №1; 0,05% — 5 л №1; 0,05% — 70 мл №1; 0,05% — 100 мл №1; Росбио ООО — РФ;
- хлоргексидина биглюконат, раствор для наружного применения 0,05% — 25 мл №1; 0,05% — 50 мл №1; 0,05% — 70 мл №1; 0,05% — 100 мл №1; 0,05% — 200 мл №1; — РФ.

Повидон-йод (*Povidone-iodine*)

Фармакологический, химический класс

- Препараты йода;
- перевязочный материал с противомикробными средствами;
- медицинский шампунь;
- другие противомикробные и антисептические средства в гинекологии, антисептики для лечения органов дыхания;
- антисептик в офтальмологии.

Терапевтический класс

- Антисептик и дезинфектант;
- медицинский перевязочный материал;
- другие дерматологические средства;
- гинекологические дезинфектанты и антисептики;
- средство для горла;
- офтальмологическое средство.

Механизм действия

Высвобождаясь из комплекса с поливинилпирролидоном, йод (I_2) осаждает белки микроорганизмов, образуя соли прямым галогенированием, превращаясь в йодид. Противомикробное действие зависит от кислотности среды (снижение pH повышает эффективность).

Фармакологические эффекты

- Антисептический.
- Дезинфицирующий.

Спектр противомикробной активности.

- Бактерии (оказывает бактерицидный эффект), грибы, вирусы, простейшие, цисты, споры. Не зависит от присутствия сыворотки, крови или вагинального отделяемого.

Фармакокинетика

Абсорбция неповрежденной кожей и слизистыми незначительная, увеличивается при повреждении. Абсорбция щитовидной железой. Элиминация почками, со слюной, потом и грудным молоком в неизменном виде.

Показания к применению и режим дозирования

- Профилактика инфицирования раневых поверхностей — наочно. 7,5% и 10% раствором смачивают накладку и обрабатывают поврежденный участок.
 - Профилактика инфицирования центрального венозного катетера и ассоциированных инфекций — 10% повидон-йод менее эффективен, чем хлоргексидин. 10% водный раствор повидона-йода менее эффективен, чем 5% повидон-йод в 70% растворе этанола.
- Обработка кожи пациента до и после операций, биопсии, пункции, взятия крови, инъекции — 1% раствор, нанести смазывани-

ем, спрей-методом, в виде влажной накладки, экспозиция не менее 2 мин.

- Обработка операционного поля 4% хлоргексидином превосходит 10% повидон-йод (оба препарата в виде хирургических скрабов) при операции вагинальной гистерэктомии.
- Обработка кожи перед взятием анализа крови на гемокультуру — 10% водный раствор повидон-йода уступает 0,5% спиртовому раствору хлоргексидина по контаминации анализа микроорганизмами кожи.
- Гигиеническая обработка рук при уходе за инфицированными больными — мыло. Участки кожи смачивают теплой водопроводной водой, затем на одну ладонь наносят 5 мл жидкого мыла и равномерно втирают его в кожу в течение 1 мин, тщательно ополаскивают теплой водой.
- Обработка рук хирурга до и после операции — 5 мл 1% раствора растирают ладонями до локтя в течение 5 мин, затем ополаскивают, повторяют 2 раза. Мыло — на ладонь наносят 10 мл и равномерно распределяют по поверхности кожи в течение 2,5 мин, затем мыло тщательно смывают и повторяют эту процедуру еще раз, далее кожу тщательно ополаскивают стерильной водой и высушивают стерильным материалом.
 - Обработка рук хирурга — 7,5% водный скраб или скраб на основе неионных поверхностно-активных веществ.
 - 7,5% раствор при экспозиции 3 мин со скрабом уступает по эффективности 4% хлоргексидину.
- Обработка рук медицинского персонала — 1% раствор 5 мл растирают ладонями до локтя 5 мин, затем ополаскивают, повторяют 2 раза.
 - 10% повидон-йод не уступает по эффективности 70% этиловому спирту* и превосходит 4% хлоргексидин и жидкое мыло по очистке контаминированных *Acinetobacter baumannii* рук.
- Небольшие раны и инфекционные поражения кожи.
 - 10% спиртовой раствор, смазывать неразведенным 2 раза в день; 2,5% спрей пудры, 10% мазь, 1,14% аэрозоль пудры. Средство для очистки кожи — 4% раствор на основе поверхностно-активных веществ, нанести на кожу на 3–5 мин, затем смыть, применять 2 раза в день.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, тиреотоксикоз; период новорожденности (особенно у недоношенных). Недоношенные новорожденные (рожденные на сроке 32 нед и менее), дети с массой тела менее 1,5 кг, регулярное использование у новорожденных.

- Для гигиены полости рта: дети до 6 лет.
- *С осторожностью!* Беременность (II–III триместры), кормление грудью, ХПН.

Побочные эффекты

- Местные — дерматит (сыпь, зуд, местный отек: 1–10%), ожог: <1%.
- Системные — при обработке поврежденной кожи или нанесении на большие площади возможны метаболический ацидоз, гипернатриемия, нарушение почечной функции.
- При приеме большого количества внутрь — гипертиреозидизм или гипотиреозидизм.
- У новорожденных — гипотиреозидизм (при местном использовании у ребенка или применении матерью во время беременности и в кормление грудью).
- Анафилаксия.

Передозировка

- При случайном заглатывании растворов — боли в животе, анурия, диарея с кровью, выраженная жажда, лихорадка, тошнота, рвота, металлический привкус во рту. Шок, тахикардия, метаболический ацидоз, почечная недостаточность. Смертельный исход возможен вследствие сосудистой недостаточности, отека надгортанника и асфиксии, аспирационной пневмонии или отека легких.
- Лечение (если пациент в сознании) — давать внутрь молоко каждые 15 мин или раствор крахмала/муки (из расчета 15 мг крахмала или муки на 500 мл воды) для абсорбции невсосавшегося йода. Также можно использовать активированный уголь и тиосульфат натрия (обычно 1% раствор) внутрь для перевода йода в менее токсичные йодиды. Промывание желудка не рекомендуется, так как нет уверенности, что даже достаточно слабые растворы йода не могут вызвать ожог пищевода. Для поддержания основных функций организма — оксигенотерапия, антигистаминные препараты; эпинефрин и глюкокортикоиды при анафилактическом шоке.

Клинически значимые взаимодействия

- Активность снижается при повышении рН.
- Перекись водорода — взрывоопасен.
- Настойка бензойной смолы — тяжелые ожоги.
- Дезинфицирующие средства, содержащие ртуть, — несовместим.
- Окислители, соли щелочей и вещества с кислой реакцией — несовместим.

Беременность

Рекомендации FDA категории D. Избегать регулярного использования или не применять; проникает через плаценту, оказывает воздействие на плод: развитие зоба, гипотиреоз.

Кормление грудью

Использование повидона-йода в виде вагинального геля у кормящих приводит к повышению концентрации йода в молоке и появлению запаха йода кожи грудничков. Несмотря на это, Американская ассоциация педиатров считает использование повидона-йода совместимым с кормлением.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Местное и наружное применение

- Аквазан, раствор для местного и наружного применения 10% — 10 мл №1; 10% — 50 мл №1; 10% — 100 мл №1; 10% — 250 мл №1; 10% — 500 мл №1; 10% — 1000 мл №1; РФ;
- аквазан, раствор для местного и наружного применения 10% — 10 мл №1; 10% — 15 мл №1; 10% — 25 мл №1; 10% — 50 мл №1; 10% — 100 мл №1; 10% — 250 мл №1; 10% — 330 мл №1; 10% — 500 мл №1; 10% — 1000 мл №1; 10% — 4500 мл №1; Йодные технологии и маркетинг ООО — РФ;
- бетадин, мазь для наружного применения 10% — 20 г №1; Эгис Фармацевтический завод ОАО — Венгрия;
- бетадин, раствор для местного и наружного применения 10% — 30 мл №1; 10% — 120 мл №1; 10% — 1000 мл №1; Эгис Фармацевтический завод ОАО — Венгрия;
- йодовидон, раствор для наружного применения [спиртовой] 1% — 10 мл №1; 1% — 50 мл №1; 1% — 100 мл №1; 1% — 250 мл №1; 1% — 500 мл №1; 1% — 1000 мл №1; 1% — 5000 мл №1; РФ;
- йодофлекс, раствор для местного и наружного применения 1% — 1 л №1; 1% — 2 л №1; 1% — 3 л №1; 1% — 15 мл №1; 1% — 25 мл №1; 1% — 30 мл №1; 1% — 50 мл №1; 1% — 100 мл №1; РФ.
- октасепт, аэрозоль для местного и наружного применения 57 г №1; РФ;
- октасепт, раствор для местного и наружного применения 10% — 50 г №1; 10% — 100 г №1; 10% — 300 г №1; 10% — 1000 г №1; 10% — 3000 г №1; РФ.

Натрия гипохлорит (*Sodium hypochlorite*)

Фармакологический, химический класс

Другие антисептики и дезинфектанты.

Терапевтический класс:

Дерматологическое антисептическое и дезинфицирующее средство.

Механизм действия

Хлорирование клеточных белков и ферментных систем неионизирующей хлорноватистой кислотой:



Ион гипохлорита (ClO^-) также может быть активен. Вызывает гибель микроорганизмов.

Фармакологические эффекты

- Активен в отношении большинства бактерий, некоторых грибов, дрожжевых микроорганизмов, водорослей, вирусов и простейших — быстрый, мощный, короткой продолжительности: бактерицидный, фунгицидный, антипротозойный, противовирусный.
 - Антисептический.
 - Дезинфицирующий.

Спектр противомикробной активности

Большинство бактерий, грибы, водоросли, вирусы (включая ВИЧ и вирус гепатита В) и простейшие, цисты *Echinococcus spp.*; медленно инактивирует споры.

Фармакокинетика

Не изучена.

Показания к применению и режим дозирования

- В гинекологической практике.
- Экзо- и эндотоксикозы, связанные с печеночно-почечной недостаточностью, отравлениями, ожогами, сепсисом и другими критическими состояниями. Внутривенно капельно, в виде 0,06% раствора, со скоростью 60–70 капель/мин, в количестве до 10% ОЦК. Через катетер в одну из центральных вен (яремная, подключичная, бедренная). Допустима инфузия 0,03% (300 мг/л) раствора в крупные периферические вены, для чего стандартный 0,06% раствор смешивают с 0,9% раствором натрия хлорида в соотношении 1:1. Объем раствора при этом не должен превышать 1/6 ОЦК. Скорость введения — 20–40 капель/мин.
- Инфицированные раны — промывание, ванночки, орошения, наложение влажных компрессов и повязок — 0,05, 0,1 и 0,2% водные растворы.
 - Хирургические раны, заживающие вторичным натяжением, — натрия альгинат сравнивали с эффективностью марли, смоченной в 0,05% растворе натрия гипохлорита. Не обнаружено различий в скорости заживления. Использование марлевых повязок с натрия гипохлоритом было связано с меньшим комфортом для пациента и более выраженным болевым синдромом, однако необходимы дополнительные исследования.
 - 0,057% натрия гипохлорита превосходил 0,9% раствор натрия хлорида (промывание раны) в противомикробной активности и в скорости заживления.
- Обработка твердых поверхностей, стеклянной посуды и раковин — 3,75% раствор (в детских учреждениях, против цист *Echinococcus spp.*).

- Химическая стерилизация инструментов (иголок, шприцев) — замачивание в 5% растворе в течение (2% активного хлора) 30 мин (подвергает металл коррозии, используют другие методы).

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Гипокоагуляция, гипогликемия; паренхиматозные и другие кровотечения; беременность; альбуминурия (при внутривенном введении).

Побочные эффекты

- Описан острый гемолитический кризис у ребенка, плававшего 4 ч в домашнем бассейне с высокой концентрацией натрия гипохлорита, у ребенка выявлен дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- Случайное внутривенное введение 150 мл 1% раствора натрия гипохлорита вызвало брадикардию, гипотонию и тахипноэ. Брадикардия сохранялась в течение 3 дней, остальные симптомы были купированы после симптоматического лечения.
- Аллергические реакции, раздражение кожи.
- Раздражение роговицы глаза с воспалением и эрозией эпителия при купании в бассейне, где вода обеззараживается натрия гипохлоритом.
- Замедление заживления ран.

Передозировка

- Натрия гипохлорит при контакте с кислотой желудочного сока высвобождает хлорноватистую кислоту, которая вызывает раздражение и эрозию слизистых оболочек с болью и тошнотой, отеком глотки и гортани, более редко — перфорацией пищевода и желудка. Снижение АД, делирий, кома. Раздражение дыхательных путей, кашель, удушье, отек легких.
- Лечение при приеме внутрь — вода, молоко. В отношении антацидов нет единого мнения. Натрия тиосульфата 1–2,5% раствор может быть использован, хотя без особого успеха. Если натрия гипохлорит попал на кожу — обильно промыть водой.

Клинически значимые взаимодействия

- Фармацевтически несовместим со щелочами (образует осадок), с сульфатами, хлоридами, салицилатами, бензоатами (образует нерастворимые соединения).
- Не смешивать с растворами сильных кислот и аммонием; в результате реакции выделяется хлор в виде газа и натрия тосилхлорида.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Парентеральное введение**

- Натрия гипохлорит, концентрат для приготовления раствора для инфузий 0,6 мг/мл — 400 мл №1; РФ.

Калия перманганат (*Potassium permanganate*)**Фармакологический и химический класс**

- Другие антисептики и дезинфектанты;
- антидоты.

Терапевтический класс:

- Антисептик и дезинфектант в дерматологии;
- все другие терапевтические продукты.

Механизм действия

При соприкосновении с органическими веществами выделение атомарного кислорода, окисление органических субстратов.

Фармакологические эффекты

- Антибактериальный, бактерицидный (очень низкий, особенно в присутствии органических веществ).
- Раздражающий, прижигающий, дубящий — в высоких концентрациях.
- Вяжущий — в низких концентрациях.
- Дезинфицирующий, дезодорирующий.

Фармакокинетика

При попадании внутрь всасывается, приводит к развитию метгемоглобинемии.

Показания к применению и дозирование

- Спринцевания и промывания в гинекологической и урологической практике при кольпитах и уретритах (0,02–0,1%).
- Антисептик и дезодоратор для промывания ран (0,1–0,5%), смазывания язв (2–5%), абсцессов, ожоговых поверхностей.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.

Побочные эффекты

- Концентрированный раствор вызывает раздражение кожи и ожоги слизистых оболочек.
- Оставляет на коже коричневые пятна.
- При приеме внутрь — метгемоглобинемия.

Передозировка.

- Симптомы отравления — тошнота, рвота, рвотные массы коричневого цвета; изъязвление, отек, окрашивание слизистой оболочки ротоглотки в коричневый цвет; эрозивные кровотечения из пищевода и желудка; повреждение печени и почек; сердечно-сосудистая недостаточность.

- При введении концентрированного раствора во влагалище (при криминальном аборте) — коррозионный ожог, тяжелые вагинальные кровотечения, перфорация стенки влагалища с последующим перитонитом; сосудистый коллапс.
- Смертельная доза — 5–10 г (дети — 3 г); летальный исход может наступить спустя 1 мес после отравления.
- Лечение симптоматическое [метиленовый синий (50 мл 1% раствора), аскорбиновая кислота (в/в — 30 мл 5% раствора), цианкобаламин — до 1 мг, пиридоксин (в/м — 3 мл 5% раствора)].

Клинически значимые взаимодействия

Йодиды, восстановители, многие органические вещества, органические биологические жидкости — инактивация, потеря эффективности.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Местное и наружное применение

- Калия перманганат, порошок для приготовления раствора для наружного применения 3 г №1; 5 г №1; 15 г №1; РФ;
- калия перманганат, порошок для приготовления раствора для наружного применения 3 г №1; 5 г №1; 15 г №1; Завод Химреактив-комплект ОАО — РФ;
- калия перманганат, порошок для приготовления раствора для наружного применения 3 г №1; 3 г №10; 5 г №1; 5 г №10; 15 г №1; 15 г №10; Обновление ПФК ЗАО — РФ;
- калия перманганат, порошок для приготовления раствора для наружного применения 3 г №1; 5 г №1; Татхимфармпрепараты ОАО — РФ;
- калия перманганат, порошок для приготовления раствора для наружного применения 3 г №1; Ярославская фармфабрика ЗАО — РФ.

Йод (Iodine)

Фармакологический и химический класс

Продукты йода.

Терапевтический класс

Антисептические и дезинфицирующие средства.

Механизм действия:

- Присоединение активного йода к белкам клеток микроорганизмов с образованием солей (90% — йодиды), что приводит к денатурации белков;

- ингибирование высвобождения тиреоидного гормона в кровоток.

Фармакологические эффекты

- Антибактериальный, антисептический и дезинфицирующий, местнораздражающий.
- Антигипертиреоидный при приеме внутрь — за счет уменьшения кровоснабжения железы, сокращения секреторных клеток, аккумуляции коллоида в фолликулах и увеличения связывания йода.
- Защита щитовидной железы от радиоактивного облучения — поглощение железой йода при приеме внутрь препарата предотвращает захват железой радиоактивных изотопов йода.
- Восполняет дефицит йода (ионизированная форма).

Спектр противомикробной активности

- Грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибы, трихомонады, цисты, вирусы и некоторые формы спор.

Фармакокинетика

При контакте с кожей и слизистыми оболочками превращается в йодиды (30%) и в активный йод. Поврежденная кожа и слизистая — увеличение абсорбции в 10 000 раз по сравнению с интактной кожей. Абсорбированная часть интенсивно поглощается щитовидной железой. Незначительное количество биотрансформируется в йодиды. Элиминация преимущественно в неизменном виде — почками (главным образом), кишечником, потовыми железами.

Показания к применению и режим дозирования

- Воспалительные и инфекционные заболевания кожи, ссадины, порезы, микротравмы, раны; миозит, невралгия, воспалительные инфильтраты.
- Дезинфекция операционного поля, пред- и послеоперационная обработка операционного поля — кожу дважды протирать стерильным марлевым тампоном, смоченном в растворе. Общее время обработки — 4–6 мин; проведение инъекций, пункций, катетеризации, краев ран, пальцев хирурга.
 - Дезинфекция кожи — 2% спиртовой раствор сравним с 2% раствором хлоргексидина в 70% изопропиловом спирте; 0,7% раствор йода в 74% изопропиловом спирте — уступает 2% хлоргексидину в 70% изопропиловом спирте.

Противопоказания

- При наружном применении — гиперчувствительность, беременность.
 - Вагинально во время и перед родами (обнаружен транзиторный гипотиреозидизм у новорожденных после вагинального применения у матерей типичного раствора йода во время родов).
 - Не использовать для обработки укушенных, глубоких колотых, обширных и тяжелых ран — усиление побочного эффекта за счет увеличения абсорбции и раздражения мягких тканей.
 - Не использовать в виде компрессов и окклюзионных повязок.

- При приеме внутрь — беременность, туберкулез легких, нефрит, нефроз, фурункулез, угревая сыпь, пиодермия, геморрагический васкулит, крапивница, тиреотоксикоз, аденома щитовидной железы, ХПН, диабетические изъязвления кожи, детский возраст (до 5 лет), гиперчувствительность.
- *С осторожностью!* Кормление грудью.

Побочные эффекты

- При наружном применении — дерматит (раздражение кожи, волдыри, корочки). Лечение — промыть 70% этанолом или большим количеством воды в течение 15 мин.
- При приеме внутрь — специфический ангионевротический отек (отек рук, лица, ног, губ, языка и/или горла). Артралгии, увеличение лимфатических узлов, эозинофилия.
- При длительном применении на обширных раневых поверхностях или внутрь — «йодизм» [ринит и ринитоподобный синдром, крапивница, головные боли, жжение в полости рта и горле, металлический привкус во рту, болезненность зубов и десен, ангионевротический отек, отек легких, нарушение дыхания, бронхиты, слюнотечение, слезотечение, угревая сыпь, тяжелая кожная сыпь (йододерма), депрессия, бессонница, импотенция, тошнота, рвота, диарея].
- При вдыхании паров — поражение верхних дыхательных путей (ожог, ларингобронхоспазм).
- Влияние на щитовидную железу — обычная потребность в йоде составляет 100–300 мкг в сутки. 500–1000 мкг йода в сутки обычно не вызывает нежелательных реакций. При потреблении более 2 мг йода в сутки функция щитовидной железы сначала повышается, затем снижается. Но эти изменения, как правило, транзиторны, у большинства людей происходит адаптация. В отсутствие адаптации хроническое ингибирование синтеза тиреоидных гормонов приводит к развитию зоба и гипотиреоза. Йод может также вызвать гипертиреоз. При профилактике гипотиреоза гипертиреоз может развиваться в течение 1–3 лет после начала приема йодной добавки и разрешиться через 3–10 лет, несмотря на продолжение приема йода. Пациенты старше 45 лет и лица с зобом более подвержены гипертиреозу, может потребоваться снижение дозы.

Передозировка

- При попадании концентрированных растворов внутрь — тяжелые ожоги пищеварительного тракта пищевода (с последующим развитием стриктур), гемолиз, гемоглобинурия; смертельная доза — около 3 г.
- При случайном заглатывании неконцентрированных растворов — боли в животе, анурия, диарея с кровью, выраженная жажда, лихорадка, тошнота, рвота, металлический привкус во рту. Шок, тахикардия, метаболический ацидоз, почечная недостаточность.

Смертельный исход возможен вследствие сосудистой недостаточности, отека надгортанника и асфиксии, аспирационной пневмонии или отека легких.

- Лечение (если пациент в сознании) — давать внутрь молоко каждые 15 мин или раствор крахмала/муки (из расчета 15 мг крахмала или муки на 500 мл воды) для абсорбции невсосавшегося йода. Также можно использовать активированный уголь и тиосульфат натрия (обычно 1% раствор) внутрь для перевода йода в менее токсичные йодиды. Промывание желудка не рекомендуется, так как нет уверенности, что даже достаточно слабые растворы йода не могут вызвать ожог пищевода. Для поддержания основных функций организма — оксигенотерапия, антигистаминные препараты, эпинефрин и глюкокортикоиды (при анафилактическом шоке).

Клинически значимые взаимодействия

- Ацетон — образование высокораздражающей смеси.
- Средства с анти tireоидным эффектом (литий) — усиление гипотиреоидного и струмогенного влияния, необходим мониторинг функции щитовидной железы.
- Щелочная или кислая среда, присутствие жира, гноя, крови — ослабление антисептической активности.
- Эфирные масла, растворы аммиака, белая осадочная ртуть (образуется взрывчатая смесь), соли висмута, меди, железа, свинца, ртути, хлорат калия и другие окислители, неорганические кислоты, гидрохлорид стрихнина, хинин и другие соли алкалоидов — несовместимы.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Не рекомендуется применять местно и внутрь — риск гипотиреоза и зоба у ребенка. Может регулярно использоваться, если требуется добавка йода к пище.

Кормление грудью

Проникает в молоко при местном использовании или приеме внутрь и может вызвать гипотиреоз и развитие зоба у ребенка. Тем не менее кормящие нуждаются в йоде, его потребность составляет 200 мкг в сутки. Британский национальный формуляр считает йод противопоказанным при кормлении грудью, Американская академия педиатров — совместимым с грудным вскармливанием.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Йод, таблетки №1; РФ.

Местное и наружное применение

- Йод, раствор для наружного применения [спиртовой] 1% — 9 кг №1; 2% — 9 кг №1; 1% — 15 мл №1; 2% — 15 мл №1; 3% — №1; РФ;
- йод, раствор для наружного применения [спиртовой] 2% — 8 кг №1; 2% — 10 мл №1; 2% — 16 кг №1; Ивановская фармацевтическая фабрика ОАО — РФ.

Галазон (*Galazon*)

Фармакологический и химический класс

- Антисептик;
- дезинфектант.

Терапевтический класс

Антисептическое, дезинфекционное средство для местного применения.

Механизм действия

Не установлен.

Фармакологические эффекты

Дезинфицирующий.

Фармакокинетика

Не изучена.

Показания к применению и режим дозирования

- Дезинфекция рук — 1–1,5% раствор.
- Дезинфекция воды — 8,2 мг (1 таблетка) растворить в 0,5–0,75 л воды; при необходимости — 16,4 мг на тот же объем воды.
- Для обработки ран и спринцеваний — 0,1–0,5% раствор.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные эффекты

Аллергические реакции.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Не описаны.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проведены.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Пантоцид, таблетки [для приготовления дезинфицирующего раствора] 8,2 мг — №2; 8,2 мг — №10; 8,2 мг — №20; РФ.

Водорода пероксид (*Hydrogen peroxide*)

Фармакологический и химический класс

Антисептики и дезинфектанты.

Терапевтический класс

Антисептик и дезинфектант для местного применения в стоматологии, дерматологии и оториноларингологии.

Механизм действия

Окислитель — при контакте с поврежденной кожей или слизистыми оболочками высвобождение активного кислорода, механическое очищение и инактивация органических веществ (протеины, кровь, гной). Тромбообразование и остановка кровотечений из мелких сосудов, благодаря обильному пенообразованию.

Фармакологические эффекты

- Антисептический — кратковременный (пока образуется активный кислород); снижается в присутствии органических веществ. Не является стерилизующим — временное уменьшение количества микроорганизмов.
- Дезинфицирующий.
- Дезодорирующий.
- Гемостатический (умеренный).
- Механическое очищение раны.

Спектр противомикробной активности

- Бактерии, грибы, некоторые вирусы (включая ВИЧ).

Фармакокинетика

Не изучена.

Показания к применению и режим дозирования

- Гинекологические заболевания (для дезинфекции и дезодорирования) — 0,25% раствор.
 - Бактериальный вагиноз — 3% раствор 20 мл однократно уступает по эффективности 2 г метронидазола внутрь однократно, реже вызывает желудочно-кишечные побочные эффекты.
- Воспалительные заболевания кожи, гнойные раны. Капиллярное кровотечение из поверхностных ран. Поврежденные участки кожи обрабатывают аэрозолем или ватным либо марлевым тампоном, смоченным в 1–3% растворе.
 - Угревая сыпь — 1% крем, сравним с 4% бензоила пероксидом по эффективности, превосходит по переносимости.
- Дезинфекция эндоскопического оборудования 3% раствор — экспозиция 30 мин при комнатной температуре. Эффективен против ооцист *Cryptosporidium spp.*, повреждает резиновые и пластмассовые поверхности инструментов. Необходимо тщательное споласкивание перед применением — раздражающее действие на слизистые остаточным пероксидом водорода.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Дети до 6 лет (для полоскания рта).
- При использовании назального спрея — почечная недостаточность.
- *С осторожностью!* Тяжелая ХСН, тромбофлебит.

Побочные эффекты

- Жжение в момент обработки раны, аллергические реакции.

- Даже слабokonцентрированные растворы (0,75% и 1,5%) оказывают повреждающее действие на слизистую оболочку.
- Газовая эмболия и местная эмфизема — возможны при местном использовании в хирургии.
- Ожоги кожи (концентрированные растворы) с белым струпом, боль может появиться спустя 1 ч.
- Длительное использование в полости рта — переходящая гипертрофия сосочков языка, 3% раствор — язвы в ротовой полости.
- Угрожающие жизни осложнения при случайном введении в замкнутые полости (лаваж толстой кишки), газовая эмболия, разрывы толстой кишки, проктиты, язвенные колиты, гангрена кишечника.
- Внутривенное введение при терапии СПИДа и рака — тяжелый острый гемолиз, а также при проведении гемодиализа с контаминацией перекисью водорода^а.
- При использовании назального спрея: переходящая головная боль, аллергические реакции.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

- Фармацевтически несовместим с восстановителями, в том числе органическими, и окислителями, а также с некоторыми металлами, солями металлов, щелочами, йодидами, перманганатом калия и другими сильными окислителями.
- Совместим с другими противопаркинсоническими препаратами.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Местное и наружное применение

- Перекиси водорода раствор для местного и наружного применения 3% — 10 кг №1; 3% — 20 кг №1; 3% — 25 мл №1; 3% — 40 мл №1; 3% — 50 мл №1; 3% — 90 мл №1; 3% — 100 мл №1; 3% — 1000 мл №1; РФ;
- перекиси водорода раствор для наружного применения [спиртовой] 1,5% — 10 мл №1; РФ;
- перекись водорода, раствор для местного и наружного применения 3% — 10 кг №1; 3% — 20 кг №1; 3% — 25 мл №1; 3% — 40 мл №1; 3% — 50 мл №1; 3% — 90 мл №1; 3% — 100 мл №1; Аптека Фармикон ООО — РФ.

Интраназальное введение

- Паркон, спрей наз. 1 мл №1; 29 мл №1; Розфарм ООО — РФ.

Бриллиантовый зеленый (*Virides nitens*)**Фармакологический и химический класс**

Красители.

Терапевтический класс

Антисептики.

Механизм действия

Не установлен.

Фармакологические эффекты

Антисептический, активность значительно снижается в присутствии сыворотки.

Спектр противомикробной активности

- Грамположительные бактерии (*Staphylococcus spp.*).
- Грибы (*Candida spp.*).

Фармакокинетика

Не изучена.

Показания к применению и режим дозирования

- Свежие послеоперационные и посттравматические рубцы, пиодермия; ссадины, порезы, нарушения целостности кожных покровов.
— Способ применения — наочно, 1–2% раствор наносят на поврежденную поверхность, захватывая окружающие здоровые ткани.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные эффекты

- При попадании на слизистую оболочку глаза — жжение, слезотечение.
- Известны случаи некроза кожи после аппликации 1% раствора.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Несовместим с дезинфицирующими средствами, содержащими активный йод, хлор, щелочи (в том числе раствор аммиака).

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Местное и наружное применение**

- Бриллиантовый зеленый, раствор для наружного применения [спиртовой] 1% — 1 №; 1% — 10 №; 1% — 20 №; 2% — 1 №; 2% —

10 №; 2% — 20 №; 1% — 15 №; 1% — 25 №; 1% — 30 №; 2% — 15 №; 2% — 25 №; 2% — 30 №; РФ;

- бриллиантовый зеленый, раствор для наружного применения [спиртовой] 1% — 15 №; 1% — 15 №1; 1% — 20 №; 1% — 25 №; 1% — 30 №; 1% — 1000 №; 2% — 10 №; 2% — 15 №; 2% — 20 №; 2% — 25 №; 2% — 30 №; 2% — 1000 №; 1% — 1 №10; Асфарма ООО — РФ.

Борная кислота (*Acidum boricum*)

Фармакологический и химический класс

Противомикробное средство, антисептик.

Терапевтический класс

Дерматологическое, отоларингологическое, антисептическое и дезинфекционное средство.

Механизм действия

Коагуляция белков (в том числе ферментных) микробной клетки, нарушение проницаемости клеточной оболочки.

Фармакологические эффекты

- Антисептический.
- Противопедикулезный.
- Всасываясь, оказывает системные токсические эффекты.

Спектр противомикробной активности

Бактерии (слабый бактериостатический), грибы (фунгастатический).

Фармакокинетика

Хорошо абсорбируется из ЖКТ, проникает через поврежденную кожу и слизистые оболочки, абсорбция с неповрежденной кожи составляет 0,2% дозы, абсорбция с кожи после ее раздражения лаурилсульфатом натрия аналогична неповрежденной коже; медленно выводится и может накапливаться в органах и тканях. Элиминация почками — 50% (в течение 24 ч), остаток — в течение 96 ч.

Показания к применению и режим дозирования

- Бактериальные вагиниты — смазывать слизистую 10% раствором в глицероле.
- Микотические вагиниты, вызванные *Candida glabrata*, *Candida krusei*.
— Хронические грибковые вульвовагиниты, 600 мг борной кислоты в желатиновых капсулах превосходит нистатин 100 000 ЕД в желатиновых капсулах по эффективности, сравним по безопасности, курс 14 дней.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, гиперчувствительность, ХПН, острые воспалительные заболевания кожи.
- Препараты, содержащие более 1,5% борной кислоты, не использовать на раздраженной или подвергшейся пилингу коже.

- Не использовать для промывания полостей.
- *С осторожностью!* Обширные повреждения поверхности тела.

Побочные эффекты

- См. раздел «Передозировка».
- Пудра с борной кислотой может вызвать раздражение верхних дыхательных путей.

Передозировка

- Симптомы — тошнота, рвота, диарея; эритематозная сыпь на коже и слизистых оболочках с последующей десквамацией; угнетение или возбуждение ЦНС, судороги, гипертермия, головная боль, спутанность сознания, судороги; повреждение канальцев почек; нарушение функции печени, желтуха (возможен летальный исход вследствие коллапса или шока в течение 5–7 дней).
- Симптомы хронической интоксикации (при длительном приеме) — анорексия, желудочно-кишечные нарушения, слабость, беспокойство, дерматиты, нарушение менструального цикла, анемия, судороги, алопеция.
- Лечение симптоматическое. Промывание желудка, если прошло не более 1 ч после приема препарата. Активированный уголь неэффективен. Гемодиализ.

Клинически значимые взаимодействия

Образует комплекс с глицеролом, который является более сильной кислотой, чем борная.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проводились. Не применять.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Местное и наружное применение

- Борная кислота, порошок для наружного применения 10 г №1; 25 г №1; РФ;
- борная кислота, раствор для местного применения [спиртовой] 3% — 4,5 кг №1; 3% — 20 кг №1; 3% — 10 мл №1; 3% — 10 мл №200; 3% — 25 мл №1; 3% — 25 мл №70; 3% — 40 мл №1; 3% — 40 мл №50; МагикФарм ООО — РФ;
- Борная кислота, раствор для местного применения [спиртовой] 3% — 10 мл №1; 3% — 25 мл №1; 3% — 40 мл №1; Татхимфармпрепараты ОАО — РФ;
- борная кислота, глицерин, раствор для наружного применения 10% — 25 г №1; РФ;

- борная кислота, глицерин, спирт этиловый, раствор для наружного применения [спиртовой] 10 мл №1; 25 мл №1; 40 мл №1; 50 мл №1; — РФ;
- борная мазь, мазь для наружного применения 5% — 25 г №1; — РФ;
- борной кислоты раствор спиртовой, раствор для наружного применения [спиртовой] 0,5% — №1; 0,5% — 4,5 кг №1; 1% — №1; 1% — 4,5 кг №1; 2% — №1; 2% — 4,5 кг №1; 3% — №1; 3% — 4,5 кг №1; 0,5% — 10 мл №1; 0,5% — 15 мл №1; 0,5% — 20 мл №1; 0,5% — 25 мл №1; 0,5% — 40 мл №1; 1% — 10 мл №1; 1% — 15 мл №1; 1% — 20 мл №1; 1% — 25 мл №1; 1% — 40 мл №1; 2% — 10 мл №1; 2% — 15 мл №1; 2% — 20 мл №1; 2% — 25 мл №1; 2% — 40 мл №1; 3% — 10 мл №1; 3% — 15 мл №1; 3% — 20 мл №1; 3% — 25 мл №1; 3% — 40 мл №1; РФ.

Бензидамин (*Benzydamine*)

Фармакологический и химический класс

- Прочие гинекологические средства/противовоспалительные средства для вагинального применения;
- нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства/прочие нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства;
- средства для лечения суставной и мышечной боли для местного применения/НПВС для местного применения.

Терапевтический класс

- Средства для лечения заболеваний полости рта;
- прочие гинекологические средства;
- противовоспалительные и противоревматические средства;
- средства для лечения суставной и мышечной боли для местного применения.

Механизм действия

См. диклофенак.

Фармакологические эффекты

- Противовоспалительный.
- Анальгезирующий.
- Жаропонижающий.

Спектр противомикробной активности

- *Gardnerella vaginalis*.

Фармакокинетика

Абсорбция через кожу и слизистые оболочки высокая. Элиминация почками в виде метаболитов, элиминация с фекалиями.

Показания к применению и режим дозирования

- Воспалительные заболевания влагалища (в составе комбинированной терапии, эффект слабый) — до- и послеоперационный период;

после лучевой терапии (данные недостоверные); при применении маточных пессариев; грибковые и трихомонадные инфекции влагалища; воспаление в области зева матки.

— Интравагинально, 500 мг порошка растворяют в 500 мл воды. Для разового спринцевания используют 140 мл полученного раствора. Раствор используют слегка подогретым, 1–2 раза в сутки. Процедуру проводят в положении лежа, жидкость должна оставаться во влагалище в течение нескольких минут.

- Венозная недостаточность нижних конечностей (в том числе в период беременности); отечность голеней, ощущение тяжести в нижних конечностях, ночные судороги, боль, парестезии; флебит и тромбоз флебит поверхностных вен нижних конечностей (в составе комбинированной терапии); состояние после склерозирования вен и флебэктомии; постфлебитический синдром.

— Наружно, гель наносят на пораженный участок 2–3 раза в сутки и втирают до полного впитывания.

Противопоказания

- Гиперчувствительность; раствор для полоскания рта — детский возраст (до 12 лет); таблетки для рассасывания — фенилкетонурия.
- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью.

Побочные эффекты

- Аллергические реакции: эритема, сыпь, крапивница, бронхоспазм, фотосенсибилизация; сонливость; местные реакции (онемение тканей и/или чувство жжения в ротовой полости, сухость во рту); нефротоксичный эффект.
- См. также диклофенак.

Передозировка

- Симптомы в основном отражают токсичное действие препарата на ЖКТ, почки и ЦНС; гипопротромбинемия; галлюцинации.
- Лечение симптоматическое.
- См. диклофенак.

Клинически значимые взаимодействия

- См. диклофенак.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проводились.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Тантум верде, таблетки для рассасывания 3 мг — №20; Диш АГ — Швейцария.

Местное и наружное применение

- Тантум, гель для наружного применения 5% — 50 г №1; Диш АГ — Швейцария;
- тантум верде, раствор для местного применения 0,15% — 120 мл №1; Азиенде Кимике Риуните Анжелини Франческо А.К.Р.А.Ф. С.п.А. — Италия;
- тантум верде, спрей для местного применения дозированный 0,255 мг/доза — 30 мл №1; Азиенде Кимике Риуните Анжелини Франческо А.К.Р.А.Ф. С.п.А. — Италия.

**Бензалкония хлорид + террилитин
(Benzalkonium chloride + Terrilitin)****Фармакологический и химический класс**

Антисептическое средство местного действия.

Терапевтический класс

Не определен.

Механизм действия

См. бензалкония хлорид. Террилитин — протеолитический фермент, лизирующий фибриновые образования, разжижающий вязкие секреты. Активность террилитина определяется в протеолитических единицах (ПЕ) и составляет не менее 1 ПЕ/мг.

Фармакологические эффекты

- См. также бензалкония хлорид.
- Протеолитический.

Фармакокинетика

См. бензалкония хлорид. Террилитин — не изучена.

Показания к применению и режим дозирования

- Вагинит, вульвовагинит, бартолинит — содержимое флакона растворить в 4–5 мл 0,9% раствора натрия хлорида для промывания или смачивания раствором тампонов, которые вводят в очаг гнойного процесса.
- Гнойные заболевания кожи (пиодермия, инфицированная экзема, абсцесс, фурункул, карбункулы после вскрытия); инфицированные раны, трофическая язва: содержимое флакона растворить в 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 0,25% раствора прокаина, затем смочить салфетку, наложить ее на пораженную поверхность и фиксировать повязкой. Перевязки наносить ежедневно или через день. При поражениях с большим количеством отделяемого — в виде присыпки, затем наложить салфетку, увлажненную 0,9% раствором натрия хлорида или 0,25% раствором прокаина.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные эффекты

- См. бензалкония хлорид.
- Террилитин — см. панкреатин.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Не описаны.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проведены.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Местное и наружное применение**

- Катаферм, лиофилизат для приготовления раствора для местного и наружного применения 50 ПЕ — №1; 50 ПЕ — №10; РФ.

Бензалкония хлорид + повидона сополимер с кротоновой кислотой (*Benzalkonium chloride + Povidone copolymer with crotonic acid*)**Фармакологический и химический класс**

Антисептическое средство.

Терапевтический класс

Антисептик широкого спектра действия для местного применения.

Механизм действия

См. бензалкония хлорид.

Фармакологические эффекты

Не изучены.

Фармакокинетика

Не изучена.

Показания к применению и дозирование

- Гнойные раны и ожоги.
- Наружно в виде 1% водного раствора, который готовят из 10% раствора, разводя его дистиллированной водой. Препарат накладывают (марлевые повязки, салфетки или тампоны) на рану ежедневно. Длительность курса лечения зависит от состояния больного и эффективности терапии.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- *С осторожностью!* Дети до 18 лет.

Побочные эффекты

См. бензалкония хлорид.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Не описаны.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проведены.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Местное и наружное применение**

- Катапол, раствор для наружного применения 10% — 5 л №1; 10% — 10 л №1; 10% — 20 л №1; 10% — 50 мл №1; 10% — 100 мл №1; 10% — 250 мл №1; 10% — 500 мл №1; РФ.

**Ацетарсол + борная кислота + декстроза + сульфаниламид
(Acetarsol + Boric acid + Dextrose + Sulfanilamide)****Фармакологический и химический класс**

Препараты борной кислоты.

Терапевтический класс:

Антисептики и дезинфектанты.

Состав

Ацетарсол — 300 мг; борная кислота — 300 мг; декстроза — 300 мг; сульфаниламид — 300 мг.

Механизм действия

См. ацетарсол, борная кислота, декстроза, сульфаниламид.

Фармакологические эффекты

- Противопротозойный.
- Бактериостатический.

Спектр противомикробной активности

- *Trichomonas vaginalis*.

Фармакокинетика

См. ацетарсол, борная кислота, декстроза, сульфаниламид.

Показания к применению и режим дозирования

- Трихомонадный кольпит. Интравагинально (предварительно освободив суппозиторий от контурной упаковки при помощи ножниц, разрезав пленку по контуру суппозитория) — 1 суппозиторий 1 раз в день, в течение 10 дней. Введение суппозитория проводить в положении лежа.

Противопоказания

- См. также ацетарсол, борная кислота, декстроза, сульфаниламид.
- Гиперчувствительность, нарушения функции почек, сахарный диабет, геморрагический васкулит, туберкулез, беременность.

Побочные эффекты

- См. также ацетарсол, борная кислота, декстроза, сульфаниламид.
- Желтуха, гепатит, полиневрит, аллергические реакции.

Передозировка

- См. ацетарсол, борная кислота, декстроза, сульфаниламид.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Не описаны.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проведены.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Интравагинальное применение**

- Осарцид, суппозиторий вагинальный №5; №10; РФ;
- осарцид, суппозиторий вагинальный №5; №10; Нижфарм ОАО — РФ.

Глава 11

ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ИНФЕКЦИЙ

Название препарата	РЛС			Категория безопасности FDA	
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
Вакцины против вируса папилломы человека					
Гардасил*	1	Нет данных	Нет данных	В	Ограничено
Церварикс*	2	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Вакцина для профилактики краснухи	3	Нет	Нет данных	Х	Ограничено
Вакцина против герпесвирусной инфекции	4	Нет	Нет	Х	Противопоказано

11.1. ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Гардасил* (*Gardasil*)

Состав

Одна доза (0,5 мл) содержит:

- активные вещества (иммуногены) — рекомбинантные антигены (L1-белок вируса папилломы человека в следующих соотношениях: тип 6 — 20 мкг, тип 11 — 40 мкг, тип 16 — 40 мкг, тип 18 — 20 мкг).
- вспомогательные вещества — алюминий в виде адьюванта (алюминия гидроксифосфат-сульфата аморфного — 225 мкг), натрия хлорид — 9,56 мг, L-гистидин — 0,78 мг, полисорбат — 80–50 мкг, натрия борат — 5 мкг, вода для инъекций.

Фармакологическое действие

Полный курс вакцинации приводит к образованию специфических антител к четырем типам вируса папилломы человека (ВПЧ) — 6, 11, 16 и 18 — в защитном титре более чем у 99% вакцинированных на период не менее 6 мес во всех возрастных группах.

Вакцина гардасил* обладает практически 100% эффективностью в предотвращении индуцированных ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 раковых заболеваний половых органов, предраковых эпителиальных дисплазий и генитальных кондилом.

Показания

- Вакцина гардасил* показана к применению детям и подросткам в возрасте от 9 до 17 лет и молодым женщинам в возрасте от 18 до 26 лет для предупреждения перечисляемых далее заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека типов 6, 11, 16 и 18.
 - Рак шейки матки, вульвы и влагалища.
 - Генитальные кондиломы (*condiloma acuminata*).
 - Предраковые диспластические состояния:
 - цервикальная внутриэпителиальная неоплазия I, II и III степени (CIN 1, 2);
 - внутриэпителиальная неоплазия вульвы II и III степени (VIN 2);
 - внутриэпителиальная неоплазия влагалища II и III степени (VaIN 2).

Режим дозирования

- Вакцину гардасил* вводят внутримышечно в дельтовидную мышцу или переднелатеральную область бедра. Не вводить внутривенно.
- Разовая доза вакцины для всех возрастных групп составляет 0,5 мл. Первая доза — в назначенный день. Вторая доза — через 2 мес после первой. Третья доза — через 6 мес после первой.
- Допускается ускоренная схема вакцинации, при которой вторая доза вводится через 1 мес, а третья — через 2 мес после первой прививки.
- При нарушении интервала между прививками курс вакцинации считается завершенным, если три вакцинации проведены в течение 1 года.
- Перед употреблением флакон/шприц с вакциной встряхивают до получения однородной мутной взвеси. Утрата гомогенности, появление включенных частиц и изменение цвета суспензии свидетельствуют о непригодности вакцины. Наполненный вакциной шприц предназначен только для однократного использования и только у одного человека.
- Вскрытие флаконов и процедуру вакцинации проводят при строгом соблюдении правил асептики и антисептики.
- Следует вводить всю рекомендуемую дозу.

Побочное действие

После введения вакцины в отдельных случаях могут развиваться местные и общие реакции. По данным проведенных клинических исследований, их совокупная частота не превышает 0,1%.

- Местные реакции.
 - Гиперемия в месте инъекции.
 - Отек.
 - Болезненности и зуде в месте введения.

Продолжительность реакций не превышает 5 сут и не требует назначения медикаментозной терапии.

- Общие реакции.
 - Головная боль
 - Кратковременное повышение температуры тела
 - Гастроэнтерит.
 - Воспаления органов малого таза.
 - Учитывая теоретическую возможность развития аллергических реакций немедленного типа у особо чувствительных пациентов, необходимо обеспечить медицинское наблюдение за привитыми в течение 20 мин. Места проведения вакцинации должны быть обеспечены средствами противошоковой терапии.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к активным компонентам и наполнителям вакцины. При возникновении симптомов гиперчувствительности после введения вакцины введение последующей дозы вакцины противопоказано.
- Нарушения свертываемости крови вследствие гемофилии, тромбоцитопении или на фоне приема антикоагулянтов являются относительным противопоказанием к внутримышечному введению вакцины гардасил^а, если только потенциальные преимущества вакцинации не превышают в значительной мере сопряженные с ней риски. Если выбор сделан в пользу вакцинации, необходимо принять меры по снижению риска образования постинъекционной гематомы.

Беременность и лактация

- Рекомендации FDA категории В. Специально спланированных и хорошо контролируемых исследований у беременных не проводилось. Потенциальное воздействие вакцины на репродуктивную функцию женщины и на плод у беременных не изучалось.
- Данных, свидетельствующих о том, что введение вакцины гардасил^а оказывает нежелательное воздействие на фертильность, беременность или на плод, не имеется. Вакцину гардасил^а можно вводить кормящим.

Передозировка

Имелись сообщения о случаях введения вакцины гардасил^а в дозах, превышающих рекомендованные. В целом характер и выраженность не-

желательных явлений при передозировке были сопоставимы с таковыми при введении рекомендованных разовых доз вакцины гардасил*.

Лекарственное взаимодействие

Применение с другими вакцинами

- Результаты клинических исследований показывают, что вакцину гардасил* можно вводить одновременно (в другой участок) с рекомбинантной вакциной против гепатита В.
- Применение анальгетиков, противовоспалительных препаратов, антибиотиков и витаминных препаратов не влияло на эффективность, иммуногенность и безопасность вакцины.

Применение с гормональными контрацептивами

- Применение гормональных контрацептивов не влияло на иммунный ответ на вакцину гардасил*.

Применение со стероидами

- Ингаляционные, местные и парентеральные иммунодепрессанты не влияли на иммунный ответ вакцины гардасил*.

Применение с системными иммунодепрессантами

- Данные об одновременном применении сильных иммунодепрессантов и вакцины гардасил* отсутствуют.

Церварикс* (Cervarix)

Церварикс* — вакцина против вируса папилломы человека, представляющая собой смесь вирусоподобных частиц рекомбинантных поверхностных белков ВПЧ типов 16 и 18, действие которых усилено с помощью адьювантной системы AS04.

Состав

Одна доза вакцины (0,5 мл) содержит:

- активные компоненты — *L1*-белки вируса папилломы человека типа 16 (ВПЧ-16 *L1*) — 20 мкг; *L1*-белки вируса папилломы человека типа 18 (ВПЧ-18 *L1*) — 20 мкг;
- вспомогательные вещества — 3-о-дезацил-4'-монофосфорил липид А, алюминия гидроксид, натрия хлорид, натрия дигидрофосфата дигидрат, вода для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа

Вакцина против вируса папилломы человека.

Иммуногенность вакцины

- Полный курс вакцинации (по схеме 0–1–6 мес) приводит к образованию специфических антител против ВПЧ-16 и ВПЧ-18, определявшихся у 100% вакцинированных через 18 мес после введения последней дозы вакцины в возрастных группах от 10 до 25 лет.
- Максимальная выраженность иммунного ответа отмечается сразу по завершении курса вакцинации (7-й мес). Антитела сохраняются на

протяжении 4 лет последующего наблюдения после введения первой дозы.

- У женщин, изначально серопозитивных в отношении ВПЧ-16 и/или ВПЧ-18, церварикс* вызывал выработку такого же уровня антител, как у исходно серонегативных женщин, при этом титр антител был значительно выше, чем вырабатываемый после перенесенной инфекции.
- Адьювантная система AS04 вызывает более длительный иммунный ответ, превосходящий таковой при использовании солей алюминия в качестве адьюванта. Титр антител при использовании AS04 был минимум вдвое выше в течение 4 лет после введения первой дозы, а количество В-лимфоцитов памяти превосходило приблизительно вдвое на протяжении 2 лет после введения первой дозы.

Показания к применению

- Профилактика рака шейки матки;
- профилактика острых и хронических инфекций, вызываемых ВПЧ, клеточных нарушений, включающих развитие атипичных плоских клеток неясного значения (ASC-US), интраэпителиальных цервикальных неоплазий (CIN), предраковых поражений (CIN2+), вызываемых онкогенными вирусами папилломы человека (ВПЧ).

Противопоказания к применению

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов вакцины.
- Реакции повышенной чувствительности на предшествующее введение церварикса*.
- Острые лихорадочные состояния, в том числе вызванные обострением хронических заболеваний.

Лекарственная форма

Суспензия для внутримышечного введения 0,5 мл — 1 доза.

Способ применения и дозы

- Церварикс* вводят внутримышечно в область дельтовидной мышцы.
- Церварикс* ни при каких обстоятельствах нельзя вводить внутривенно или внутривожно.
- Перед использованием вакцину необходимо визуально проверить на отсутствие посторонних частиц и хорошо встряхнуть шприц или флакон, чтобы получить непрозрачную суспензию беловатого цвета. Если вакцина не соответствует приведенному описанию или содержит посторонние частицы, ее следует уничтожить.

Схемы вакцинации

- Рекомендуемая разовая доза для девочек старше 10 лет и женщин составляет 0,5 мл.
- Схема первичной иммунизации включает введение трех доз вакцины по схеме 0–1–6 мес.
- Необходимость ревакцинации к настоящему времени не установлена.

Побочное действие

- Со стороны ЦНС: очень часто — головная боль, чувство усталости; иногда — головокружение.
- Со стороны пищеварительной системы: часто — тошнота, рвота, диарея, боли в области живота.
- Со стороны кожи и ее придатков: часто — зуд, сыпь, крапивница.
- Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: очень часто — миалгия; часто — артралгия; редко — мышечная слабость.
- Инфекционные осложнения: иногда — инфекции верхних дыхательных путей.
- Со стороны организма в целом и побочные эффекты, связанные с местом введения: очень часто — чувство усталости, местные реакции, включающие боль, покраснение, припухлость; часто — лихорадка (≥ 38 °C); иногда — прочие реакции в месте введения, включающие уплотнение, снижение местной чувствительности, зуд.

Лекарственное взаимодействие

- Данные о взаимодействии церварикса* с другими вакцинами при их одновременном применении отсутствуют.
- В ходе клинических исследований было установлено, что примерно 60% женщин, получавших вакцину церварикс*, применяли пероральные контрацептивы. Данные об отрицательном влиянии контрацептивов на эффективность вакцины церварикс* отсутствуют.
- Предполагается, что у пациентов, получающих иммунодепрессанты, адекватный иммунный ответ может быть не достигнут.

Передозировка

До настоящего времени о случаях передозировки не сообщалось.

Применение при беременности и кормлении грудью

- Категория рекомендаций FDA не определена. Контролируемых исследований по применению вакцины церварикс* при беременности и в период кормления грудью не проводилось.
- В экспериментальных исследованиях не было получено данных о возможном негативном влиянии вакцины на формирование плода или постнатальное развитие. Тем не менее вакцинацию цервариксом* при беременности рекомендуется отложить и проводить ее после родов.

11.2. ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КРАСНУХИ

Описание

- Культуральная живая аттенуированная, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.
- Однородная пористая масса белого или светло-желтого цвета, допускается розоватый оттенок, гигроскопична.

Состав

Одна прививочная доза вакцины (0,5 мл) содержит:

- аттенуированный штамм вируса краснухи не менее 1000 ТЦД₅₀ (тактовых цитопатических доз);
- вспомогательные вещества: сорбитол — 12,5 мг, желатин — 6,25 мг, L-аргинина гидрохлорид — 4 мг, мальтоза — 2,5 мг, натрия хлорид — 1,4 мг, лактальбумина гидролизат — 1,12 мг, L-аланин — 0,5 мг; неомицина сульфат — не более 25 мкг (возможны варианты в зависимости от фирмы-производителя).

Показания

- Профилактика краснухи.
- Плановые прививки проводят двукратно в возрасте 12 мес и 6 лет. Однократная вакцинация ранее не привитых и не болевших краснухой девочек в возрасте 13 лет или девочек, получивших только одну прививку.
- Вакцинацию против краснухи лиц, не болевших и не привитых ранее, проводят в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок РФ — дети от 5 до 17 лет, девушки от 18 до 25 лет.
- Прививки также могут быть проведены другим группам населения.

Противопоказания

- Беременность.
- Иммунодефицитные состояния.
- Злокачественные заболевания крови и новообразования; при назначении иммунодепрессантов и лучевой терапии прививку проводят не ранее чем через 12 мес после окончания лечения.
- Сильная реакция (подъем температуры выше 40 °С, отек, гиперемия более 8 см в диаметре в месте введения вакцины) или осложнение на предыдущую дозу.
- Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний — прививку проводить не ранее 1 мес после выздоровления.
- Примечание: ВИЧ-инфицирование не является противопоказанием к вакцинации.

Беременность

Рекомендации FDA категории X. Запрещается вводить вакцину во время беременности. Необходима тщательная контрацепция во избежание зачатия в течение 2 мес после вакцинации.

Кормление грудью

Вакцинация против краснухи не противопоказана в период лактации. Вакцинный вирус краснухи проникает в грудное молоко, однако данных о том, что вакцинный вирус может нанести какой-либо вред новорожденному, нет.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

- Вакцинация против краснухи может быть проведена одновременно (в один день) с другими календарными прививками (против коклюша, дифтерии, столбняка, эпидемического паротита, кори, полиомиелита, гепатита В) или не ранее чем через 1 мес после предшествующей прививки. При одновременной вакцинации препараты вводят в разные места, смешивание вакцин в одном шприце запрещается.
- Иммуноглобулины и препараты крови:
 - после введения препаратов крови (иммуноглобулин, плазма и др.) вакцину рекомендуется вводить не ранее чем через 3 мес. После введения вакцины для профилактики краснухи препараты крови можно вводить не ранее чем через 2 нед; в случае необходимости применения иммуноглобулина ранее этого срока вакцинацию против краснухи следует повторить через 3 мес. При наличии антител к вирусу краснухи в сыворотке крови повторную вакцинацию не проводят.

Способ применения и режим дозирования

- Непосредственно перед использованием вакцину разводят растворителем (вода для инъекций) из расчета 0,5 мл растворителя на одну прививочную дозу вакцины. Во избежание вспенивания вакцину растворяют, слегка покачивая ампулу. Вакцина должна полностью раствориться в течение 3 мин.
- Растворенная вакцина представляет собой прозрачную жидкость от светло-желтого до розового цвета. непригодны к применению вакцина и растворитель в ампулах с нарушенной целостностью, маркировкой, а также при изменении их физических свойств (цвета, прозрачности и др.), неправильно хранившиеся.
- Вскрытие ампул и процедуру вакцинации осуществляют при строгом соблюдении правил асептики и антисептики. Ампулы в месте надреза обрабатывают 70% спиртом и обламывают, не допуская при этом попадания спирта в ампулу. Для разведения вакцины отсасывают весь необходимый объем растворителя и переносят его в ампулу с сухой вакциной. После перемешивания вакцину набирают другой иглой в стерильный шприц и используют для вакцинации.
- Вакцину вводят подкожно в дозе 0,5 мл в область плеча, предварительно обработав кожу в месте введения вакцины 70% спиртом.
- Растворенная вакцина используется немедленно и хранению не подлежит.

Побочное действие

- Гиперемия, отек и уплотнение, сопровождающиеся болезненностью в месте введения.
- Кратковременное повышение температуры до субфебрильных величин; более высокая температура у отдельных привитых.

- Кашель, насморк, недомогание, головная боль.
- Тошнота.
- Лимфоаденопатия (увеличение преимущественно затылочных и заднешейных лимфоузлов)
- Артралгии или артриты, в редких случаях — полиневриты.

Все эти реакции характеризуются кратковременным течением и проходят без лечения.

Форма выпуска

Вакцина выпускается по 1 дозе в ампуле. В пачке 10 ампул с инструкцией по применению.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Парентеральное введение

- Вакцина против краснухи живая аттенуированная*, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения №50; Серум Инститьют оф Индия Лтд — Индия;
- вакцина против краснухи культуральная живая аттенуированная*, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения №10; Микроген НПО ФГУП [Московское подразделение по производству бактериальных препаратов] — РФ.

11.3. ВАКЦИНА ПРОТИВ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Вакцина представляет собой инактивированный формалином вирус простого герпеса I и II антигенных типов.

Иммунологические свойства

Вакцина стимулирует клеточные механизмы резистентности организма человека к вирусу простого герпеса I и II типов.

Показания

- Лечение больных герпетической инфекцией с тяжелыми рецидивирующими формами герпетических поражений кожи и слизистых различной локализации.

Способ применения и режим дозирования

- Вакцину применяют только в стадии ремиссии, не ранее чем через 2 нед после полного исчезновения клинических проявлений герпетической инфекции; при офтальмогерпесе — не ранее чем через 1 мес.
- Препарат вводят внутривожно в область внутренней поверхности предплечья с помощью шприца в разовой дозе 0,2 мл (контроль — образование «лимонной корочки»). Цикл лечения герпетической инфекции кожи и слизистых состоит из 5 инъекций, которые проводят с интервалом в 3–4 дня. Основной курс включает 1 или 2 таких цикла с интервалом между ними в 7–10 дней. Через 6 мес проводят повторный курс вакцинации (1–2 цикла по 5 инъекций).

- Содержимое ампулы растворяют в 0,3 мл растворителя (дистиллированная вода для инъекций). Для этого растворитель с помощью шприца с иглой вносят в ампулу с вакциной, которую затем встряхивают до полного растворения содержимого (до 2 мин). Растворенный препарат должен представлять собой слегка опалесцирующую жидкость красноватого цвета.
- непригоден к применению препарат в ампулах с нарушенной целостностью, маркировкой, а также при изменении его физических свойств (цвета, вида сухой формы и др.), при истекшем сроке годности, при неправильном хранении.
- Вскрытая ампула хранению не подлежит.
- Вскрытие ампул, растворение препарата и процедуру вакцинации осуществляют при строгом соблюдении правил асептики.

Побочные реакции

- Местная реакция: гиперемия кожи диаметром до 2 см в течение первых суток и слабое кратковременное жжение являются нормальной реакцией организма на введение препарата.
- Общая реакция: может выражаться в незначительном повышении температуры, слабости, проходящих без лечения.
- При возникновении более выраженных местных и общих реакций или обострения основного процесса вакцинацию следует прекратить. Вакцинация может быть продолжена после полного исчезновения клинических проявлений общей реакции на введение вакцины.

Противопоказания

- Беременность.
- Герпетическая инфекция в активной стадии (рецидив). Вакцинацию проводят не ранее чем через 2 нед с момента исчезновения клинических проявлений; при офтальмогерпесе — не ранее чем через 1 мес.
- Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, включая период реконвалесценции. Вакцинацию проводят не ранее чем через 30 дней после выздоровления.
- Хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации.
- Злокачественные новообразования.
- Аллергические заболевания в стадии обострения, аллергия на белки куриного яйца.
- После обострения аллергических заболеваний (бронхиальная астма, крапивница и др.) вакцинацию можно проводить не ранее чем через 1 мес после начала ремиссии.

Беременность

Рекомендации FDA категории X.

Кормление грудью

Вакцинация противопоказана в период лактации.

Форма выпуска

Вакцину выпускают в ампулах по 0,3 мл. В коробку вкладывают 10 ампул препарата, 2 ампульных ножа и инструкцию по применению.

Торговые наименования, формы выпуска и производители**Парентеральное введение**

- Вакцина герпетическая, лиофилизат для приготовления раствора для внутрикожного введения №10; РФ.
- вакцина герпетическая, суспензия для инъекций 0,300000011920929 мл №10; РФ;
- витагерпавак, лиофилизат для приготовления раствора для внутрикожного введения 0,300000011920929 мл №5; Витафарма фирма ЗАО — РФ.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРЕДОХРАНЕНИЯ ОТ НЕЖЕЛАЕМОГО ЕЕ НАСТУПЛЕНИЯ

12.1. СРЕДСТВА ДЛЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Медицинский («безопасный») аборт

Это искусственное прерывание беременности, выполненное обученным медицинским персоналом с использованием современных технологий и соблюдением всех требований метода. Медицинский аборт производится в медицинском учреждении при наличии информированного согласия женщины с обязательным оформлением соответствующей медицинской документации.

Медикаментозный аборт

Одним из безопасных методов искусственного прерывания беременности, как альтернативы хирургическому вмешательству, является медикаментозный аборт с применением антипрогестинов и простагландинов (мизопропрост). В Российской Федерации использование этого метода разрешено с применением мифепристона при сроках, не превышающих 42 дней аменореи. В настоящее время зарегистрирован отечественный препарат мизопропрост (миролют*) для использования вместе с мифепристоном в качестве метода медикаментозного аборта.

Многие женщины в странах, где данный метод практикуется (более 30 стран, среди которых Франция, Швеция, Великобритания и многие другие европейские страны, Израиль, Соединенные Штаты, Китай и др.) предпочитают аспирации и выскабливанию медикаментозный метод прерывания беременности в ранние сроки.

В РФ технология медикаментозного аборта утверждена Росздравнадзором в 2009 г. и предусматривает использование в сроке до 42 дней задержки менструации 600 мг мифепристона и 800 мг мизопростола.

Медикаментозный метод с использованием мифепристона и одного из простагландинов является самым эффективным методом аборта при сроке беременности до 7 нед и продолжает оставаться подходящим методом при

сроке беременности до 7–9 нед аменореи. Адекватное консультирование и последующий уход повышают надежность и приемлемость данного метода.

Механизм abortивного действия мифепристона основан на его антипрогестероновом эффекте, обусловленном блокированием действия прогестерона на уровне рецепторов в эндо- и миометрии, что, в свою очередь, приводит к подавлению развития трофобласта, повреждению и отторжению децидуальной оболочки, появлению маточных сокращений, развитию менструальноподобного кровотечения и клинически проявляется медикаментозным абортom. Кроме того, мифепристон восстанавливает до исходного уровня чувствительность циркуляторной мускулатуры матки к окситоцину, сниженной при беременности под влиянием прогестерона; тогда как в продольной мускулатуре гестаген и антигестаген не оказывают влияние на ее чувствительность к окситоцину. Препарат повышает сократительную способность миометрия, потенцируя тем самым эффект простагландинов.

Показания для медикаментозного аборта: маточная беременность раннего срока (до 7 нед включительно), подтвержденная данными ультразвукового исследования. Вместе с этим показанием для медикаментозного аборта является выбор женщиной данного метода.

Противопоказания для медикаментозного аборта:

- внематочная беременность или подозрение на нее;
- острая и хроническая надпочечниковая недостаточность;
- длительная кортикостероидная терапия;
- заболевания крови, угрожаемые по кровотечению;
- почечная и печеночная недостаточность;
- миома матки (с размерами, соответствующими 10–11 нед беременности);
- присутствие ВМС в полости матки (перед проведением медикаментозного аборта необходимо удалить ВМС);
- аллергические реакции на мифепристон или мизопростол;
- курение больше 20 сигарет в день.

Условиями для выполнения медикаментозного прерывания беременности являются наличие подготовленных специалистов и условий для оказания в случае необходимости экстренной (в течение 24 ч) медицинской помощи (малая операционная с оборудованием для выполнения вакуум-аспирации и/или кюретажа; операционный инструментарий; наркозно-дыхательная аппаратура); или возможности направлять пациентку в другие учреждения.

Учреждения, предлагающие искусственное прерывание беременности методом медикаментозного аборта, должны иметь доступ к ультразвуковому исследованию, так как это может иметь значение для преабортного обследования, особенно при подозрении на наличие внематочной беременности. Эхографию следует использовать для подтверждения и записи

срока беременности, если данные объективного обследования и первого дня последней менструации существенно отличаются.

Учитывая особенности проведения медикаментозного аборта, пациентка должна быть подробно проконсультирована, ей следует подписать информированное согласие на проведение медикаментозного аборта.

Технология использования метода. С целью прерывания беременности малого срока проводится прием мифепристона в дозе 600 мг (3 таблетки по 200 мг) однократно внутрь под контролем врача. Пациентка отпускается домой с предоставлением ей возможности общения, в случае необходимости, с медицинским персоналом (контактный телефон врача, гинекологического стационара).

Через 48 ч пациентка в присутствии врача принимает препарат мизопростол 2 таблетки по 200 мкг (общая доза 400 мкг) внутрь однократно. При увеличении срока беременности до 63 дней аменореи мизопростол применяется *вагинально*. Динамическое наблюдение осуществляется в течение 1–2 ч (у 90% женщин изгнание происходит в течение 4–6 ч).

Иммуноглобулин анти-Rh(-) следует применять в момент введения простагландина.

Необходимо учитывать уровень комфорта пациентки во время процедуры прерывания беременности. Поэтому на любом из этапов медикаментозного аборта по необходимости могут применяться обезболивающие или другие обеспечивающие комфорт средства, кроме случаев, когда имеются противопоказания. Рекомендованные для обезболивания препараты включают ацетаминофен* и НПВС, такие как ибупрофен и др., которые не взаимодействуют с мизопростолом. Они ингибируют простагландинсинтезу, но не блокируют эффект экзогенного аналога простагландинов, таких как мизопростол.

Продолжительность и выраженность кровотечения находятся в прямой зависимости от срока беременности. При сроке беременности 3–4 нед у 95% пациенток аборт протекает как обычная менструация; с увеличением срока беременности кровотечение может быть обильнее, чем во время менструации. Женщина должна быть хорошо проинформирована при каком объеме кровопотери (более 2 макси-прокладок в течение последующих 2 ч) может потребоваться вакуум-аспирация (0,4–2,6% случаев) и/или гемостансфузия. Маточное кровотечение, требующее немедленного проведения выскабливания/аспирации, может наблюдаться у 0,2–1% женщин.

Эхографию необходимо использовать для оценки ситуации в конце прерывания беременности, если ожидаемое кровотечение вследствие приема медикаментов не наблюдается. Внематочную беременность следует подозревать в случае, если:

- а) эхография выявляет прилегающее образование, наводящее на мысль о внематочной беременности;
- б) эхография перед прерыванием беременности не проводилась и не наблюдается кровотечение в ответ на медикаменты.

Эффективность использования метода составляет 95–98%. Оценка клинической эффективности медикаментозного аборта осуществляется по данным динамического наблюдения за состоянием пациентки через 10–14 дней после приема препарата. Более ранняя попытка оценить завершенность аборта может привести к увеличению частоты хирургических вмешательств, так как у части женщин аборт завершается в течение нескольких недель.

Критерии эффективности метода:

- нормальные размеры матки, отсутствие болезненных ощущений, возможны незначительные слизисто-кровянистые выделения, или
- отсутствие плодного яйца или его элементов в полости матки по данным УЗ-исследования, или
- снижение уровня β -субъединицы ХГ в периферической крови.

При неудачном исходе медикаментозного аборта (неполный аборт, продолжающаяся беременность), которые встречаются в 2–5% случаев, прерывание беременности следует завершить вакуум-аспирацией или выскабливанием.

Побочные эффекты. Большинство пациенток (85%) не предъявляет каких-либо жалоб. После приема мифепристона у 2–10% женщин могут отмечаться чувство дискомфорта, слабость, головная боль, тошнота, рвота, головокружение, повышение температуры тела, диарея. Как правило, проявления их бывают незначительными и быстро проходящими, что в большинстве случаев не требует врачебного вмешательства. Допустимо применение симптоматической терапии. При возникновении рвоты ранее чем через час после приема мифепристона прием препарата следует повторить в той же дозе.

Преимущества медикаментозного метода прерывания беременности ранних сроков

- а) Высокая эффективность, безопасность и приемлемость.
- б) Отсутствие риска, связанного с анестезией.
- в) Отсутствие риска осложнений, связанных с хирургическим вмешательством (механическое повреждение эндо- и миометрия, травматизация цервикального канала).
- г) Снижение риска развития восходящей инфекции и связанных с ней осложнений.
- д) Исключение опасности передачи ВИЧ-инфекции, гепатита В и С и др.
- е) Отсутствие психоэмоциональной травмы, возникающей при хирургическом аборте, особенно для первобеременных.
- ж) Отсутствие неблагоприятного влияния на репродуктивную функцию.
- и) Предоставление женщине права выбрать метод, высокая удовлетворенность методом.

Метод имеет и некоторые недостатки: он менее эффективен, чем хирургический (90–98% по сравнению с более чем 99%). Медикаментозный метод прерывания беременности предполагает также больше времени и большее число посещений кабинета.

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
Антипрогестагены					
Мифепристон	1	Да	Нет	Нет данных	Нет данных
Простагландины					
Мизопростол	2	Да	Нет	X	Нет данных

Мифепристон (*Mifepriston*)

См. главу 1.2. ЛС, повышающие тонус и сократительную активность миометрия.

Мизопростол

См. главу 1.2. ЛС, повышающие тонус и сократительную активность миометрия.

12.2. НЕГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

Наименование препарата	РЛС			Критерии безопасности (FDA)	
	№	Разрешен		беременность	лактация
		при беременности	при лактации		
Спермициды					
Бензалкония хлорид	1	Да	Да	Нет данных	Нет данных
Ноноксинол	2	Да	Да	Нет данных	Нет данных
Внутриматочные медьсодержащие контрацептивы	3	Нет	Да	Нет данных	Нет данных

Спермициды

Бензалкония хлорид (*Benzalkonium chloride*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Не определен. Спермицидное средство.

Терапевтический класс АТХ

Спермицидное средство.

Механизм действия

Связываясь с липопротеинами клеточной мембраны сперматозоида, разрушает ее, что повреждает акросому, головку, тело, шейку и хвост и приводит к потере функциональной активности сперматозоидов.

Фармакологические эффекты

- Контрацептивный. Начало действия через 5 мин.
- Антисептический.
- Спермицидный.

Спектр противомикробной активности

Активен в отношении *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamidia* spp., *Trichomonas vaginalis*, вируса *Herpes simplex* типа 2, *Staphylococcus aureus*; не оказывает влияния на *Mycoplasma* spp.; слабо действует на *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*, *Haemophilus ducreyi* и *Treponema pallidum*.

Фармакокинетика

Практически не всасывается при интравагинальном применении. Адсорбируется на стенках влагалища и экскретируется с физиологическими выделениями или удаляется промыванием водой. Контрацептивный эффект проявляется через 8–10 мин (таблетки, капсулы), 5 мин (вагинальные свечи), 3 мин (крем) или немедленно после введения во влагалище (тампон); продолжительность спермицидного действия вагинальной таблетки 3 ч, капсул и вагинальных свечей — 4 ч, крема — 10 ч, тампона — 24 ч.

Показания к применению и дозирование

- Таблетки, капсулы для интравагинального применения, вагинальные свечи, крем, тампоны — местная контрацепция для женщин репродуктивного возраста: при наличии противопоказаний к применению пероральных контрацептивов или внутриматочных спиралей, в послеродовом периоде, периоде лактации, после прерывания беременности, в пременопаузном периоде, при нерегулярной половой жизни, пропуске или опоздании в приеме постоянно используемых пероральных контрацептивов.
— Разовая доза — 1 таблетка или 1 капсула или 1 суппозиторий или 1 порция крема на 1 половой акт.
- Для наружного применения. Раствор — первичная и первично-отсроченная обработка ран, профилактика вторичного инфицирования ран госпитальными штаммами микроорганизмов (травмы мягких и костных тканей, ожоги), гнойные раны.

- Масса густая — поверхностный термический ожог, трофическая язва, длительно незаживающие раны мягких тканей (в том числе инфицированные), гнойно-воспалительные заболевания кожи на фоне сахарного диабета.
- Концентрат жидкий — дезинфекция помещений и изделий медицинского назначения.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, в том числе у полового партнера, болезни шейки матки, сальпингоофорит, вагинит, аномалии развития, затрудняющие применение препарата.
- *С осторожностью!* Заболевания, сопровождающиеся повреждением слизистой оболочки половых органов, контактный дерматит, медицинские или психосоциальные состояния, требующие тщательной контрацепции.
- Аллергический вагинит, контактный дерматит, инфекции мочевыводящих путей, влагалищный кандидоз, интоксикационный синдром.
- Зуд и жжение во влагалище, покальвание, чувство жара, раздражение кожи, влагалища, прямой кишки.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Средства для гигиены половых органов — использовать не ранее чем через 6 ч после применения ноноксинола.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Не оказывал отрицательного влияния на плод при применении во время зачатия или беременности.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Нарушения не зарегистрированы.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Интравагинальное применение

- Бенатекс, супп. вагин. 18,9 мг — №10; Нижфарм ОАО — РФ;
- гинекотекс, таб. вагин. 20 мг — №10; 20 мг — №12; Верофарм ОАО [г. Москва] — РФ;
- контратекс, супп. вагин. 18,9 мг — №10; Московская фармацевтическая фабрика ЗАО — РФ;
- сперматекс, супп. вагин. 18,9 мг — №5; 18,9 мг — №6; 18,9 мг — №8; 18,9 мг — №10; 18,9 мг — №12; 18,9 мг — №15; 18,9 мг — №16; 18,9 мг — №18; 18,9 мг — №20; 18,9 мг — №24; 18,9 мг — №25; 18,9 мг — №30; 18,9 мг — №32; 18,9 мг — №36; 18,9 мг — №40; 18,9 мг — №48; 18,9 мг — №50; 18,9 мг — №60; Шрея Лайф Сайенсиз Пвт.Лтд — Индия;

- фарматекс, капс. вагин. 18,9 мг — №2; 18,9 мг — №4; 18,9 мг — №6; 18,9 мг — №12; Иннотера Шузи — Франция;
- фарматекс, крем вагин. 12 мг/г — 72 г №1; Иннотера Шузи — Франция;
- фарматекс, супп. вагин. 18,9 мг — №5; 18,9 мг — №10; Иннотера Шузи — Франция;
- фарматекс, таб. вагин. 20 мг — №12; Иннотера Шузи — Франция;
- фарматекс, тамп. вагин. 60 мг — №2; 60 мг — №6; Иннотера Шузи — Франция.

Ноноксиол (*Нонохуол*)

Фармакологический/химический класс АТХ

Не определен. Спермицидное средство.

Терапевтический класс АТХ

Спермицидное средство.

Механизм действия

Связываясь с липопротеинами клеточной мембраны сперматозоида, разрушает ее, что повреждает акросому, головку, тело, шейку и хвост, и приводит к потере функциональной активности сперматозоидов.

Фармакологические эффекты

- Контрацептивный. Начало действия через 5–15 мин.
- Риск возникновения беременности в течение одного года — 21% при использовании только спермицида; диафрагмы и спермицида — 18%.
- Противомикробный *in vitro*. *In vivo* не влияет на передачу ИППП.

Спектр противомикробной активности

Угнетение роста *in vitro* *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*.

Фармакокинетика

Абсорбция со слизистой хорошая. Биотрансформация отсутствует. Элиминация почками — 23%, с фекалиями — 70% (все исследования проведены на животных).

Показания к применению и дозирование

- Местная контрацепция.
- Интравагинально. Ввести свечу или вагинальную пленку во влагалище как можно глубже, не менее чем за 10 мин до начала полового акта, для обеспечения полного ее растворения. При повторном половом акте использовать новую свечу или пленку. После коитуса в течение 6 ч не проводить туалет влагалища во избежание потери контрацептивного эффекта. Крем вводить внутрь влагалища с помощью аппликатора (5 мл) перед половым актом. При повторных актах ввести новую дозу.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, в том числе у полового партнера, болезни шейки матки, сальпингоофорит, вагинит, аномалии развития, затрудняющие применение препарата.
- *С осторожностью!* Заболевания, сопровождающиеся повреждением слизистой оболочки половых органов, контактный дерматит, медицинские или психосоциальные состояния, требующие тщательной контрацепции.

Побочные эффекты

Множественное применение спермицида ноноксинола-9 или большие дозы этого препарата могут вызывать повреждения тканей половых органов, что может повысить риск заражения ВИЧ-инфекцией (Wilkinson D. et al. Nonoxynol-9 for preventing vaginal of HIV infection by women from men // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2002. — CD003936).

- Аллергический вагинит, контактный дерматит, инфекции мочевыводящих путей, влагалищный кандидоз, интоксикационный синдром.
- Зуд и жжение во влагалище, покалывание, чувство жара, раздражение кожи, влагалища, прямой кишки или полового члена.
- Транзиторные выделения из влагалища; сухость или неприятный запах.

Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия

Средства для гигиены половых органов — использовать не ранее чем через 6 ч после применения ноноксинола.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Не оказывал отрицательного влияния на плод при применении во время зачатия или беременности.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Нарушения не зарегистрированы. Проникает в грудное молоко животных.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Интравагинальное применение

- Ноноксинол, суппозитории вагинальные 120 мг — №6000; 120 мг — №10; Амкафарм Фармасьютикал ГмБХ — Германия;
- патентекс Овал Н, суппозитории вагинальные 75 мг — №3; 75 мг — №6; 75 мг — №12; Мерц Фарма ГмБХ и Ко.КГаА — Германия;
- стерилин, суппозитории вагинальные 100 мг — №5; Ветроуз Инк (дба Роуз Лаборэториз) — США.

Внутриматочные медьсодержащие контрацептивы

Фармакологическая группа

Контрацептив негормональный.

Механизм действия

Медь вызывает местную воспалительную реакцию и лизосомальную активацию, приводящую к сперматоцидному эффекту (сперма теряет способность к оплодотворению яйцеклетки).

Фармакологические эффекты

Контрацептивный.

Фармакодинамика

Медь проявляет контрацептивные свойства и делает стержень спирали рентгеноконтрастным.

Показания к применению и дозирование

- Контрацепция внутриматочная.

Противопоказания

- Беременность (в том числе подозреваемая).
- Гиперчувствительность.
- Маточные кровотечения неясной этиологии.
- Злокачественные опухоли тела или шейки матки.
- Воспалительные заболевания органов малого таза, венерические заболевания в течение последнего года.

Побочные действия

Боль в брюшной полости во время или непосредственно после введения или удаления (особенно у нерожавших), обморок, брадикардия, нейроваскулярные приступы; чрезмерное кровотечение во время первой менструации или кровянистые выделения («мазня») и самопроизвольные кровотечения в середине цикла, затяжные менструации и усиление менструальных кровотечений во время первых двух или трех менструальных циклов после введения, дисменорея, железодефицитная анемия; редко — боль в спине и ногах, ненормальные влагалищные выделения, перфорация тела или шейки матки, повышенный риск выкидыша, микробные заболевания мочеполового тракта, сепсис, кожные аллергические реакции (крапивница).

Особые указания

Контрацептив рекомендуется удалять каждые 5 лет или ранее в следующих случаях: беременность, воспалительные заболевания органов малого таза, чрезмерное и непрекращающееся кровотечение или схваткообразные боли в матке, частичное смещение в канал шейки матки, транслокация.

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Нарушения не зарегистрированы.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

- Multiload Cu-375, контрацептив внутриматочный медьсодержащий, Organon – Нидерланды.
- NOVA T, контрацептив внутриматочный медьсодержащий, Байер Шеринг Фарма АГ – Германия.

akusher-lib.ru

Приложение 1

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СОСТОЯНИЯХ И СИНДРОМАХ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Беременность

Угроза прерывания беременности	
Спазмолитики	
	Гиосцина бутилбромид (бускопан*)
	Дротаверин (но-шпа*)
	Бенциклан (галидор*)
	Папаверина гидрохлорид*
	<i>I, II триместры</i>
Гестагены	
	Дидрогестерон (дюфастон*)
	Прогестерон (утрожестан*)
	<i>II, III триместры</i>
β ,-адреномиметики	
	Гексопреналин (гинипрал*)
	Фенотерол (партусистен*)
НПВС	
	Индометацин
Препараты магния	
	Магния сульфат
Блокаторы кальциевых каналов	
	Нифедипин
Антагонисты и блокаторы рецепторов окситоцина	
	Агосибан [®]
Недостаточность сократительной активности миометрия	
Алкалоиды спорыньи	
	Метилэргометрин
	Эргометрин

ЛС группы окситоцина	Окситоцин
Простагландины	Диноппрост (энзапрост-Ф*) Диноппростон (препидил*) Мизопроствол (миролют*)
Критическое состояние, обусловленное кровопотерей	
ЛС для инфузионного лечения	Декстран Гидроксиэтилкрахмал Свежезамороженная плазма Эритроцитарная масса Тромбоцитарная масса Антитромбин III Фибриноген* Транексамовая кислота (транексам*) НовоСэвен* Перфторан*
Анафилактический шок	
	Эпинефрин (адреналин*)
Глюкокортикоиды	Метилпреднизолон
Антигистаминные средства	Хлоропирамин (супрастин*) Клемастин (тавегил*)
ЛС для восполнения ОЦК	Гидроксиэтилкрахмал Р-р Рингера* Судорожный синдром
ЛС противосудорожного действия	Фенобарбитал Диазепам Клоназепам Тиопентал натрия Магния сульфат

Беременность и экстрагенитальные заболевания

Артериальная гипертензия	
ЛС центрального действия	
Клонидин* (клофелин*)	
Метилдопа* (допегит*)	
Блокаторы кальциевых каналов	
Амлодипин	
Верапамил*	
Нифедипин*	
Нимодипин	
Фелодипин	
Бета-блокаторы	
Бетаксолол	
Бисопролол	
Карведилол	
Метопролол	
Небиволол	
Пропранолол	
Соталол*	
Альфа-блокаторы	
Празозин	
Донаторы оксида азота	
Нитроглицерин	
Анемия	
ЛС для антианемической терапии	
Железа [III] гидроксид* (венофер*)	
Железа [III] гидроксид полиизомальтозат* (феррум лек*)	
Железа [III] гидроксид полимальтозат* (фенюльс*, мальтофер*)	
Железа сульфат + аскорбиновая кислота* (сорбифер*)	
Заболевания печени и органов желудочно-кишечного тракта	
Антацидные средства	
Натрия гидрокарбонат*	
Алгелдрат и магния гидроксид*	
Блокаторы H₂-рецепторов	
Ранитидин	
Низатидин**	

* ЛС, разрешенные к применению при беременности.

м-Холинолитики	Пирензепин
Блокаторы протонного насоса	Омепразол
Гастропротекторы	Сукральфат* (венгер*) Мизопростол (миролют*)
Прокинетики	Метоклопрамид Галоперидол
Средства, применяемые при запорах	Бисакодил* Лактулоза Макрогол Сеннозиды А и В Тегасерод** Натрия сульфат
Гепатопротекторные средства	Адеметионин Артишока листьев экстракт Гидролизный лигнин Урсодезоксихолевая кислота
Лекарственные растения	
Алоэ древовидное – <i>Aloe arborescens</i> Mill.	
Вяз ржавый – <i>Ulmus fulva</i> .	
Горечавка желтая (генциана желтая) – <i>Gentiana lutea</i> L.	
Жостер слабительный (крушина слабительная) – <i>Rhamnus cathartica</i> L.	
Зверобой продырявленный – <i>Hypericum perforatum</i> L.	
Кассия остролистная (сенна) – <i>Cassia acutifolia</i> Del.	
Кукуруза обыкновенная – <i>Zea mays</i> L.	
Куркума длинная – <i>Curcuma Longa</i> .	
Лопух большой (репейник) – <i>Arcitum lappa</i> L.	
Одуванчик лекарственный – <i>Taraxacum officinale</i> Wigg.	
Черника обыкновенная – <i>Vaccinium myrtillus</i> L.	

Заболевания органов дыхания	
β-адреномиметики	
	Сальбутамол*
	Сальбутамол + ипратропия бромид
	Салметерол + флутиказон
	Фенотерол
	Формотерол*
	Будесонид + формотерол
Глюкокортикоиды	
	Дексаметазон
	Бетаметазон*
	Метилпреднизолон*
	Флутиказон*
м-Холинолитики	
	Ипратропия бромид
	Ипратропия бромид + фенотерол
	Тиотропия бромид
Стабилизаторы мембран тучных клеток	
	Кромоглициевая кислота*
	Недокромил
Диметилксантины	
	Теofilлин
Прочие средства	
	Ацетилцистеин
	Дорназа альфа
Лекарственные растения	
Вербена лекарственная (аптечная) – <i>Verbena officinalis</i> L.	
Сосна обыкновенная – <i>Pinus sylvestris</i> L.	
Фиалка трехцветная – <i>Viola tricolor</i> L.	
Воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей	
	Амоксициллин + клавулановая кислота* (амоксиклав*)
	Нитрофурантоин (фурадонин*)
	Фосфомицин (монурал*)
	Канефрон Н**
	Фитолизин**

Тромботические осложнения, профилактика и лечение
Эноксапарин натрия (клексан*)
Фениндион (фенилин*)
Тенектеплаза (метализе*)
Проурокиназа (темаза*)
Клопидогрел (агрегаль*)
Далтепарин натрия (фрагмин*)
Аценокумарол (синкумар*)
Абциксимаб®
Этил бискумацетат (неодикумарин*)
Алтеплаза (актилизе*)
Ацетилсалициловая кислота (тромбо-АСС*)
Гепарин натрия
Дипиридамо́л (курантил*)
Надропарин кальция (фраксипарин*)
Стрептокиназа
Тиклопидин (тиклид*)
Фондапаринукс натрия (арикстра*)
Эптифибатид (интегрилин*)

Гинекология

Гиперпластические заболевания матки
Антигонадотропины
Даназол (данол*)
Гестринон (неместран*)
Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона
Бусерелин
Гозерелин (золадекс*)
Трипторелин (декапептил*)
Лейпрорелин (люкрин депо*)
Нафарелин®
Гестагены
Медроксипрогестерон (вераплекс*)
Дидрогестерон (дюфастон*)
Левоноргестрел (мирена*)

Антиэстрогены
Тамоксифен
Ралоксифен®
Острые воспалительные заболевания
Антибиотики
Азитромицин
Амикацин
Амоксициллин
Амоксициллин + клавулановая кислота
Амоксициллин + сульбактам
Ампициллин
Ванкомицин
Гентамицин
Доксициклин
Джозамицин
Имипенем + циластатин
Кларитромицин
Клиндамицин
Левофлоксацин
Меропенем
Моксифлоксацин
Оксациллин
Офлоксацин
Пефлоксацин
Спирамицин
Цефазолин
Цефепим
Цефоперазон + сульбактам
Цефотаксим
Цефтазидим
Цефтриаксон
Цефуроксим
Ципрофлоксацин
Противогрибковые ЛС
Итраконазол
Кетоконазол

	Клотримазол
	Сертаконазол
	Флуконазол
Противовирусные ЛС	
	Ацикловир
	Валацикловир
	Ганцикловир
Противопаразитарные ЛС	
	Метронидазол
	Орнидазол
	Тинидазол
Лекарственные растения	
Желтокорень канадский – <i>Hydrastis canadensis</i>	
Золототысячник зонтичный (золототысячник малый) – <i>Centaurium umbellatum Gilib.</i>	
Корица цейлонская – <i>Cinnamomum zeylanicum</i>	
Коровяк густоцветковый (дивина) – <i>Verbascum densiflorum Bertol.</i>	
Лапacho (По д'Арко, табебуя, муравьиное дерево) – <i>Tabebuia heptaphylla.</i>	
Ромашка ободранная – <i>Chamomilla recutita (L).</i>	
Солодка голая – <i>Glycyrrhiza glabra L.</i>	
Черда трехраздельная – <i>Bidens tripartita L.</i>	
Хронические воспалительные заболевания	
Иммуотропные ЛС	
	Интерлейкин-2
	Интерферон бета-1a
	Интерферон альфа-2
	Интерферон альфа-2a
	Интерферон альфа-2b
	Меглюмина акридонацетат
	Тилорон (амиксин*)
	Инозин пранобекс
	Вобэнзим*
	Пирогенал*
	Продигозан*
	Полиоксидоний*
	Левамизол (декарис*)

	Ликопид*
	Имунофан*
Лекарственные растения	
Солодка голая – <i>Glycyrrhiza glabra L.</i>	
Ункарция волосистая (кошачий коготь, уна де гато) – <i>Uncaria tomentosa.</i>	
Чертополох молочный (расторопша пятнистая) – <i>Silybum marianum.</i>	
Эхинацея узколистная (рудбекия) – <i>Echinacea angustifolia.</i>	
Предменструальный синдром	
Седативные	
	Тавегил*
	Диазолин
Влияющие на мозговое кровообращение	
	Ноотропил*
	Грандаксин*
Агонисты рецепторов дофамина	
	Бромокриптин
	Хинаголид
	Каберголин
Мочегонные	
	Спиронолактон
НПВС	
	Индометацин
	Напросин®
Гестагены	
	Прожестожель*
	Дюфастон*
Лекарственные растения	
Диоскорея японская – <i>Dioscorea nipponica</i>	
Имбирь – <i>Zingiber officinalis</i>	
Клевер красный (клевер луговой, кашка) – <i>Trifolium pratense L.</i>	
Прутняк обыкновенный (витекс священный) – <i>Vitex agnus – castus</i>	
Синдром поликистозных яичников	
КОК	
	Этинилэстрадиол + дезогестрел (регулон*, марвелон*)
	Этинилэстрадиол + гестоден (логест*, фемоден*)

Этинилэстрадиол + дроспиренон (джес*, ярина*)	
Этинилэстрадиол + ципротерон (диане-35*)	
Гестагены	
Дидрогестерон (дюфастон*)	
Медروксипрогестерон	
Антиандрогены	
Ципротерон	
Спиронолактон	
Кломифена цитрат*	
Постовариоэктомический синдром	
Препараты ЗГТ	
Эстрадиол + дидрогестерон (фемостон*)	
Эстрадиол + дроспиренон (анжелик*)	
Эстрадиол + ципротерон (климен*)	
Эстрадиол + левоноргестрел (климонорм*)	
Эстрадиол + медроксипрогестерон (дивина*)	
Эстрадиол валерат [®]	
17 β -эстрадиол	
Лекарственные растения	
Женьшень – <i>Panax ginseng</i> C.A. Mey	
Клевер красный (клевер луговой, кашка) – <i>Trifolium pratense</i> L.	
Клопогон кистевидный (цимицифуга кистевидная) – <i>Cimicifuga racemosa</i>	
Солодка голая – <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	
Хмель обыкновенный – <i>Humulus lupulus</i> L.	
Синдром гиперстимуляции яичников	
ЛС для восполнения ОЦК	
Гидроксиэтилкрахмал	
Альбумин	
Диуретики	
Фуросемид	
Климактерический синдром	
Препараты ЗГТ	
Эстрадиол + дидрогестерон (фемостон*)	
Эстрадиол + дроспиренон (анжелик*)	
Эстрадиол + ципротерон (климен*)	
Эстрадиол + левоноргестрел (климонорм*)	

Эстрадиол + медроксипрогестерон (дивина*)

17β-эстрадиол

Тиболон

Лекарственные растения

Аралия маньчжурская – *Aralia mandshurica Rupr.*

Барвинок малый – *Vinca minor L.*

Береза повислая – *Betula pendula Roth.*

Большоголовик сафлоровидный – *Rhaponticum carthamoides (Willd.)*

Боярышник украинский – *Crataegus ucrainica A. Pojark*

Валериана лекарственная – *Valeriana officinalis L.*

Дудник китайский (дягиль лекарственный) – *Angelica sinensis*

Ежевика сизая – *Rubus caesius L.*

Клевер красный (клевер луговой, кашка) – *Trifolium pratense L.*

Клопogон кистевидный (цимицифуга кистевидная) – *Cimicifuga racemosa*

Пион уклоняющийся (марьин корень) – *Paeonia anomala L. (P. sibirica Pall.)*.

Пустырник пятилопастный – *Leonurus quiquelobatus Gilib*

Соя культурная – *Soja Hispida Moench*

Стеркулия платанолистная – *Sterculia platanifolia L.*

Чистотел большой – *Chelidonium majus L.*

Элеутерококк колючий – *Eleutherococcus senticosus (Purp. et Maxim.) Maxim*

Остеопороз

Кальцитонин

Кальция карбонат

Бисфосфонаты

Золедроновая кислота (резорба*)

Алендроновая кислота (фосамакс*)

Ибандроновая кислота (бонвива*)

Стимуляторы остеогенеза

Остеогенон*

Натрия фторид

Иприфлавон®

СМЭР

Ралоксифен®

Препараты ЗГТ

Лекарственные растения

Дудник китайский (дягиль лекарственный) – *Angelica sinensis*

Адреногенитальный синдром
Дексаметазон
Дидрогестерон
Кломифена цитрат*
КОК
Этинилэстрадиол + дезогестрел (регулон*, марвелон*)
Этинилэстрадиол + гестоден (логест*, фемоден*)
Этинилэстрадиол + ципротерон (диане-35*)
Этинилэстрадиол + диенгест (жанин*)
Этинилэстрадиол + дроспиренон (джес*, ярина*)
Лекарственные растения
Володушка серповидная – <i>Vupleurum falcatum</i>
Синдром резистентных яичников
КОК
Препараты ЗГТ
Синдром истощения яичников
Препараты ЗГТ
Эстрадиол + дидрогестерон (фемостон*)
Эстрадиол + левоноргестрел (климонорм*)
Эстрадиол + медроксипрогестерон (дивина*)
Эстрадиол + ципротерон (климен*)
Лекарственные растения
Аир обыкновенный – <i>Acorus calamus L.</i>
Пустырник пятилопастный – <i>Leonurus quiquelobatus Gilib.</i>
Солодка голая – <i>Glycyrrhiza glabra L.</i>
Хмель обыкновенный – <i>Humulus lupulus L.</i>
Метроррагия
Лекарственные растения
Калина обыкновенная – <i>Viburnum opulus L.</i>
Рута душистая – <i>Ruta graveolens L.</i>
Рябина обыкновенная – <i>Sorbus aucuparia L.</i>
Спорынья – маточные рожки (<i>Secale cornutum</i>) – <i>Claviceps purpurea Tul.</i>
Стальник полевой – <i>Ononis arvensis L.</i>
Тысячелистник обыкновенный – <i>Achillea millefolium L.</i>
Щавель конский – <i>Rumex confertus Willd.</i>
Яснотка белая (крапива глухая) – <i>Lamium album.</i>

Гиперпролактинемия
Бромокриптин
Каберголин
Хинаголид
Лекарственные растения
Хмель обыкновенный – <i>Humulus lupulus L.</i>
Синдром гипогалактии
Лекарственные растения
Тмин обыкновенный – <i>Carum carvi L.</i>
Укроп душистый – <i>Anethum graeolens L.</i>
Фенхель обыкновенный – <i>Foeniculum vulgare Mill.</i>
Альддисменорея
Лекарственные растения
Белена черная – <i>Hyoscyamus niger L.</i>
Донник лекарственный – <i>Melilotus officinalis (L.) Pall.</i>
Дудник китайский (дягиль лекарственный) – <i>Angelica sinensis</i>
Душица обыкновенная – <i>Origanum vulgare L.</i>
Имбирь – <i>Zingiber officinalis</i>
Красавка обыкновенная (белладонна обыкновенная) – <i>Atropa belladonna L.</i>
Лапчатка гусиная (гусиные лапки) – <i>Potentilla anserina L.</i>
Примула вечерняя – <i>Oenothera biennis</i>
Ромашка ободранная – <i>Chammomilla recutita (L.)</i>
Рута душистая – <i>Ruta graveolens L.</i>
Фенхель обыкновенный – <i>Foeniculum vulgare Mill.</i>
Чистотел большой – <i>Chelidonium majus L.</i>
Бактериальный вагиноз
Метронидазол
Тинидазол
Метронидазол + миконазол (нео-пенотран*)
Тернидазол + неомицин + нистатин ^р (тержинан*)
Хлоргексидин (гексикон*)
Повидон-йод (беталин*)
Аскорбиновая кислота (вагинорм*)
Эубиотики
Бифидумбактерин*

Лактобактерин*
Бифидобактерии + лактобактерии (флорин форте*)
Лактулоза (дюфалак*)
Хилак форте*

akusher-lib.ru

Приложение 2

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И БЕРЕМЕННОСТЬ*

ЛС могут оказать неблагоприятное действие на плод на любом сроке беременности. Это важно учитывать при назначении ЛС женщинам детородного возраста.

При приеме в I триместре беременности ЛС могут вызвать пороки развития (тератогенное действие); период наибольшего риска — 3–11 нед беременности.

Во II и III триместрах беременности ЛС могут влиять на рост и развитие плода или оказать на него токсическое действие, а при приеме в конце беременности либо во время родов — оказать влияние на их течение или на новорожденного.

Ниже приведены ЛС, способные оказывать неблагоприятное действие при приеме их во время беременности, с указанием периодов особого риска. Данные основаны на результатах клинических исследований, для некоторых новых ЛС приведены результаты изучения на животных.

ЛС беременной следует назначать лишь в случае, если ожидаемая польза превышает возможный риск для плода; необходимо по возможности избегать назначения препаратов в I триместре беременности. Предпочтительнее применение ЛС, не оказывающих неблагоприятного действия при приеме во время беременности (а не новых или изученных мало в этом аспекте), причем в минимальных эффективных дозах.

Точно известно, что некоторые ЛС оказывают тератогенное действие, но ни одно ЛС не следует считать абсолютно безопасным для применения в ранние сроки беременности. Когда известно о возможном побочном действии ЛС, следует проводить специальное обследование.

Отсутствие ЛС в приведенном списке не подразумевает его безопасность. Следует отметить, что данные, приведенные в списке, не всегда совпадают с мнением изготовителей.

* Воспроизведено из: Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XI / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. — М.: Эхо, 2010. — С. 816–827.

ЛС, которые следует избегать или необходимо применять с осторожностью при беременности

ЛС (триместр Б)	Комментарий
Абакавир	Производители рекомендуют исключить
Абциксимаб	Производители рекомендуют применять только тогда, когда польза для беременной превышает возможный риск для плода
Агонисты 5-НТ ₁ -рецепторов	Рекомендуют избегать применения, кроме случаев, когда польза для беременной превышает возможный риск для плода
АГС	Нет сведений о тератогенности; рекомендуют избегать применения во время Б дезлоратадина, гидроксизина, лоратадина, мизоластина и цетиризина
α ₁ -Адреноблокаторы	Нет сведений о тератогенности; изготовители рекомендуют применение только в случаях, когда потенциальная польза превышает риск
Азитромицин	Рекомендуют применять лишь при отсутствии альтернативных препаратов
Акарбоза	Изготовители рекомендуют исключить
Акривастин	см. АГС
Алемтузумаб	см. ЦТС; у мужчин и женщин необходима эффективная контрацепция во время и в течение 6 мес после лечения
Алендроновая кислота	См. Бифосфонаты
Алкоголь (этанол) (I, II)	Регулярное ежедневное применение оказывает тератогенное действие (алкогольный синдром плода), может вызвать задержку роста плода; единичный прием предположительно безопасен
Алкоголь (этанол) (III)	При злоупотреблении алкоголем беременной у новорожденного возможно развитие синдрома отмены
Аллопуринол	Сведения о токсичности отсутствуют; рекомендуют применение лишь в случаях, когда отсутствует более безопасная замена или заболевание опасно для матери либо новорожденного
Алпрозолам	См. БД
Алпростадил (только при введ. в мочеиспускательный канал у мужчин)	Изготовители рекомендуют использовать презерватив
Алтеплаза	см. Стрептокиназа
Амантадин	Исключить; токсичен в опытах на животных
Амикацин	см. Аминогликозиды

Примечание. Б — беременность.

Продолжение табл.

ЛС (триместр Б)	Комментарий
Аминогликозиды (II, III)	Поражение слухового или вестибулярного нерва, вероятность осложнения наиболее высока при применении стрептомицина, низка — гентамицина и тобрамицина, но и последние следует назначать лишь при необходимости (под контролем C_{pa})
Аминофиллин	см. Теофиллин
Амиодарон (II, III)	Возможный риск развития зоба у новорожденных; применяют лишь при отсутствии альтернативного препарата
Амитриптилин	см. Антидепрессанты, ТЦА и родственные
Амифостин	Изготовители рекомендуют исключить
Амлодипин	см. БКК
Амоксициллин/клавуланат	Нет сведений о вредном воздействии
Аморолфин	Очень плохо всасывается, но изготовители рекомендуют избегать применения
Амфотерицин В	Сведения о вредном воздействии при Б отсутствуют, но рекомендуют применение лишь в случаях, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск
Анаболические стероиды (I, II, III)	Маскулинизация плода женского пола
Андрогены (I, II, III)	Маскулинизация плода женского пола
Анестетики местные (III)	В больших дозах угнетение дыхания у новорожденного, АрГ, брадикардия после парацервикального или эпидурального введ.; метгемоглобинемия у плода при применении прилокаина и прокаина
Анестетики общие (III)	Угнетение дыхания у новорожденных; для поддержания общей анестезии пропофол в дозах ≤ 6 мг/(кгч), тиопентал натрия ≤ 250 мг
Антидепрессанты, ИМАО (I, II, III)	Нет данных о вредном воздействии, но рекомендуют избегать применения без необходимости
Антидепрессанты, СИОЗС (I, II, III)	Рекомендуют использование лишь в случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск (нет данных о тератогенности)
Антидепрессанты, ТЦА и родственные (III)	Тахикардия, возбудимость и мышечные спазмы у новорожденных при введ. имипрамина
Антикоагулянты п/о (I, II, III)	Врожденные аномалии плода, гемorragии у плода и новорожденного
АПС	См. также клозапин, оланзапин, кветиапин, респеридон, сертиндол

Продолжение табл.

ЛС (триместр Б)	Комментарий
АПС (III)	Возможны экстрапирамидные расстройства у новорожденных
Апоморфин	С осторожностью
Апрепитант	Рекомендуют применять только в случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск
АСК (III)	Снижение агрегации тромбоцитов и риск геморрагии, замедление начала родовой деятельности и ее удлинение с повышенной кровопотерей; следует по возможности избегать применения в анальгезирующих дозах в течение последних недель Б (в низких дозах, по-видимому, безвредна); в высоких дозах — преждевременное закрытие артериального протока у плода и вероятна стойкая легочная гипертензия у новорожденного; ядерная желтуха у новорожденных
Агазанавир	Рекомендуют применять только в случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск
Атенолол	см. БАБ
Аторвастатин	см. Статины
Атропин	Нет сведений о вредном воздействии; рекомендуют применять с осторожностью
Ауранофин	Исключить; следует использовать эффективные меры контрацепции во время и в течение ≥ 6 мес после лечения
Ацетазоламид	см. Диуретики
Ацикловир	Рекомендуют применять только в случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск, хотя нет сведений о вредном воздействии; ограниченное всасывание при местном применении
Ацитретин (I, II, III)	Тератогенность; следует применять эффективные меры контрацепции в течение ≥ 1 мес до и во время лечения, а также ≥ 2 лет после него
БАБ	Возможны задержка роста плода, гипогликемия и брадикардия у новорожденного; риск выше при тяжелой АГ
Баклофен	Рекомендуют применять только в случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск; токсичен в эксперименте на животных
Барбитураты (I, II, III)	Возможны врожденные аномалии
Барбитураты (III)	Синдром отмены у новорожденных; угнетение дыхания у новорожденных, если применяли во время родов; см. также фенobarбитал

Продолжение табл.

ЛС (триместр Б)	Комментарий
БАТ,	см. ИАПФ
БД	Избегать регулярного применения, использовать только по абсолютным показаниям (в последние недели Б или во время родов в высоких дозах могут вызвать гипотермию, АрГ и угнетение дыхания у новорожденных); при длительном применении беременной возможен синдром отмены у новорожденного
Бевацизумаб	см. ЦТС, Алемтузумаб
Беклометазон	см. ГК
Бетаксолон	см. БАБ
Бетаметазон	см. ГК
Бисопролол	см. БАБ
Бисфосфонаты	Изготовители рекомендуют исключить
ББК	Могут угнетать родовую деятельность; дилтиазем и некоторые дигидропиридины тератогенны в экспериментах на животных; перед применением следует соотнести риск для плода и опасность неконтролируемой АГ у беременной; см. также дилтиазем, верапамил и др.
Бортезомиб	Необходимы эффективные меры контрацепции у женщин и мужчин во время и в течение 3 мес после лечения; токсичен в исследованиях на животных
Будесонид	см. ГК
Буметанид	см. Диуретики
Бупивакаин	см. Анестетики местные; интратекально в малых дозах на поздних сроках Б
Бупренорфин	см. ОА
Бусерелин	Исключить
Буспирон	Изготовители рекомендуют исключить
Вакцины живые (I)	Теоретический риск врожденных аномалий, но необходимость вакцинации может превышать возможный риск для плода; следует избегать применения вакцин против краснухи
Валацикловир	см. Ацикловир
Валганцикловир	см. Ганцикловир
Вальпроаты (I, III)	Возможны риск дефектов нервной трубки (рекомендованы консультации и обследование), кровотечение у новорожденных (в связи с гипофибринемией) и гепатотоксическое действие на плод; см. также ПЭС

Продолжение табл.

ЛС (триместр Б)	Комментарий
Ванкомицин	Рекомендуют избегать применения, если ожидаемая польза не превышает потенциальный риск; чтобы уменьшить токсическое действие на плод, следует регулярно контролировать С _п ЛС
Варфарин	см. Антикоагулянты п/о
Венлафаксин	Производители рекомендуют исключить, если ожидаемая польза не превышает потенциальный риск
Верапамил	Может вызывать гипоксию плода; см. также БКК
Винорелбин	см. ЦТС
Висмута трикалия дицитрат	Изготовители рекомендуют исключить
Витамин А (I)	В больших дозах может быть тератогенным
Вориконазол	Рекомендуют избегать применения, если ожидаемая польза не превышает потенциальный риск; необходима эффективная контрацепция во время лечения
Галантамин	Задержка развития плода в опытах на животных
Галоперидол	см. АПС
Галотан	см. Анестетики общие
Ганцикловир	Исключить; риск тератогенного действия
Гентамицин	см. Аминогликозиды
Гепарин (I, II, III)	Не проникает через плацентарный барьер; возможен остеопороз у женщин при длительном применении; в чрезмерных дозах не рекомендуют
Гестагены	Нет данных о вредном влиянии на плод
Гестоден	см. Контрацептивы п/о
Гестринон (I, II, III)	Исключить
Гидралазин (I, II)	Рекомендуют исключить перед III триместром; хотя нет сведений о серьезном вреде из-за применения в III триместре
Гидрокортизон	см. ГК
Гидроксизин	см. АГС
Гидрохлорохин	Следует избегать применения для лечения ревматоидного артрита; см. также противомаларийные средства
Гидрохлоротиазид	см. Диуретики

Продолжение табл.

ЛС (триместр Б)	Комментарий
ГК	Польза от применения, например при БА, превышает возможный риск; системно в высоких дозах (>10 мг/сут преднизолона) могут вызвать угнетение функций надпочечников у плода и новорожденного; во время родов женщине следует вводить ГК в адекватных дозах; необходимо тщательное наблюдение при задержке жидкости
Глатирамера ацетат	Рекомендуют избегать применения
Глибенкламид	см. Сульфонилмочевины производные
Гликвидон	см. Сульфонилмочевины производные
Гликлазид	см. Сульфонилмочевины производные
Глимепирид	см. Сульфонилмочевины производные
Глипизид	см. Сульфонилмочевины производные
Гозерелин	Рекомендуют избегать применения во время Б; следует исключить Б до начала лечения и применять негормональные контрацептивы во время лечения
Гранисетрон	Рекомендуют применение лишь при необходимости
Гризеофульвин	Исключить (фетотоксическое и тератогенное действие в опытах на животных); необходимы эффективные меры контрацепции во время и ≥ 1 мес после лечения (важно : снижает эффективность п/о контрацептивов); при применении препарата у мужчин также необходима эффективная контрацепция во время и в течение ≥ 6 мес после лечения
Далтепарин натрия	Нет данных о вредном влиянии
Даназол (I, II, III)	Исключить; оказывает слабое андрогенное действие и вызывает вирилизацию плода женского пола
Дапсон (III)	Гемолиз и метгемоглобинемия у новорожденных; беременной следует назначить фолиевую кислоту в дозе 5 мг/сут
Дезогестрел	см. Контрацептивы п/о
Дексаметазон	см. ГК
Декстран	Исключить; сообщают об анафилаксии у матери с последующей гибелью плода
Десмопрессин (III)	Незначительное родостимулирующее действие; увеличивает риск преэклампсии
Диазепам	см. БД
Дигоксин	Вероятно, потребуются изменить дозу
Диданозин	Рекомендуют применение в случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск

Продолжение табл.

ЛС (триместр Б)	Комментарий
Диклофенак	см. НПВС
Дилтиазем	Исключить; см. также БКК
Дименгидринат	см. АГС
Динитрогена оксид	см. Анестетики общие
Дисульфирам (I)	Ацетальдегид, образующийся при метаболизме алкоголя, в большом количестве может оказать тератогенное действие
Диуретики	Не применяют для лечения АГ у беременных
Диуретики (I)	Рекомендуют избегать применения ацетазоламида и торасемида (токсичны в опытах на животных)
Диуретики (III)	Тиазиды могут вызвать тромбоцитопению у новорожденных
Дифенгидрамин	см. АГС
Доксазозин	см. α_1 -Адреноблокаторы
Доксициклин	см. Тетрациклины
Домперидон	Изготовители рекомендуют исключить
Допамин	Рекомендуют применять лишь в случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск
Дроперидол	см. АПС
Железа препараты (для парентерального введ.)	Исключить в I триместре Б
Залеплон	Использовать только при необходимости и на короткое время; риск синдрома отмены у новорожденного при применении на поздних сроках Б
Зафирлукаст	Рекомендуют применять лишь в случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск
Зидовудин	Рекомендуют применение лишь по абсолютным показаниям
Золедроновая кислота	Производители рекомендуют исключить; токсична в опытах на животных
Золпидем	см. БД
Зопиклон	см. БД
Зуклопентиксол	см. АПС
ИАПФ (I, II, III)	Исключить; могут неблагоприятно влиять на АД плода и новорожденного и функцию почек, возможны также дефекты черепа и маловодие; токсичны в исследованиях на животных
Ибупрофен	см. НПВС

Продолжение табл.

ЛС (триместр Б)	Комментарий
Идарубицин	см. ЦТС
Идоксуридин	Производители рекомендуют исключить; тератогенное действие в опытах на животных
Изосорбида динитрат	Может проникать через плацентарный барьер; рекомендуют применение в случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск
Изосорбида мононитрат	Рекомендуют применение в случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск
Изотретиноин (I, II, III)	Тератогенность; необходима эффективная контрацепция ≥ 1 мес до приема п/о, во время и ≥ 1 мес после лечения; также следует избегать местного применения
Изофлуран	см. Анестетики общие
Имипрамин	см. Антидепрессанты, ТЦА и родственные
Индинавир	Рекомендуют применять лишь в случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск; токсичен в опытах на животных
Индапамид	см. Диуретики
Индометацин	см. НПВС
Инозин пранобекс	Изготовители рекомендуют исключить
Инсулин (I, II, III)	Рекомендован тщательный подбор дозы инсулина
ИНФ	Рекомендуют избегать применения без крайней необходимости; необходима эффективная контрацепция во время лечения у мужчин и женщин
ИНФ бета	Изготовители рекомендуют исключить — увеличивается риск спонтанного аборта; необходима эффективная контрацепция во время лечения
Инфликсимаб	Исключить; производители рекомендуют эффективную контрацепцию во время и в течение ≥ 6 мес после лечения
Исрадипин	см. БКК
Итраконазол	Рекомендуют применение лишь при состояниях, представляющих угрозу для жизни (токсичен в высоких дозах в опытах на животных)
Йод и йодиды (II, III)	Зоб и гипотиреоз у новорожденных
Каберголин	Изготовители рекомендуют при появлении регулярных овуляторных циклов прекратить прием за 1 мес до предполагаемого зачатия; вместе с тем нет сведений о вредном воздействии
Кальципотриол	Рекомендуют по возможности избегать применения

Продолжение табл.

ЛС (триместр Б)	Комментарий
Кальцитонин	Рекомендуют применять лишь в случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск
Канамицин	см. Аминогликозиды
Капреомицин	Рекомендуют применять лишь в случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск; тератогенен в опытах на животных
Каптоприл	см. ИАПФ
Карбамазепин (I)	Возможно тератогенное действие, в т.ч. повышенный риск дефекта нервной трубки (рекомендованы наблюдение, обследование и фолиевая кислота в адекватных дозах, например 5 мг/сут); см. также ПЭС
Карбамазепин (III)	Из-за риска кровотечения у новорожденных рекомендуют профилактический прием витамина К ₁ беременной до родов, а также новорожденному
Карведилол	см. БАБ
Каспофунгин	Рекомендуют избегать применения без крайней необходимости; токсичен в опытах на животных
Кветиапин	Рекомендуют применение лишь в случаях, когда потенциальная польза превышает риск
Кетамин	см. Анестетики общие
Кетоконазол	Тератогенен в опытах на животных; следует избегать применения
Кетопрофен	см. НПВС
Кеторолак	см. НПВС
Кетотифен	см. АГС
Кларитромицин	Рекомендуют избегать применения, кроме случаев, когда польза превышает потенциальный риск
Клемастин	см. АГС
Клиндамицин	Сведения о вредном влиянии отсутствуют
Клозапин	Изготовители рекомендуют исключить
Кломипрамин	см. Антидепрессанты, ТЦА и родственные
Кломифен	Возможно влияние на развитие плода
Клоназепам	см. БД, ПЭС
Клопидогрел	Производители рекомендуют исключить
Кодеин	см. ОА
Колхицин	Исключить; тератогенное действие в опытах на животных

Продолжение табл.

ЛС (триместр Б)	Комментарий
Контрацептивы п/о	Эпидемиологические исследования предполагают отсутствие вредного влияния на плод; см. также отдельные препараты
Ко-тримоксазол (I)	Теоретически возможно тератогенное действие (антагонизм с фолиевой кислотой)
Ко-тримоксазол (III)	Гемолиз и метгемоглобинемия у новорожденных; данные о повышенном риске ядерной желтухи у новорожденных сомнительны
Кромогликат натрия	Нет данных о вредном влиянии
Лактулоза	Нет данных о вредном влиянии
Ламивудин	Рекомендуют избегать применения в I триместре Б
Ламотриджин	Риск тератогенности; см. также ПЭС
Лансопразол	Изготовители рекомендуют исключить
Леветирацетам	Рекомендуют применять только тогда, когда потенциальная польза превышает риск; токсичен в опытах на животных; см. также ПЭС
Леводопа	Токсична в опытах на животных
Левакабастин	см. АГС
Левоноргестрел	см. Контрацептивы п/о
Левофлоксацин	см. Хинолоны
Лидокаин	см. Анестетики местные
Лизиноприл	см. ИАПФ
Лиотиронин	Не проникает через плацентарный барьер в значительном количестве; следует контролировать функцию щитовидной железы у беременной и возможна коррекция дозы
Лития соли (I)	Исключить по возможности; риск тератогенного действия
Лития соли (II, III)	Возникает необходимость в повышении дозы; при отсутствии контроля (мониторинг $C_{\text{пл}}$ лития) за лечением беременной возникают токсические эффекты у новорожденных
Лоперамид	Производители рекомендуют исключить
Лоразепам	см. БД
Лоратадин	см. АГС
Магния сульфат (III)	Нет данных о вредном влиянии при коротком в/в применении при эклампсии; однако в чрезмерных дозах вызывает угнетение дыхания у новорожденного
Мапротилин	см. Антидепрессанты, ТЦА и родственные

Продолжение табл.

ЛС (триместр Б)	Комментарий
Мебендазол	Токсичен в опытах на животных
Мелоксикам	см. НПВС
Мелфалан	см. ЦТС
Мемантин	Рекомендуют избегать применения без крайней необходимости; в эксперименте вызывает ограничение роста матки плода
Менотропины	Исключить
Меропенем	Рекомендуют применение лишь в случаях, когда потенциальная польза оправдывает риск
Месалазин	В незначительном количестве проникает через плацентарный барьер
Месна	Нет сведений о вредном воздействии
Местеролон	см. Андрогены
Метилпреднизолон	см. ГК
Метклопрамид	Нет сведений о вредном воздействии, но рекомендуют применение лишь при необходимости
Метопролол	см. БАБ
Метронидазол	Рекомендуют избегать назначения в высоких дозах
Метформин (I, II, III)	Исключить
Мефлохин (I)	Изготовители сообщают о тератогенности в опытах на животных; следует избегать профилактического применения
Миансерин	см. Антидепрессанты, ТЦА и родственные
Мивакурий	Рекомендуют исключить
Мизопростол (I, II, III)	Исключить; повышает тонус матки и может быть тератогенен
Миконазол	Рекомендуют избегать назначения без необходимости
Миноксидил (III)	Возможен гирсутизм у новорожденного
Митомицин	см. ЦТС
Мифепристон	Рекомендуют при неэффективности применения прерывание Б другим методом
Моклобемид	см. Антидепрессанты, ИМАО
Моксонидин	Производители рекомендуют исключить
Монтелукаст	Рекомендуют избегать применения без необходимости
Морацизин	Информация отсутствует
Морфин	см. ОА
Надолол	см. БАБ

Продолжение табл.

ЛС (триместр Б)	Комментарий
Налбуфин	см. ОА
Налидиксовая кислота	см. Хинолоны
Налоксон	Рекомендуют применение лишь в случаях, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск
Налтрексон	Рекомендуют применение лишь в случаях, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск
Нандролон	см. Анаболические стероиды
Напроксен	см. НПВС
Невирапин	Хотя производители рекомендуют исключить, возможно применение по абсолютным показаниям
Нелфинавир	Рекомендуют применение лишь в случаях, когда потенциальная польза превышает риск
Неомицин	см. Аминогликозиды
Неостигмин	Рекомендуют применение лишь в случаях, когда потенциальная польза превышает риск
Нетилмицин	см. Аминогликозиды
Никотин (I, II, III)	Исключить
Нимодипин	см. БКК
Нистатин	Информация отсутствует; незначительно всасывается из ЖКТ
Нитразепам	см. БД
Нитроглицерин	Нет данных о вредном влиянии, но большинство производителей рекомендуют применение лишь в случаях, когда потенциальная польза превышает риск
Нитропруссид натрия	Избегать длительного применения — возможно накопление плодом цианидов
Нитрофурантоин (III)	Может вызвать гемолиз у новорожденных при применении в конце Б
Нифедипин	см. БКК
Норгестимат	см. Контрацептивы п/о
Норфлоксацин	см. Хинолоны
Норэпинефрин (I, II, III)	Исключить; может снизить плацентарный кровоток
Норэтистерон	Возможны маскулинизация плода женского пола и другие дефекты; см. также контрацептивы п/о
НПВС	Большинство изготовителей рекомендуют избегать применения (или применять лишь в случаях, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск); кеторолак противопоказан при Б и родах

Продолжение табл.

ЛС (триместр Б)	Комментарий
НПВС (III)	При регулярном применении возможны преждевременное закрытие артериального протока у плода и стойкая легочная гипертензия у новорожденного. Задержка родов и затяжные роды
ОА (III)	Угнетение дыхательного центра у новорожденных; синдром отмены у новорожденных, если во время Б женщины злоупотребляли ОА; замедление эвакуации желудочного содержимого и риск аспирационной пневмонии у женщин во время родов
Оксазепам	см. БД
Оксибутинин	Рекомендуют применение лишь в случаях, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск; токсичен в эксперименте на животных
Окскарбазепин	Возможно тератогенное действие, в т.ч. повышенный риск дефекта нервной трубки; см. также ПЭС
Октреотид (I, II, III)	Возможно влияние на рост плода; рекомендуют избегать применения, если польза не превышает потенциальный риск
Оланзапин (III)	Рекомендуют применение лишь в случаях, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск; у новорожденных возможны летаргия, тремор и др.
Омега-3 триглицериды	Рекомендуют применение лишь в случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск
Омепразол	Нет сведений о вредном воздействии
Ондансетрон	Рекомендуют применение лишь в случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск
Орлистат	Рекомендуют применять с осторожностью
Осельтамивир	Рекомендуют избегать применения, если польза не превышает потенциальный риск
Офлоксацин	см. Хинолоны
Паклитаксел	см. ЦТС
Памидронат натрия	См. Бифосфонаты
Панкреатин	Нет сведений о вредном воздействии
Пантопразол	Рекомендуют избегать применения, если польза не превышает потенциальный риск
Парацетамол	Нет сведений о вредном воздействии
Пароксетин	см. Антидепрессанты, СИОЗС
Пеницилламин (I, II, III)	Возможны нарушения развития плода (редко); следует по возможности избегать применения
Пенициллины	Нет сведений о вредном воздействии

Продолжение табл.

ЛС (триместр Б)	Комментарий
Периндоприл	см. ИАПФ
Перициазин	см. АПС
Перфеназин	см. АПС
Пилокарпин	Исключить — стимулирует сокращение гладких мышц; токсичен в опытах на животных
Пиндолол	см. БАБ
Пиперазин	Нет сведений о вредном воздействии, однако рекомендуют избегать применения в I триместре
Пиперациллин	см. Пенициллины
Пипотиазин	см. АПС
Пирацетам	Изготовители рекомендуют исключить
Пиридостигмин	Рекомендуют применение лишь в случаях, когда потенциальная польза превышает риск
Пириметамин (I)	Теоретический риск тератогенности (антагонист фолатов); беременной назначают фолиевую кислоту в адекватных дозах; см. также противомаларийные средства
Пироксикам	см. НПВС
Повидон-йод (II, III)	Возможно всасывание значительного количества йода и изменение функции щитовидной железы плода и новорожденного
Правастатин	см. Статины
Празозин	см. α_1 -Адреноблокаторы
Прегабалин	Рекомендуют применение лишь в случаях, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск; токсичен в эксперименте на животных
Преднизолон	см. ГК
Примахин (III)	Гемолиз и метгемоглобинемия у новорожденного; см. также противомаларийные средства
Примидон	см. Фенобарбитал
Прокаин (III)	Метгемоглобинемия у новорожденных, см. также анестетики местные
Промазин	см. АПС
Прометазин	см. АГС
Пропафенон	Изготовители рекомендуют исключить
Пропилтиоурацил (II, III)	Зоб и гипотиреоз у новорожденного
Пропофол	см. Анестетики общие
Пропранолол	см. БАБ

Продолжение табл.

ЛС (триместр Б)	Комментарий
Противомалярийные средства (I, III)	Польза от профилактики и лечения малярии превышает риск; см. также отдельные препараты
Протионамид (I)	Возможна тератогенность
Прохлорперазин	см. АПС
ПЭС	Польза лечения превышает риск для плода; риск тератогенности выше при назначении >1 ЛС; см. также карбамазепин, окскарбазепин, этосуксимид, фенобарбитал, фенитоин, вальпроаты, леветирацетам, топирамат, прегабалин
Рабепразол	Рекомендуют исключить
Рамиприл	см. ИАПФ
Ранитидин	Рекомендуют избегать применения, кроме случаев крайней необходимости; однако нет сведений о вредном влиянии
Ремифентанил	см. ОА
Репаглинид	Рекомендуют исключить
Рибавирин	Исключить; тератогенное действие в опытах на животных; необходима эффективная контрацепция во время приема <i>n/o</i> и 4 мес после лечения женщинам и 7 мес мужчинам
Ривастигмин	Рекомендуют применение лишь в случаях, когда потенциальная польза превышает риск
Рисперидон	Рекомендуют применение лишь в случаях, когда потенциальная польза превышает риск
Рисперидон (III)	Экстрапирамидные расстройства у новорожденных
Ритонавир	Рекомендуют применение лишь в случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск
Ритуксимаб	Следует избегать применения, если потенциальная польза для беременной не превышает риск снижения количества В-лимфоцитов у плода; необходимы эффективные меры контрацепции во время лечения и в течение 12 мес после его окончания
Рифабутин	Рекомендуют исключить
Рифампицин (I)	Изготовители сообщают о тератогенности в очень высоких дозах в опытах на животных
Рифампицин (III)	Повышена вероятность кровотечения у новорожденных
Рокуроний	Рекомендуют применять только тогда, когда потенциальная польза превышает возможный риск
Росиглитазон	Рекомендуют исключить

Продолжение табл.

ЛС (триместр Б)	Комментарий
Саквинавир	Рекомендуют применять только тогда, когда потенциальная польза превышает возможный риск
Севофлуран	см. Анестетики общие
Селегилин	Производители рекомендуют исключить
Сертиндол	Производители рекомендуют исключить
Сертралин	см. Антидепрессанты, СИОЗС
Сибутрамин	Производители рекомендуют исключить
Симвастатин	см. Статины
Соматропин	Следует прекратить прием при наступлении Б — информация отсутствует, но теоретически небезопасен
Соталол	см. БАБ
Спиронолактон	Токсичен в опытах на животных
Ставудин	Рекомендуют применять только тогда, когда потенциальная польза превышает возможный риск
Статины	Исключить — возможны врожденные аномалии; снижение синтеза ХС может влиять на развитие плода
Стрептокиназа (I, II, III)	Возможность преждевременной отслойки плаценты в первые 18 нед Б; теоретически возможны геморрагии у плода; следует избегать применения в послеродовой период — возможно кровотечение у роженицы
Стрептомицин	см. Аминогликозиды
Стронция ранелат	Исключить
Суксаметоний	Возможно незначительное удлинение действия у беременной
Сульпирид	см. АПС
Сульфадиазин	см. Сульфаниламиды
Сульфадимидин	см. Сульфаниламиды
Сульфадоксин	см. Сульфаниламиды
Сульфаниламиды (III)	Гемолиз и метгемоглобинемия у новорожденного; опасность повышенного риска ядерной желтухи у новорожденных преувеличена
Сульфасалазин (III)	Теоретический риск гемолиза у новорожденного; необходимо назначение беременной фолиевой кислоты в адекватных дозах
Сульфонилмочевины производные (III)	Гипогликемия у новорожденных; беременным с СД обычно назначают препараты инсулина; при лечении п/о противодиабетическими препаратами их прием следует прекратить за ≥ 2 сут до родов
Такролимус	Исключить; токсичен в опытах на животных

Продолжение табл.

ЛС (триместр Б)	Комментарий
Тамоксифен	Исключить; возможно влияние на развитие плода; необходимы эффективные меры контрацепции во время лечения и в течение 2 мес после его прекращения
Темазепам	см. БД
Тенектеплаза	см. Стрептокиназа
Теofilлин (III)	Возможно возбуждение новорожденных и апноэ
Теразозин	см. α_1 -Адреноблокаторы
Тербинафин	Рекомендуют применять только тогда, когда ожидаемая польза превышает риск
Тестостерон	см. Андрогены
Тетрациклины (I)	Влияние на развитие костей в опытах на животных
Тетрациклины (II, III)	Изменение окраски зубов; при <i>парентеральном</i> введ. в больших дозах беременной — гепатотоксическое действие
Тизанидин	Рекомендуют применение лишь в случаях, когда потенциальная польза превышает риск
Тимолол	см. БАБ
Тинидазол	Рекомендуют избегать применения в I триместре Б
Тиопентал натрия	см. Анестетики общие; доза ≤ 250 мг
Тиоридазин	см. АПС
Тиотропий	Рекомендуют применять только тогда, когда ожидаемая польза превышает возможный риск
Тобрамицин	см. Аминогликозиды
Токоферола ацетат (I, II, III)	Нет сведений о безопасности в высоких дозах
Толкапон	Рекомендуют избегать применения, если потенциальная польза не превышает риск
Топирамат	Рекомендуют применять только тогда, когда потенциальная польза превышает риск; токсичен в опытах на животных; см. также ПЭС
Топотекан	см. ЦТС
Трамадол	Рекомендуют исключить; эмбриотоксичен в опытах на животных; см. также ОА
Трандолаприл	см. ИАПФ
Третиноин (I, II, III)	Тератогенность; необходима эффективная контрацепция в течение ≥ 1 мес до начала приема п/о, во время лечения и ≥ 1 мес после его прекращения; также следует избегать местного применения

Продолжение табл.

ЛС (триместр Б)	Комментарий
Триамтерен	см. Диуретики
Триамцинолон	см. ГК
Триметоприм (I)	Риск тератогенности (антагонист фолатов); рекомендуют исключить
Трифлуоперазин	см. АПС
Трописетрон	Токсичен в опытах на животных
Урсодезоксихолевая кислота	Нет сведений о вредном воздействии, но рекомендуют исключить
Фамотидин	Рекомендуют избегать применения, кроме случаев, когда потенциальная польза превышает риск
Фамцикловир	см. Ацикловир
Фелодипин	Исключить; см. также БКК
Фениндион	см. Антикоагулянты п/о
Фенитоин (I, III)	Врожденные аномалии (рекомендовано специальное обследование); беременной назначают фолиевую кислоту (5 мг/сут). Риск кровотечения у плода — профилактическое назначение витамина К женщине перед родами (а также новорожденному). Следует иметь в виду, что связанная с белками крови фракция ЛС может быть снижена без изменения содержания свободной (активной) фракции; см. также ПЭС
Фенобарбитал (I, III)	Врожденные аномалии. Риск кровотечения у плода — профилактическое назначение витамина К женщине перед родами (а также новорожденному); см. также ПЭС
Фенотиазины	см. АПС
Фенофибрат (I, II, III)	см. Фибраты
Фентанил	см. ОА
Фибраты	Рекомендуют исключить; эмбриотоксическое действие в опытах на животных
Филграстим	Токсичен в опытах на животных; рекомендуют применение только в случаях, когда ожидаемая польза превышает возможный риск
Финастерид (I, II, III)	Необходима контрацепция; возможна феминизация плода мужского пола
Флекаинид	Токсичен в опытах на животных; возможна гипербилирубинемия у младенцев
Флурбипрофен	см. НПВС
Флувастатин	см. Статины

Продолжение табл.

ЛС (триместр Б)	Комментарий
Флувоксамин	см. Антидепрессанты, СИОЗС
Флударабин	см. ЦТС
Флуконазол	Рекомендуют избегать применения
Флунитразепам	см. БД
Флуоксетин	см. Антидепрессанты, СИОЗС
Флуоцинолона ацетонид	см. ГК
Флупентиксол	см. АПС
Флутиказон	см. ГК
Флуфеназин	см. АПС
Фозиноприл	см. ИАПФ
Фоллитропины альфа и бета	Исключить
Формотерол	Рекомендуют применение только в случаях, когда ожидаемая польза превышает возможный риск
Фрамицетин	см. Аминогликозиды
Фузидовая кислота	Нет сведений о вредном воздействии; рекомендуют применение только в случаях, когда ожидаемая польза превышает возможный риск
Фуросемид	см. Диуретики
Хенодезоксихолевая кислота (I, II, III)	Теоретический риск влияния на метаболизм плода
Хинаголид	Рекомендуют прекратить прием при наступлении Б, за исключением абсолютных показаний к лечению
Хинаприл	см. ИАПФ
Хинин (I)	В высоких дозах тератогенен, но при малярии польза от лечения превышает риск
Хинолоны (I, II, III)	Исключить; выявлена артропатия у животных
Хлорамфеникол (III)	«Серый синдром» новорожденных
Хлордиазепоксид	см. БД
Хлорохин	см. Противомаларийные средства
Хлорпромазин	см. АПС
Хлорталидон	см. Диуретики
Целекоксиб	Рекомендуют исключить (тератогенность в опытах на животных); см. также НПВС
Цетиризин	см. АГС
Цефалоспорины	Нет сведений о вредном воздействии, за исключением цефпинома, который рекомендуют исключить

Окончание табл.

ЛС (триместр Б)	Комментарий
Цилазаприл	см. ИАПФ
Циметидин	Рекомендуют избегать применения, кроме случаев крайней необходимости
Циннаризин	см. БКК
Ципрогептадин	см. АГС
Ципрофибрат	см. Фибраты
Ципрофлоксацин	см. Хинолоны
Цисатракурий	Производители рекомендуют исключить
ЦТС	Исключить; большинство оказывает тератогенное действие в эксперименте на животных
Эзомепразол	Рекомендуют применять с осторожностью
Эконазол	Нет сведений о вредном влиянии
Эналаприл	см. ИАПФ
Эноксапарин натрия	Нет сведений о вредном влиянии
Энтакапон	Производители рекомендуют исключить
Энфлуран	см. Анестетики общие
Эпоэтины	Нет сведений о вредном влиянии; польза при анемии у беременных, по-видимому, превышает возможный риск
Эрготамин (I, II, III)	Исключить; повышение сократимости матки
Эритромицин	Нет сведений о вредном влиянии
Эсмолол	см. БАБ
Эстрогены	см. Контрацептивы п/о
Этакриновая кислота	см. Диуретики
Этамбутол	Нет сведений о вредном влиянии
Этидронат динатрия	См. Бифосфонаты
Этинилэстрадиол	см. Контрацептивы п/о
Этионамид (I)	Возможно тератогенное действие
Этопозид	см. ЦТС
Этосуксимид (I)	Возможно тератогенное действие; см. ПЭС
Эртапенем	Рекомендуют применение только тогда, когда потенциальная польза превышает риск
Эфавиренз	Рекомендуют применение только при отсутствии альтернативного препарата
Эфедрин	При парентеральном введ. возможно повышение ЧСС у плода

Приложение 3

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ*

Ряд ЛС (эрготамин и др.) при приеме женщинами, кормящими грудью, может оказать токсическое действие на младенцев. Некоторые ЛС (бромкриптин и др.) угнетают лактацию. Токсическое действие развивается, если ЛС поступает в грудное молоко (ГМ) в фармакологически значимых количествах. Концентрация некоторых ЛС (флувастатин, йодиды и др.) в ГМ может превышать $C_{пл}$ матери, поэтому эти ЛС в терапевтических дозах могут оказать токсическое действие на младенца. Ряд ЛС, например фенобарбитал, вызывает угнетение сосательного рефлекса у ребенка. ЛС, проникающие в ГМ, способны (по крайней мере теоретически) даже в концентрациях ниже терапевтических вызвать АР у детей.

Ниже приведен список ЛС, которые следует назначать с осторожностью или они противопоказаны при КГ по упомянутым выше причинам, а также тех ЛС, которые можно назначить кормящей матери, т.к. они или практически не проникают в ГМ, или не оказывают вредного воздействия на младенца даже при наличии их в ГМ в значительном количестве. В связи с отсутствием для многих ЛС достаточных сведений об их влиянии на организм младенца при поступлении ЛС с ГМ, во время КГ женщине следует назначать ЛС лишь при необходимости. Отсутствие ЛС в данном списке не подразумевает его безопасность.

ЛС, проникающие в грудное молоко

ЛС	Комментарий
Абакавир	КГ при ВИЧ-инфекции не рекомендуют
Абциксимаб	Изготовители рекомендуют исключить
АГС	Значительное количество некоторых ЛС присутствует в ГМ; хотя сведения о вредном влиянии цетиризина, ципрогептадина, дезлоратадина, фексофенадина, гидроксизина, лоратадина и мизоластина отсутствуют,

* Воспроизведено из: Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XI / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. — М.: Эхо, 2010. — С. 828–838.

Продолжение табл.

ЛС	Комментарий
	изготовители рекомендуют избегать назначения; кетотифен — исключить; клемастин способен вызывать неблагоприятные эффекты у младенцев
Альфакальцидол	См. Витамин D (и его активные метаболиты и аналоги)
Азитромицин	Проникает в ГМ; рекомендуют применять только тогда, когда нет альтернативных ЛС
Акарбоза	Изготовители рекомендуют исключить
Акривастин	см. АГС
Алендроновая кислота	Информация отсутствует
Алкоголь (этанол)	В большом количестве может оказать влияние на младенцев и снизить усвоение ГМ
Аллопуринол	Проникает в ГМ, но нет сведений о вредном воздействии
Алпразолам	см. БД
Амантадин	Исключить; проникает в ГМ, оказывает токсическое действие на младенцев
Аминофиллин	см. Теофиллин
Амиодарон	Исключить; проникает в ГМ в большом количестве; теоретический риск высвобождения йода; см. также йодиды
Амлодипин	Изготовители рекомендуют исключить
Амитриптилин	см. Антидепрессанты, ТЦА и родственные
Амифостин	Информация отсутствует
Амоксициллин/клавуланат	Следовые количества в ГМ
Аморолфин	Изготовители рекомендуют исключить
Ампренавир	КГ при ВИЧ-инфекции не рекомендуют
Амфетамины	Исключить; значительное количество в ГМ
Амфотерицин В	Информация отсутствует
Андрогены	Исключить; могут вызвать маскулинизацию у девочек или преждевременное половое созревание у мальчиков; в больших дозах угнетают лактацию
Антидепрессанты, ТЦА и родственные	Количество ТЦА и родственных ЛС (в т.ч. миансерина и тразодона) слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие, однако большинство изготовителей рекомендуют избегать назначения; метаболиты доксепина могут вызвать седацию и угнетение дыхания
Антикоагулянты п/о	Риск геморрагий, особенно при недостатке витамина К; следует исключить фениндион; варфарин, по-видимому, безопасен

Продолжение табл.

ЛС	Комментарий
АПС	Хотя они плохо проникают в ГМ, но возможны побочные эффекты; в опытах на животных выявлено влияние на развитие нервной системы, поэтому не следует назначать без абсолютных показаний; см. также хлорпромазин, клозапин, оланзапин, кветиапин, палиперидон, рисперидон, сульпирид, сертиндол
Апоморфин	Производители рекомендуют исключить
Апрепитант	Производители рекомендуют исключить; в эксперименте проникает в ГМ животных
АСК	Исключить — риск развития синдрома Рейе; регулярный прием в больших дозах может оказать антиагрегантное действие и вызвать гипопротромбинемию у младенцев, если снижены запасы витамина К
Атазанавир	КГ при ВИЧ-инфекции не рекомендуют
Атенолол	см. БАБ
Атропин	Рекомендуют применять с осторожностью; небольшое количество проникает в ГМ
Ауранофин	Рекомендуют исключить; проникает в ГМ
Ацетазоламид	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие
Ацикловир	Создается значительная концентрация в ГМ после системного применения, но нет сведений о вредном воздействии; рекомендуют применять с осторожностью
Ацитретин	Исключить
БАБ	Необходимо наблюдение за состоянием младенцев; возможно токсическое действие, связанное с блокадой б-адренорецепторов, но количество большинства БАБ, экскретируемых с ГМ, слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие на детей; атенолол, надолол и соталол выделяются с ГМ в большем количестве, чем другие БАБ; изготовители рекомендуют исключить небиволол
Баклофен	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие
Барбитураты	По возможности следует избегать назначения (см. также фенобарбитал); в больших дозах могут вызвать сонливость
БД	Проникают в ГМ — по возможности следует исключить; см. также мидазолам
Беклометазон	см. ГК
Бетаксоллол	см. БАБ
Бетаметазон	см. ГК

Продолжение табл.

ЛС	Комментарий
Бисопролол	см. БАБ
Бромкриптин	Угнетает лактацию
Буметанид	Рекомендуют по возможности исключить
Бупивакаин	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие
Бупренорфин	Рекомендуют не применять без крайней необходимости; может угнетать лактацию; противопоказан при лечении опиоидной зависимости
Бусерелин	В небольшом количестве проникает в ГМ; рекомендуют исключить
Буспирон	Производители рекомендуют исключить
Валацикловир	Информация отсутствует; см. также ацикловир
Валганцикловир	см. Ганцикловир
Валсартан	Изготовители рекомендуют исключить
Вальпроаты	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие
Ванкомицин	Проникает в ГМ; маловероятна значительная абсорбция после приема п/о
Варфарин	см. Антикоагулянты п/о
Венлафаксин	Рекомендуют исключить; проникает в ГМ
Верапамил	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие
Винорелбин	см. ЦТС
Витамин А	Существует теоретический риск токсического действия на младенца при приеме кормящей матерью в больших дозах
Витамин D (и его активные метаболиты и аналоги)	С осторожностью применять системно в больших дозах, т.к. возможна гиперкальциемия у младенцев; рекомендуют исключить кальцитриол д/местн. прим.
Вориконазол	Производители рекомендуют исключить
Габапентин	Проникает в ГМ; рекомендуют применять только тогда, когда потенциальная польза превышает риск
Галантамин	Производители рекомендуют исключить
Галоперидол	см. АПС
Галотан	Проникает в ГМ
Ганцикловир	Исключить
Гемфиброзил	Производители рекомендуют исключить
Гемцитабин	см. ЦТС

Продолжение табл.

ЛС	Комментарий
Гестагены	В больших дозах могут угнетать лактацию, но см. также контрацептивы п/о; прогестерон, дидрогестерон и мидроксипрогестерон проникают в ГМ
Гестоден	см. Контрацептивы п/о
Гестринон	Изготовители рекомендуют исключить
Гидралазин	Проникает в ГМ, но нет сведений о вредном воздействии
Гидрокортизон	см. ГК
Гидроксизин	см. АГС
Гидроксокобаламин	Проникает в ГМ, но нет сведений о вредном воздействии
Гидрохлорохин	Исключить — риск токсического действия
Гидрохлоротиазид	см. Диуретики тиазидные и тиазидоподобные
ГК	Длительная терапия в больших дозах (>10 мг/сут преднизолона) может угнетать функцию надпочечников у младенцев — необходимо тщательное наблюдение; однако системные эффекты у младенцев в дозах преднизолона у матерей до 40 мг/сут маловероятны; при ингаляционном введ. ГК их количество в ГМ, по-видимому, слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие
Глатирамера ацетат	Рекомендуют применять с осторожностью
Глибенкламид	см. Сульфонилмочевины производные
Гликвидон	см. Сульфонилмочевины производные
Гликлазид	см. Сульфонилмочевины производные
Глимепирид	см. Сульфонилмочевины производные
Глипизид	см. Сульфонилмочевины производные
Гозерелин	Изготовители рекомендуют исключить
Гранисетрон	Производители рекомендуют исключить
Гризеофульвин	Исключить
Даназол	Следует избегать назначения в связи с возможностью андрогенного действия на младенцев
Дапсон	Гемолитическая анемия; хотя создаются значительные концентрации в ГМ, риск очень незначительный, за исключением младенцев с дефицитом Г-6-ФД
Дезогестрел	см. Контрацептивы п/о
Дексаметазон	см. ГК
Десмопрессин	Нет сведений о вредном воздействии
Дигидротахистерол	см. Витамин D (и его активные метаболиты и аналоги)

Продолжение табл.

ЛС	Комментарий
Дигоксин	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие
Диданозин	КГ при ВИЧ-инфекции не рекомендовано
Диклофенак	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать неблагоприятное действие
Дилтиазем	Значительное количество в ГМ, но нет сведений о вредном влиянии; рекомендуют применять лишь при отсутствии альтернативных ЛС
Диуретики тиазидные и тиазидоподобные	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие; в больших дозах могут угнетать лактацию
Дифенгидрамин	см. АГС
Доксазозин	Накапливается в ГМ — изготовители рекомендуют исключить
Доксициклин	см. Тетрациклины
Домперидон	Количество в ГМ предположительно слишком мало, чтобы оказать неблагоприятное действие
Доцетаксел	см. ЦТС
Дроперидол	см. АПС
Залеплон	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие
Зафирлукаст	Рекомендуют исключить; проникает в ГМ
Зидовудин	КГ не рекомендовано при ВИЧ-инфекции
Золедроновая кислота	Изготовители рекомендуют исключить
Золпидем	Небольшое количество проникает в ГМ; рекомендуют исключить
Зопиклон	Проникает в ГМ; рекомендуют исключить
Зуклопентиксол	см. АПС
Ибупрофен	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие, но некоторые изготовители рекомендуют избегать применения, в т.ч. местного
Идарубицин	см. ЦТС
Идоксуридин	Возможно изменение вкуса ГМ
Изониазид	Следует наблюдать за состоянием детей в связи с возможным токсическим действием; теоретический риск судорог и нейропатии; рекомендовано профилактическое назначение матери и ребенку пиридоксина
Изосорбида динитрат	Рекомендуют применение в случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск

Продолжение табл.

ЛС	Комментарий
Изосорбида мононитрат	Рекомендуют применение в случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск
Изотретиноин	Исключить
Имипенем (в качестве ингридиента)	Рекомендуют исключить; проникает в ГМ
Имипрамин	см. Антидепрессанты, ТЦА и родственные
Индинавир	При ВИЧ-инфекции не рекомендовано КГ
Индапамид	Изготовители рекомендуют исключить
Индометацин	Количество в ГМ предположительно слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие, но возможны судороги у младенцев — изготовители рекомендуют исключить
Инсулин	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие
ИНФ	Изготовители рекомендуют исключить
Инфликсимаб	Исключить на ≥ 6 мес после последнего введ.
Ипратропий	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие
Ирбесартан	Изготовители рекомендуют исключить
Иринотекан	см. ЦТС
Итраконазол	В небольшом количестве проникает в ГМ, может накапливаться; рекомендуют исключить
Йод радиоактивный	КГ при применении с лечебной целью противопоказано; после диагностического использования без КГ в течение ≤ 24 ч
Йодиды	Следует прекратить КГ; опасность развития гипотиреоза или зоба у детей; накапливаются в ГМ
Каберголин	Угнетает лактацию
Кальцитонин	Исключить; угнетает лактацию в опытах на животных
Кальцитриол	см. Витамин D (и его активные метаболиты и аналоги)
Кандесартан	Изготовители рекомендуют исключить
Каптоприл	Выделяется с ГМ — рекомендуют исключить
Карбамазепин	Количество в ГМ предположительно слишком мало, чтобы оказать вредное влияние на младенцев, но описаны тяжелые кожные реакции
Карведилол	см. БАБ
Каспофунгин	Рекомендуют исключить; в эксперименте проникает в ГМ животных

Продолжение табл.

ЛС	Комментарий
Кветиапин	Изготовители рекомендуют исключить
Кетоконазол	Изготовители рекомендуют исключить
Кетопрофен	Количество в ГМ предположительно слишком мало, чтобы оказать нежелательное действие, но рекомендуют избегать назначения без необходимости
Кеторолак	Исключить
Кетотифен	см. АГС
Клавулановая кислота (ингредиент)	Следовые количества в ГМ
Кларитромицин	Проникает в ГМ; рекомендуют применять только тогда, когда ожидаемая польза превышает возможный вред
Клемастин	см. АГС
Клиндамицин	Количество в ГМ предположительно слишком мало, чтобы оказать нежелательное действие, но возможна диарея у младенцев
Клозапин	Изготовители рекомендуют исключить
Кломипрамин	см. Антидепрессанты, ТЦА и родственные
Клопидогрел	Производители рекомендуют исключить
Кодеин	Количество в ГМ обычно слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие, однако возможно у младенца отравление морфином (из-за превращения в него кодеина путем деметилирования в организме матери)
Колхицин	Проникает в ГМ, но о побочных эффектах пока нет сообщений; рекомендуют исключить в связи с риском цитотоксичности
Колекальциферол	см. Витамин D (и его активные метаболиты и аналоги)
Контрацептивы п/о	Избегать назначения КПК в течение 6 мес после родов — влияют на лактацию; прогестеронсодержащие контрацептивы не влияют на лактацию (можно начинать прием через 3 нед после родов)
Ко-тримоксазол	Небольшая вероятность ядерной желтухи у младенцев и гемолиза при недостаточности Г-6-ФД
Кофеин	Регулярный прием в большом количестве может оказать влияние на младенца
Кромогликат натрия	Маловероятно, что проникает в ГМ
Ламивудин	При ВИЧ-инфекции не рекомендовано КГ; проникает в ГМ
Ламотриджин	Проникает в ГМ, но, по-видимому, не оказывает вредного влияния

Продолжение табл.

ЛС	Комментарий
Лансопризол	Производители рекомендуют не назначать без необходимости
Латанопрол	Может проникать в ГМ — рекомендуют исключить
Лацидипин	Производители рекомендуют исключить
Леветирацетам	Рекомендуют исключить; проникает в ГМ
Леводопа	Исключить; проникает в ГМ, может угнетать лактацию
Левокабастин	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие
Левоноргестрел	см. Контрацептивы п/о
Левотироксин натрия	Количество слишком мало, чтобы изменить результаты исследования функции щитовидной железы у ребенка
Левифлоксацин	Изготовители рекомендуют исключить
Лидокаин	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие
Лизиноприл	Рекомендуют исключить
Линезолид	Рекомендуют исключить; в эксперименте проникает в ГМ животных
Лиотиронин	Количество слишком мало, чтобы изменить результаты исследования функции щитовидной железы у ребенка
Лития соли	Исключить; проникают в ГМ, риск токсического действия на ребенка
Лозартан	Изготовители рекомендуют исключить
Лоперамид	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие
Лоразепам	см. БД
Лоратадин	См. АГС
Мапротилин	см. Антидепрессанты, ТЦА и родственные
Мебеверин	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие
Мебендазол	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие, но рекомендовано избегать назначения
Медроксипрогестерон	см. Гестагены; проникает в ГМ, но побочные эффекты пока не зарегистрированы
Мексилетин	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие
Мелоксикам	Изготовители рекомендуют исключить
Мемантин	Исключить
Менотропины	Исключить

Продолжение табл.

ЛС	Комментарий
Меропенем	Рекомендуют избегать назначения, если возможная польза не оправдывает потенциальный риск
Месалазин	Возможна диарея, но сообщают о незначительном выделении в ГМ
Метилдопа	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие
Метилпреднизолон	см. ГК
Метоклопрамид	Хотя количество в ГМ мало, рекомендуют избегать применения
Метопролол	см. БАБ
Метронидазол	Создается значительная концентрация в ГМ; рекомендуют исключить применение в больших разовых дозах
Метформин	Рекомендуют исключить; проникает в ГМ
Мефлохин	Проникает в ГМ, но риск для младенцев минимальный
Миансерин	см. Антидепрессанты, ТЦА и родственные
Мидазолам	Проникает в ГМ; рекомендуют прервать КГ на 24 ч после введ.
Мизопростол	Изготовители рекомендуют исключить
Миконазол	Рекомендуют применять с осторожностью
Миноксидил	Значительное количество в ГМ, но нет сведений о вредном воздействии
Мифепристон	Изготовители рекомендуют исключить
Моклобемид	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие, но рекомендовано исключить
Моксифлоксацин	Рекомендуют исключить; в эксперименте проникает в ГМ животных
Моксонидин	Проникает в ГМ — рекомендуют исключить
Молграмостим	Рекомендуют исключить; может оказать побочное действие на ребенка
Монтелукаст	Рекомендуют избегать назначения без необходимости
Морацизин	Проникает в ГМ; рекомендуют исключить
Морфин	В терапевтических дозах маловероятно побочное действие на младенца; синдром отмены у младенцев при злоупотреблении матерью наркотиками; при злоупотреблении наркотиками КГ следует прекратить
Моэксиприл	Изготовители рекомендуют исключить
Надо лол	см. БАБ
Налидиксовая кислота	Риск для младенцев очень мал, но описан 1 случай гемолитической анемии

Продолжение табл.

ЛС	Комментарий
Налоксон	Информация отсутствует
Налтрексон	Рекомендуют исключить
Напроксен	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие, но рекомендуют исключить
Невирапин	КГ при ВИЧ-инфекции не рекомендуется
Неостигмин	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие; необходимо наблюдение за состоянием ребенка
Никотин	Избегать назначения — проникает в ГМ
Нистатин	Информация отсутствует, но незначительно всасывается из ЖКТ
Нитразепам	см. БД
Нитроглицерин	Рекомендуют применять лишь в случаях, когда потенциальная польза превышает риск
Нитропруссид натрия	Рекомендуют применять с осторожностью
Нитрофурантоин	Даже небольшое количество в ГМ может вызвать гемолиз при недостатке G-6-ФД
Нифедипин	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие, но рекомендуют исключить
Норгестимат	см. Контрацептивы п/о
Норфлоксацин	Изготовители рекомендуют исключить
Норэтистерон	см. Гестагены, Контрацептивы п/о; использовать только в минимальных эффективных дозах
Оксазепам	см. БД
Оксибутинин	Проникает в ГМ; рекомендуют исключить
Окскарбазепин	Рекомендуют исключить; проникает в ГМ
Октреотид	Избегать назначения без крайней необходимости
Оланзапин	Изготовители рекомендуют исключить
Омега-3 триглицериды	Изготовители рекомендуют исключить
Омепразол	Проникает в ГМ, но нет сведений о вредном воздействии
Ондансетрон	Изготовители рекомендуют исключить
Орлистат	Производители рекомендуют исключить
Осельтамивир	Рекомендуют применять лишь в случаях, когда потенциальная польза превышает риск
Отхаркивающие микстуры, содержащие йод	Следует назначить другие препараты; см. Йодиды
Офлоксацин	Изготовители рекомендуют исключить

Продолжение табл.

ЛС	Комментарий
Палиперидон	Рекомендуют исключить; проникает в ГМ
Памидронат динатрия	Изготовители рекомендуют исключить
Пантопрозол	Рекомендуют применять только тогда, когда ожидаемая польза превышает возможный вред
Парацетамол	Количество слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие
Пароксетин	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие
Пенициллины	Следовые количества в ГМ
Периндоприл	Изготовители рекомендуют исключить
Перициазин	см. АПС
Перфеназин	см. АПС
Пилокарпин	Изготовители рекомендуют исключить
Пиндолол	см. БАБ
Пиоглитазон	Рекомендуют исключить; в эксперименте проникает в ГМ животных
Пиперациллин	см. Пенициллины
Пиразинамид	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие
Пирацетам	Изготовители рекомендуют исключить
Пиридостигмин	Количество в ГМ предположительно слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие
Приметамин	Значительное количество в ГМ - исключить; также избегать назначения этого и других антагонистов фолатов младенцу
Пироксикам	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие
Повидон-йод	Избегать назначения; йод, всасывающийся из и/в л.ф., концентрируется в ГМ
Празозин	Количество в ГМ предположительно слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие
Прегабалин	Рекомендуют исключить
Преднизолон	см. ГК
Примидон	см. Фенобарбитал
Прокаинамид	Проникает в ГМ; рекомендуют исключить
Промазин	см. АПС
Прометазин	см. АГС
Пропранолол	см. БАБ

Продолжение табл.

ЛС	Комментарий
Пропафенон	Изготовители рекомендуют исключить
Пропилтиоурацил	Следует наблюдать за функцией щитовидной железы у ребенка, хотя количество в ГМ предположительно слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие; в больших дозах может угнетать функцию щитовидной железы
Пропофол	Проникает в ГМ в слишком малом количестве, чтобы оказать вредное воздействие
Прохлорперазин	см. АПС
Псевдоэфедрин	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие
Пэгинтерферон альфа	Производители рекомендуют исключить
Рабепразол	Производители рекомендуют исключить
Рамиприл	Изготовители рекомендуют исключить
Ранитидин	Значительное количество в ГМ, но сведения о вредном воздействии отсутствуют
Ремифентанил	Применять с осторожностью; в эксперименте проникает в ГМ животных
Репаглинид	Рекомендуют исключить; в эксперименте проникает в ГМ животных
Рибавирин	Исключить
Ривастигмин	Рекомендуют исключить; в эксперименте проникает в ГМ животных
Рisperидон	Рекомендуют исключить; проникает в ГМ
Ритонавир	При ВИЧ-инфекции КГ не рекомендовано
Ритуксимаб	Исключить (на 12 мес после лечения)
Рифабутин	Производители рекомендуют исключить
Рифампицин	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие
Рокуроний	Рекомендуют применять только тогда, когда ожидаемая польза превышает возможный вред; в эксперименте проникает в ГМ животных
Ропивакаин	Нет сведений о вредном влиянии
Росиглитазон	Рекомендуют исключить; в эксперименте проникает в ГМ животных
Сальбутамол	Вероятно, проникает в ГМ; рекомендуют применять только тогда, когда ожидаемая польза превышает возможный вред; при ингаляционном применении количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие

Продолжение табл.

ЛС	Комментарий
Саквинавир	КГ при ВИЧ-инфекции не рекомендуется
Селегилин	Производители рекомендуют исключить
Сертиндол	Производители рекомендуют исключить
Сертралин	Проникает в ГМ, но нет сведений о вредном влиянии при кратковременном использовании
Сибутрамин	Производители рекомендуют исключить
Соматропин	Информация отсутствует
Соталол	см. БАБ
Спиринолактон	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное влияние, но рекомендуют исключить
Ставудин	При ВИЧ-инфекции КГ не рекомендовано
Статины	Рекомендуют исключить аторвастатин, правастатин (в небольшом количестве проникает в ГМ), розувастатин, симвастатин, флувастатин
Стронция ранелат	Исключить
Сульпирид	Лучше избегать назначения; проникает в ГМ; см. также АПС
Сульфадиазин	см. Сульфаниламиды
Сульфадимидин	см. Сульфаниламиды
Сульфаниламиды	Небольшой риск желтухи у младенцев, особенно при приеме сульфаниламидов длительного действия, и гемолиза, особенно при дефиците Г-6-ФД
Сульфасалазин	Небольшое количество в ГМ (1 сообщение о дискарзии крови, диарее и сыпи); теоретический риск гемолиза у ребенка, особенно при недостаточности Г-6-ФД
Сульфонилмочевины производные	Применять с осторожностью; теоретическая возможность гипогликемии у ребенка
Такролимус	Исключить; проникает в ГМ при системном введ.
Тамоксифен	Угнетает лактацию; рекомендуют применять только тогда, когда ожидаемая польза превышает возможный вред
Телмисартан	Изготовители рекомендуют исключить
Темазепам	см. БД
Тенектеплаза	Рекомендуют прервать КГ на 24 ч после введ.
Теофиллин	Проникает в ГМ; возможно повышение возбудимости у младенцев; предположительно более безвредны длительно действующие препараты
Теразозин	Информация отсутствует
Тербинафин	Проникает в ГМ; рекомендуют исключить

Продолжение табл.

ЛС	Комментарий
Тетрациклины	Исключить (хотя всасывание и, следовательно, влияние на окраску зубов обычно предупреждается образованием хелатных соединений с кальцием, содержащимся в ГМ)
Тиамин (витамин В1)	При выраженном недостатке тиамина женщинам не следует кормить грудью, т.к. токсичный метилглиоксал выделяется в ГМ
Тизанидин	Рекомендуют применение, лишь если потенциальная польза превышает риск
Тимолол	см. БАБ
Тинидазол	Проникает в ГМ; рекомендуют приостановить КГ на время приема препарата и 3 сут после прекращения приема
Тиопентал натрия	Исключить; проникает в ГМ
Тиоридазин	см. АПС
Тиотропий	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие; рекомендуют применять только тогда, когда ожидаемая польза превышает возможный вред
Тирофибан	Производители рекомендуют исключить
Толбутамид	см. Сульфонилмочевины производные
Толкапон	Рекомендуют исключить; в эксперименте проникает в ГМ животных
Толтеродин	Изготовители рекомендуют исключить
Топирамат	Изготовители рекомендуют исключить
Топотекан	см. ЦТС
Тразодон	см. Антидепрессанты, ТЦА и родственные
Трамadol	Количество в ГМ предположительно мало, чтобы оказать вредное воздействие, но рекомендуют исключить
Трандолаприл	Изготовители рекомендуют исключить
Третиноин	Исключить
Триамцинолон	см. ГК
Триметоприм	Проникает в ГМ; кратковременное применение не оказывает нежелательного воздействия
Трифлуоперазин	см. АПС
Трописетрон	Информация отсутствует
Урсодезоксихолевая кислота	Хотя нет сведений о вредном воздействии, но рекомендуют исключить
Фамотидин	Проникает в ГМ; нет сведений о вредном воздействии, но рекомендуют исключить

Продолжение табл.

ЛС	Комментарий
Фамцикловир	Рекомендуют применять только тогда, когда ожидаемая польза превышает возможный вред
Фексофенадин	см. АГС
Фелодипин	Обнаружен в ГМ
Фениндион	см. Антикоагулянты п/о
Фенитоин	В небольшом количестве выделяется с ГМ: рекомендуют исключить
Фенобарбитал	По возможности следует избегать назначения; возможно развитие сонливости, но риск небольшой; 1 сообщение о метгемоглобинемии при приеме фенобарбитала
Фенофибрат	Изготовители рекомендуют исключить
Фентанил	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие
Фентоламин	Изготовители рекомендуют исключить
Филграстим	Изготовители рекомендуют исключить
Флурбипрофен	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие
Флувоксамин	Рекомендуют исключить; проникает в ГМ
Флударабин	см. ЦТС
Флуконазол	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие
Флунитразепам	см. БД
Флуоксетин	Проникает в ГМ; рекомендуют исключить
Флупентиксол	см. АПС
Флутиказон	см. ГК
Флуфеназин	см. АПС
Фозиноприл	Проникает в ГМ; рекомендуют исключить
Фоллитропины альфа и бета	Исключить
Фондапаринукс натрия	Изготовители рекомендуют исключить
Формотерол	Количество в ГМ, по-видимому, слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие, но рекомендуют исключить
Фузидовая кислота	Рекомендуют применять с осторожностью; проникает в ГМ
Фуросемид	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие; может угнетать лактацию

Продолжение табл.

ЛС	Комментарий
Хинаголид	Угнетает лактацию
Хинаприл	Рекомендуют исключить; проникает в ГМ
Хинидин	Значительное количество в ГМ, но сведения о вредном воздействии отсутствуют
Хлорамфеникол	Следует назначить другой антибиотик; может вызвать угнетение костномозгового кроветворения у младенцев; концентрация в ГМ обычно недостаточна, чтобы вызвать «серый синдром»
Хлордиазепоксид	см. БД
Хлорохин	Количество в ГМ предположительно слишком мало, чтобы вызвать нежелательные эффекты или оказать профилактическое действие при малярии; исключить КГ при использовании в ревматологии
Хлорпромазин	Сонливость у младенцев; см. АПС
Хлорталидон	см. Диуретики тиазидные и тиазидоподобные
Хлорфенирамин	см. АГС
Целекоксиб	Изготовители рекомендуют исключить
Цетиризин	см. АГС
Цефалоспорины (кроме цефиксима)	В ГМ создаются низкие концентрации; цефиксим рекомендуют исключить
Циклосерин	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие
Циклоспорин	Проникает в ГМ — рекомендуют исключить
Цилазаприл	Изготовители рекомендуют исключить
Циметидин	Выделяется с ГМ в значительном количестве; нет сведений о вредном воздействии, но рекомендуют исключить
Ципрогептадин	см. АГС
Ципротерон	Применять с осторожностью; возможность антиандрогенного действия на младенцев
Ципрофибрат	Производители рекомендуют исключить
Ципрофлоксацин	Количество в ГМ предположительно слишком мало, чтобы оказать неблагоприятное действие, но рекомендуют исключить
Цисатракурий	Информация отсутствует
Циталопрам	Проникает в ГМ — рекомендуют исключить
ЦТС	Следует прекратить КГ
Эзомепразол	Производители рекомендуют исключить
Эналаприл	Количество в ГМ предположительно слишком мало, чтобы оказать неблагоприятное действие

Окончание табл.

ЛС	Комментарий
Эноксапарин	Изготовители рекомендуют исключить
Энтакапон	Рекомендуют исключить; в эксперименте проникает в ГМ животных
Эпоэтины	Маловероятно присутствие в ГМ; риск для младенцев минимальный
Эпросартан	Рекомендуют исключить
Эргокальциферол	см. Витамин D (и его активные метаболиты и аналоги)
Эрготамин	Исключить; возможен эрготизм у младенцев; при повторном применении способен угнетать лактацию
Эритромицин	Небольшое количество в ГМ; нет сведений о вредном воздействии
Эртапенем	Проникает в ГМ; рекомендуют исключить
Эсмолол	см. БАБ
Эстрогены	Исключить; влияют на лактацию; см. также контрацептивы п/о
Этамбутол	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие
Этамзилат	Значительное количество в ГМ, но сведения о вредном воздействии отсутствуют
Этидронат динатрия	Информация отсутствует
Этинилэстрадиол	см. Контрацептивы п/о
Этосуксимид	Избегать назначения; проникает в ГМ, но нет сведений о вредном воздействии
Эфавиренз	КГ при ВИЧ-инфекции не рекомендуют
Эфедрин	Возможно возбуждение и нарушение сна

Приложение 4

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПЛОД

Вплоть до начала XX века ученые считали, что маточно-плацентарный барьер надежно ограждает плод от всех вредоносных факторов. В связи с этим не придавалось большого значения тому, какие лекарственные препараты, в каком сочетании и в каком количестве получает беременная. Поскольку причины, вызывающие нарушение развития плода, не анализировались, это усиливало убеждение об автономности патологических процессов у плода.

Это заблуждение было опровергнуто несколькими событиями. В 1941 г. австралийский врач Н.М. Грегг обнаружил взаимосвязь между инфицированием краснухой в I триместре беременности и дефектами сердца, глаз, ушей плода, т.е. врожденным синдромом краснухи. Продолжением истории разочарований стало начало применения лекарственных средств во время беременности. В 1960 г. катастрофа, вызванная использованием талидомида, потрясла не только медицинскую, но и всю мировую общественность. Влияние лекарства на развитие плода было, наконец, признано. Назначаемый как седативное и противорвотное средство в I триместре беременности талидомид вызывал порок развития в виде уменьшения размеров конечностей у каждого третьего плода. Безопасность препарата устанавливали только на основании исследований на животных. В результате за несколько лет его применения, пока о губительном эффекте известно не было, родилось несколько тысяч детей с уродствами. Талидомид оказался классическим тератогеном (от греч. *teratos* — монстр, урод).

В наши дни доказано, что многие лекарственные вещества, назначаемые во время беременности, проходят через плацентарный барьер и влияют на внутриутробное развитие плода и постнатальное состояние новорожденного.

Известно несколько вариантов перехода химических веществ через плаценту: ультрафильтрация, простая и облегченная диффузия, активный транспорт и др. [Абрамченко В.В. и др., 2001]. Ультрафильтрация зависит от величины молекулярной массы химического вещества, происходит в тех случаях, когда молекулярная масса вещества не превышает 100 Да. Большинство лекарственных веществ, применяемых в акушерстве, имеет

большую массу, и механизм проникновения у них другой. Однако молекулярная масса многих лекарств составляет 250–500 Да, и они проникают через плаценту довольно легко.

Диффузия означает переход вещества из области большей концентрации в область меньшей. С помощью такого механизма осуществляется трансплацентарный переход большинства липотропных лекарств. Облегченная диффузия отличается от простой тем, что перенос химических соединений через плацентарную мембрану по градиенту концентрации осуществляют специальные носители — белки-ферменты. В результате скорость выше, чем при простой диффузии. Таким путем осуществляется, например, перенос аминокислот. При активном транспорте лекарственных веществ через плаценту их переносят специальные носители-молекулы. Эти процессы сопряжены с энзимной активностью плаценты и сопровождаются затратой энергии.

Плацента, в том числе ранняя, — метаболически активный орган, обладающий ферментными системами. Она содержит энзимы, способные изменять интенсивность переноса некоторых групп лекарств и катализировать биотрансформацию препаратов. Поэтому плацента выступает как своего рода место конечной биохимической защиты от экзогенных веществ перед их поступлением в кровоток плода. Для переноса химических веществ имеет значение толщина плацентарной мембраны. В начале беременности ее толщина относительно большая — 25 мкм, а в последнем триместре беременности к моменту родов толщина эпителиального слоя трофобласта резко уменьшается до 2 мкм, что в значительной степени облегчает прохождение препаратов.

Различные заболевания (например, сахарный диабет, гестоз) существенно влияют на проницаемость плацентарной мембраны. Значительное влияние на трансплацентарный переход оказывает способность лекарственного средства связываться с белками крови. Чем выше способность его к подобному связыванию, тем медленнее оно проникает через плаценту.

До конца 70-х годов существовало заблуждение о том, что препарат, не проникающий через плаценту к плоду, безвреден и может широко применяться для ante- и интранатальной терапии. В 1969 г. были опубликованы результаты экспериментальных исследований И.П. Романюгина, установившего, что введение беременным самкам крыс окситоцина и гидроксида натрия сукцината (известного под названиями виадрил[®] и предидон[®]) ухудшает ряд показателей жизнедеятельности плода, в то время как поступление этих препаратов непосредственно к плодам в матке не вызывает изменений в их состоянии. Автор полагал, что это обстоятельство объясняется отрицательным влиянием указанных препаратов на плаценту. Проведенные нами исследования биоэнергетики плаценты [Радзинский В.Е., Смалько П.Я., 2001] подтвердили угнетение процессов дыха-

ния и окислительного фосфорилирования в митохондриях плаценты под влиянием внутривенного введения окситоцина. Менее вредным оказалось его подкожное введение. Практически не вызывала изменений биоэнергетики стимуляция родовой деятельности внутривенным введением окситоцина на фоне серотонина, что можно объяснить электронно-донорными свойствами последнего и стимуляцией им адаптационных реакций через циклазные системы.

Таким образом, было показано, что критерий «проникает — не проникает» через плацентарный барьер не может быть основным. Процессы обезвреживания плацентой веществ, в том числе не проникающих к плоду через нее, нарушают в первую очередь митохондриальный аппарат, что приводит к снижению энергетического потенциала плаценты, особенно ранней. Вследствие этого развивается плацентарная недостаточность.

Значительно ухудшал биоэнергетику плода гидроксидона натрия сукцинат (известный под названиями виадрил[®] и предион[®]), применявшийся с целью обезболивания родов. В то же время использование для обезболивания родов оксибутирата натрия не только не вызывает нарушений окислительно-восстановительных процессов в митохондриях плаценты, но даже несколько стимулирует их дыхательную активность.

Следует отметить, что, помимо трансплацентарного обмена лекарств, возможен и параплацентарный их переход [Кирюшенков А.П., Тараховский М.Л., 1990]. Органы плода, особенно ЖКТ, сообщаются с амниотической полостью и наполняющей ее жидкостью, поэтому содержащиеся в ней лекарственные средства легко поглощаются плодом. Кишечник и почки участвуют в экскреции. Транспорт веществ осуществляется не только через кровь матери и плода, но также через околоплодные воды и мочу плода.

По действию на плод лекарственные препараты подразделяются на три основные группы:

- не проникающие через плаценту, но оказывающие не прямое влияние на плод;
- проникающие трансплацентарно к плоду и нарушающие его гомеостаз;
- проходящие через плаценту и накапливающиеся в организме плода.

Необходимо отметить, что для веществ, способных проникать через плаценту, не существует пропорциональной зависимости токсичности от степени их проникновения.

Вещества, обладающие токсическим эффектом, можно классифицировать по их способности вызывать неспецифические и специфические токсические эффекты у плода.

Неспецифические реакции могут индуцироваться большинством препаратов в случае превышения их дозировки. Вещества, проявляющие специфический эффект, воздействуют на развитие плода независимо от того, оказывают они токсическое действие на материнский организм или нет.

Специфическое токсическое действие препаратов подразделяют на эмбриотоксическое, фетотоксическое и тератогенное.

Эмбриотоксическое действие особенно сильно проявляется в первые 3 нед беременности за счет влияния препарата на зиготу и бластоцисту. Подобным действием обладают некоторые антибиотики, а также гормоны (эстрогены и др.), цитостатики, барбитураты, сульфаниламидные препараты.

Фетотоксическое действие фармакологических препаратов проявляется в общем токсическом влиянии на плод или возникновении того или иного специфического побочного эффекта. Фетотоксическое действие препаратов может выражаться в виде структурных или функциональных отклонений. Так, например, индометацин, как и большинство НПВС, получаемых беременными в I триместре, вызывает гипотрофию плода.

Тератогенное действие — свойство физического, химического или биологического фактора, в частности лекарственного средства, вызывать нарушения процессов эмбриогенеза, приводящие к возникновению аномалий развития.

Характер порока зависит от срока гестации. Химические вещества могут существенно повлиять на развитие органов в период их интенсивного формирования. Некоторые авторы выделяют «классический тератогенный период», когда тератогенный эффект веществ наиболее выражен [Larimore W.L., Petrie K.A., 2000]. Это связано с тем, что определенное нарушение морфогенеза соответствует действию конкретного вещества на органы-мишени в период их интенсивного формирования. «Классический тератогенный период» длится с 31-го по 71-й день от последней менструации (5–10 нед гестации), что соответствует началу формирования основных органов и тканей (от сердца и ЦНС до неба и ушных раковин).

Действие некоторых химических веществ может быть замедленным, отсроченным; возможно наличие латентного периода длительностью несколько лет — от воздействия вещества на плод до обнаружения его эффекта.

Диэтилстильбэстрол — классический пример тератогена замедленного действия. С 1940 по 1971 г. 6 млн матерей и их детей подверглись действию этого эстрогена, назначаемого для лечения невынашивания и преждевременных родов. В 50-х годов прошлого века контролируемые исследования показали, что диэтилстильбэстрол не уменьшает риска самопроизвольного аборта, преэклампсии, преждевременных родов, невынашивания беременности, как и не повышает вообще вероятности рождения живого ребенка. В конце 60-х выяснилось, что у женщин, матери которых получали диэтилстильбэстрол, повышен риск развития аденокарциномы шейки матки и влагалища (очень редкая форма рака в возрасте до 50 лет), а у мужчин — болезней репродуктивной сферы [Энкин М.И. и др., 1999].

Необходимо учитывать, что тератогенное действие могут оказывать не только препараты, употребляемые во время беременности. Прием некоторых из них до зачатия может вызвать пороки развития плода. Например, рети-

ноиды — тератогены с длительным латентным периодом могут повлиять на развитие плода, даже если курс их применения завершен до зачатия.

Прием лекарственных средств отцом сказывается на гаметогенезе, может также вызвать пороки развития плода. К таким препаратам относят средства для наркоза, противоэпилептические средства, диазепам, спиронолактон, циметидин. Например, прием диазепама отцом увеличивает риск незарашения верхней губы и/или неба у будущего ребенка. В сперме мужчин, получающих противоэпилептические средства, особенно фенитоин, обнаружены морфологически измененные и малоподвижные сперматозоиды.

Термин «тератогенность» некоторые авторы используют довольно широко. Они вкладывают в это понятие все отклонения от нормы в процессе развития с момента оплодотворения до родов: смерть, уродства, задержку развития, функциональную недостаточность. Некоторые авторы выделяют «поведенческую тератогенность» [Вереина Т.Л., Матвеев А.Б., 2000]. Она заключается в нарушении поведения, интеллекта, памяти в постнатальной жизни у человека, подвергшегося перинатальному (или неонатальному) воздействию ксенобиотиков, в том числе лекарств. Достоверно установлено отрицательное воздействие на поведение потомства этанола, ряда наркотических анальгетиков, фенитоина, половых гормонов. В экспериментах на животных выявлен значительный ряд фармакологических агентов, воздействие которых нарушает поведение в постнатальной жизни. К таким веществам относятся аминазин, галоперидол, дифенин, глюкокортикоиды, половые гормоны, ретинол, цитостатики. Эти вещества нарушают выработку условных рефлексов, приводят к взрывообразным вспышкам гиперактивности, нарушению социального поведения.

Наиболее достоверную информацию о риске применения того или иного препарата дают прямые клинические наблюдения. Однако эти данные малочисленны. Клиническим наблюдениям должно предшествовать экспериментальное изучение свойств фармакологического препарата в опытах на лабораторных животных. Первичной основой для использования животных в биологических экспериментальных системах служит то обстоятельство, что известные основные химические препараты, тератогенные для человека, тератогенны для животных. Однако показано, что обратная взаимосвязь существует не всегда: вещество, безвредное для животных, не всегда безопасно для человека. Это связано с межвидовыми различиями, обусловленными разницей во внутренней чувствительности эмбриональных и фетальных процессов к проникновению химических веществ, со скоростью эмбриогенеза, с особенностями фармакокинетических факторов.

Несмотря на то что известно почти 1000 химических веществ, оказывающих тератогенный эффект на животных, тератогенное действие доказано только для нескольких химических веществ, влияющих на человека. К ним относят алкоголь, химиотерапевтические препараты (антиметаболиты, алкилирующие средства), антиконвульсанты (триметадиион, валь-

проевая кислота, фенитоин, карбамазепин), андрогены, варфарин, даназол, диэтилстильбэстрол, литий, ретиноиды, талидомид.

В 1991 г. начала работу международная комиссия ВОЗ по контролю применением лекарственных средств во время беременности. По ее данным, 86% наблюдаемых женщин принимали лекарства по назначению врача (в среднем 2,9 препарата, от 1 до 15). По данным В.В. Абрамченко (1994), 80–90% женщин во время беременности принимают лекарства, 40–60% используют их в I триместре беременности, 25% принимают их длительное время.

Наши данные (2008) еще более пессимистичны: 100% состоящих на учете беременных получают лекарственные препараты в соответствии с регламентирующими документами. Беда в том, что происходит это без доказательной базы о пользе этих медикаментов.

Сложнее обстоит вопрос с мультивитаминно-минеральными комплексами. Сами витамины не оказывают вредного влияния, однако сочетание большого количества витаминов и минералов сопровождается непредсказуемостью их взаимодействия и сочетанного влияния на плод. На XVIII Конгрессе FIGO (2006) эксперты докладывали о том, что «...на сегодня полезность витаминно-минеральных комплексов нельзя считать строго доказанной, несмотря на их широкое распространение». И не потому, что они вредны (таких данных нет), а в связи с тем, что в современном мире нет методик, определяющих взаимодействие более чем трех (!) ингредиентов. Поэтому установить, каким образом каждый из 10 витаминов влияет на девять других, а все вместе — на минералы и наоборот, не представляется возможным. Тем не менее за последние годы проведен ряд исследований, проливающих свет на дискуссионный вопрос о применении витаминов.

И конечно, недопустимо назначение препаратов, не предназначенных для беременных, в том числе «Магне В6». Его получают 27–32% беременных, несмотря на то что сама компания-производитель в аннотации к препарату не указывает, что он предназначен для лечения угрозы прерывания беременности.

Большинство врачей всего мира приняли решение прекратить бесконтрольное применение лекарств во время беременности. Реализуются государственные программы, контролирующие применение лекарственных средств. Одним из шагов по организации безопасного лечения во время беременности стало обязательное введение специальной маркировки лекарственных средств. Маркировки содержат информацию о степени риска применения препарата во время беременности и об уровне исследований, доказывающих его безопасность. Например, классификации, введенные правительством Австралии (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) и Федеральной службой США по контролю за производством, хранением и реализацией пищевых продуктов, лекарственных препаратов

и косметических средств (FDA — Food and Drug Administration), очень сходны и содержат пять основных категорий.

КАТЕГОРИЯ А — препарат, который использовался многими беременными (в том числе и в контролируемых исследованиях) и женщинами детородного возраста, при этом не существует обоснованных данных о том, что после использования участились пороки развития плода, не выявлено прямых или непрямых побочных эффектов на плод (пример — фолиевая кислота, левотироксин).

КАТЕГОРИЯ В — исследование на животных доказало безопасность препарата, но отсутствуют данные клинических испытаний с участием людей либо при исследовании на животных обнаружены побочные эффекты, которые не подтверждены в проведенных клинических испытаниях на людях (пример — амоксициллин).

КАТЕГОРИЯ С — препарат, который вследствие фармакологического эффекта вызывает (или может вызывать) неблагоприятные побочные эффекты, но не вызывает пороков развития. Побочные эффекты могут быть обратимыми. Либо исследования на животных доказали опасность препарата, но клинических испытаний с участием людей не проводилось. Лекарственное средство данной категории следует назначать только в том случае, если польза от его применения превосходит потенциальный риск для плода (пример — нифедипин, омепразол).

КАТЕГОРИЯ D — препарат, который вследствие фармакологического эффекта вызывает (или может вызывать) необратимые неблагоприятные побочные эффекты, пороки развития. Либо исследования доказали опасность препарата для людей, но, несмотря на это, возможно применение препарата по жизненным показаниям, когда более безопасные препараты неэффективны (пример — фенитоин, пропилтиоурацил).

КАТЕГОРИЯ X — исследования на животных или опыт применения у людей указывает на большую опасность препарата, которая более значима, чем любая возможная польза от его применения во время беременности. Препарат противопоказан беременным и женщинам, у которых беременность может наступить (пример — варфарин, талидомид).

Влияние на плод отдельных групп препаратов, принимаемых во время беременности

Антигипертензивные препараты

Некоторые авторы рекомендуют начинать медикаментозную терапию при диастолическом артериальном давлении выше 100 мм рт.ст.

К наиболее употребляемым средствам относят **центральные нейротропные гипотензивные средства**: метилдопу (зарегистрированную под названием допегит*) и клонидин (например, клофелин*) (категория В). Механизм

их действия не совсем обычны. Они оказывают частичный центральный α -агонистический эффект и в то же время тормозят симпатическую активность на уровне преганглионарных симпатических окончаний. В связи с тем что на фоне данных препаратов уменьшается экскреция ионов натрия и воды, целесообразно сочетать их назначение с диуретиками. Следует учитывать, что при высоких дозировках плод способен кумулировать препараты, что может снизить возбудимость его ЦНС, вызвать депрессивное состояние. Опасное осложнение — развитие аутоиммунной гемолитической анемии, поражение печени при длительном применении препаратов.

Ганглиоблокаторы: гексаметония бензосульфонат (бензогексоний*), азаметония бромид (пентамин*) и др. — все реже применяются в акушерстве. Их следует применять с осторожностью из-за возможного ухудшения маточно-плацентарного кровообращения. Описаны случаи смерти плода в связи с гипоксией.

Симпатолитики: резерпин, раувольфии алкалоиды (раунатин*) — нарушают передачу возбуждения на уровне пресинаптической мембраны адренергических волокон. При длительном применении возможно истощение катехоламинов в головном мозге, что ведет к угнетению ЦНС плода, сонливости, депрессии новорожденного. Препараты этой группы могут вызывать ЗРП. Во время беременности следует применять с большой осторожностью.

β -Адреноблокаторы: пропранолол (например, анаприлин*, обзидан*), атенолол, метопролол (категория С) — обладают структурным сходством с эндогенными катехоламинами, связываются с рецепторами постсинаптических мембран. Следует избегать их применения в I триместре и за несколько дней до родов в связи с возможными побочными эффектами. Препараты данной группы вызывают замедление почечного кровотока и падение гломерулярной фильтрации. Вызывают тормозящий эффект адреномиметиков — соответственно, могут привести к преждевременным родам, ухудшают маточно-плацентарное кровообращение, что чревато ЗРП. Оказывают действие на плод в виде развития брадикардии, гипогликемии, желтухи, угнетения дыхания новорожденного.

Вазодилататоры. Различают венозные, артериолярные и смешанные вазодилататоры. К типичным венозным вазодилататорам относится нитроглицерин. Он снижает артериальное давление у матери, улучшает фетоплацентарное кровообращение и, как считают, не снижает артериальное давление плода. Однако препарат отнесен к категории С. Рекомендуется применять его только во время родов. Гидралазин (например, апрессин*) (категория С) — артериолярный вазодилататор. У женщин он может вызывать тахикардию, стенокардию, нарушение функции ЖКТ, сопровождающееся рвотой. Некоторые авторы утверждают, что препарат не оказывает отрицательного влияния непосредственно на плод. Диазоксид® (гиперстат®) — тиазидиновое производное, обладает сосудорасширяющим

действием. Препарат при переходе через плаценту тормозит секрецию инсулина плодом, что может вести к длительной гипергликемии.

Блокаторы кальциевых каналов препятствуют входу ионов кальция в клетку через потенциалзависимые каналы цитоплазматической мембраны. В результате этого вещества данной группы оказывают расслабляющее действие на сосуды, ЖКТ, мочевыводящие пути, матку. Различают следующие химические группы блокаторов кальциевых каналов:

- фенилалкиламины: верапамил (например, финоптин⁺, изоптин⁺);
- бензодиазепины: дилтиазем;
- дигидропиридины: нифедипин (например, фенигидин⁺, коринфар⁺, кордафен⁺), никардипин[®], нимодипин, исрадипин[®];
- дифенилпиперазины: циннаризин, лидофлазин[®];
- производные тетралина: мибефрадил[®].

Накоплен опыт применения данных препаратов во время беременности при гипертензивных состояниях, преждевременных родах, асимметричной форме ЗРП. Однако к использованию этих лекарств необходимо относиться крайне осторожно. Действие их на плод изучено недостаточно. Большинство препаратов этой группы относится к категории С. Известно негативное действие на плод при применении больших дозировок в связи с ухудшением маточного кровотока.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента предотвращают превращение ангиотензина I в ангиотензин II, который вызывает вазоспазм, способствует высвобождению альдостерона. Препараты данной группы (каптоприл, саралазин) противопоказаны в течение всей беременности, так как их прием приводит к ЗРП, маловодию, поражению почек плода.

Лекарственные растения. Антигипертензивной активностью обладают лекарственные растения: боярышника цветки, пустырника трава, сушеницы трава, ромашки цветки, тмина семена, валерианы корень, омелы белой трава. Их необходимо применять в виде сборов. Существуют биологически активные добавки (БАД), нормализующие артериальное давление. К ним относятся циркулин, боярышник, гипотензин плюс [Радзинский В.Е., Михайленко Е.Т., Захаров К.А., 2002].

Диуретики. Мочегонными средствами называют вещества, увеличивающие выведение из организма мочи и уменьшающие содержание жидкости в тканях и серозных полостях. Назначают диуретики только по строгим показаниям, особенно при гестозе. Необходимо руководствоваться выраженностью нарушений концентрационной и выделительной функции почек, наличием симптомов перегрузки правых отделов сердца [Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А., 1998]. Применяются препараты всех трех групп, однако следует помнить, что производные спиронолактона (категория С) противопоказаны при исходной почечной недостаточности, не рекомендуют их применение до 12 нед беременности. Триамтерен (категория С) следует назначать только по строгим показаниям. Длитель-

ная терапия тиазидными диуретиками может привести к значительным нарушениям электролитного баланса у матери и плода. Гидрохлортиазид (категория D) при беременности противопоказан.

Применение салуретиков перед родами может вызвать гипербилирубинемию у новорожденного. Некоторые авторы рекомендуют избегать назначения фуросемида (категория C) во время беременности. Чем меньше срок гестации, тем выраженнее задержка фуросемида у плода. Обнаружились и отдаленные последствия применения фуросемида, который действует как поведенческий тератоген, вызывая повышенную раздражительность и возбудимость детей.

Необходимо учитывать, что, по данным нескольких контролируемых исследований, применение диуретиков во время гестоза не только не улучшает отдаленные результаты, но и может ухудшить прогноз родов.

Следует обратить внимание на большой спектр растительных диуретиков, токсический эффект которых выражен гораздо меньше. Мочегонными свойствами обладают листья брусники, ортосифона тычиночного, толокнянки, цветки василька синего. При отеках беременных рекомендуют применение сборов, содержащих также листья и почки березы, корень солодки, ягоды брусники, траву хвоща полевого, листья вахты трехлистной, измельченные плоды шиповника. Возможно применение БАД [Радзинский В.Е., Михайленко Е.Т., Захаров К.А., 2002].

Противовоспалительные средства

Наиболее распространенная группа — **нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)**. Эта группа препаратов обладает анальгетическими и жаропонижающими свойствами и особенно выраженной противовоспалительной активностью. К препаратам этой группы относят ряд производных фенилпропионовой, фенилуксусной кислоты (ибупрофен, диклофенак — категория B), соединения, содержащие индольную группу (индометацин — категория C), препараты пиразолонового ряда (фенилбутазон — категория C).

Нередко беременные применяют эти лекарства при самолечении в различные сроки беременности, не отдавая себе отчета о возможных последствиях. Препараты данной группы, за редким исключением, противопоказаны в III триместре беременности (переходят в категорию D) из-за опасности преждевременного закрытия артериального протока [Lagimodre W.L., Petrie K.A., 2000]. В ближайшие часы после введения препараты данной группы снижаются пульсационные показатели сосудов плода [Kramer W.B., Saade G.R., Belfort M.A., 2000; Sawdy R.J., Lye S., Fisk N.M., 2003]. Приема НПВП также необходимо избегать в ранние сроки беременности, так как они обладают эмбриотоксическим действием, могут вызывать гипоплазию левого желудочка, дефекты межжелудочковой перегородки.

Наиболее безопасным средством данной группы можно считать ацетилсалициловую кислоту. На основании результатов контролируемых исследований ацетилсалициловая кислота в малых дозах (до 100 мг/сут) безопасна во II и III триместре беременности [Grab D., Paulus W.E., Erdmann M., 2000]. Ранее считали, что прием ацетилсалициловой кислоты приводит к внутренним кровоизлияниям плода, однако этот факт в настоящее время в научных исследованиях не подтвержден [Parker C.R.Jr., Hauth J.C., Goldenberg R.L., 2000].

Многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (CLASP) по профилактическому применению малых доз ацетилсалициловой кислоты (60 мг) у беременных группы высокого риска развития акушерской и перинатальной патологии с отягощенным акушерским и соматическим анамнезом показало, что длительное назначение малых доз ацетилсалициловой кислоты, начиная со второй половины беременности, не оказывало влияния на частоту развития гестоза и гестационной гипертензии. Одновременно при приеме таких малых доз реже возникали тяжелые формы этих осложнений; отмечалась четкая тенденция к пролонгированию беременности, уменьшению частоты преждевременных родов и рождению маловесных детей [Вихляева Е.М. и др., 1997].

Нами [Оразмурадов А.А., 2003; Мурашкин В.В., 2004] накоплен опыт применения микродоз ацетилсалициловой кислоты у пациенток с угрозой раннего самопроизвольного выкидыша, а также с экстрагенитальными заболеваниями начиная с ранних сроков гестации. Включение микродоз ацетилсалициловой кислоты в комплекс профилактических и лечебных мероприятий первичной плацентарной недостаточности способствовало улучшению кровотока в микрососудах, коррекции тканевой гипоксии и подавлению апоптоза.

Хотя частота развития гестозов у женщин с отягощенным течением настоящей беременности не снижалась, отмечалось достоверное уменьшение их тяжести на фоне приема микродоз ацетилсалициловой кислоты с ранних сроков гестации. В малых дозах ацетилсалициловая кислота воздействует на соотношение простаглицлин/тромбоксан, избирательно ингибирует синтез тромбоксана, влияя таким образом на агрегационные свойства крови и микроциркуляцию. Ацетилсалициловая кислота блокирует циклооксигеназу эндотелиальных клеток, в которых синтезируется простаглицлин. Также описаны мембраностабилизирующие эффекты ацетилсалициловой кислоты [Фролов В.А., 1986].

В последние годы все большее внимание специалистов направлено на новую группу НПВС — **селективные ингибиторы циклооксигеназы-2**. К ним относят целекоксиб, валдекоксиб, рефекоксиб. Их преимущества по сравнению с классическими НПВС заключаются в значительно меньшей токсичности, меньшем влиянии на плод, высокой эффективности. В 2002 г. было проведено контролируемое исследование по сравнению

безопасности селективного ингибитора циклооксигеназы-2 целекоксиба с неселективным НПВС индометацином. По данным исследования, целекоксиб значительно безопаснее индометацина [Stika C.S., Gross G.A., Leguizamón G., 2002].

Существует предположение, что селективные НПВС можно применять для лечения преждевременных родов. Исследования *in vitro* подтверждают их выраженную токолитическую активность [Энкин М., Крейс М.Дж., Ренфрью М. и др, 1999].

Необходимо учитывать, что существуют **лекарственные растения и БАД**, обладающие противовоспалительными свойствами. Например, масло примулы вечерней облегчает боль и уменьшает проявления воспаления, успокаивающе влияет на нервную систему. Его препараты рекомендуются при острых и особенно хронических, длительно текущих воспалительных процессах, обостряющихся во время беременности, в том числе ИППП, инфекций органов дыхания и мочевого выведения. В перинатальном аспекте перспективно их длительное применение в сочетании с антиоксидантами (витамин Е в виде суммы токоферолов) при плацентарной недостаточности, обусловленной хронической инфекцией или сочетающейся с ней, а также длительной интоксикацией [Радзинский В.Е., Михайленко Е.Т., Захаров К.А., 2002].

Глюкокортикоиды. Системное применение глюкокортикоидов безопасно только при надпочечниковой недостаточности у матери в случае применения дозировок, близких к физиологическим. Глюкокортикоиды отнесены к категории С, т.е. для их назначения необходимы веские причины (системные заболевания соединительной ткани, гормонально-зависимая бронхиальная астма). Иногда терапевтическому эффекту препаратов для матери уделяют больше внимания, чем риску дисморфогенеза плода. Однако следует помнить, что длительный прием преднизолона и других глюкокортикоидов, помимо аномалии развития соединительной ткани, может вести к ЗРП.

При длительном применении преднизолона (категория В) в III триместре беременности у новорожденного могут развиваться гипогликемия, адреналовые кризы. Описаны случаи мертворождения после приема женщиной кортизола в течение всей беременности (на аутопсии у плода обнаружена атрофия коры надпочечников).

Для профилактики болезни гиалиновых мембран назначают глюкокортикоиды незадолго до родов. Максимальный эффект развивается, если ребенок рождается не раньше чем через 24 ч и позднее чем через 7 дней после начала лечения [Энкин М., Крейс М.Дж., Ренфрью М. и др., 1999]. Глюкокортикоиды уменьшают опасность развития не только респираторных заболеваний, но и некоторых других форм неонатальной патологии. Риск внутрижелудочковых гематом уменьшается вдвое после применения глюкокортикоидов. Положительный эффект развивается при некротическом энтероколите.

Фитогормоны, в частности корень солодки, оказывают глюкокортикоидоподобное, иммуномодулирующее, противовоспалительное действие

и могут применяться для предгравидарной подготовки и во время беременности, что позволяет снизить дозу назначаемых глюкокортикоидов [Радзинский В.Е., Михайленко Е.Т., Захаров К.А., 2002].

Антигистаминные препараты

Гистамин играет важную роль в процессе развития плода. Он легко проникает через плацентарный барьер, обеспечивает нормальные условия для имплантации и развития зародыша, так как способствует превращению клеток стромы эндометрия в децидуальную ткань. Путем изменения проницаемости мембран он регулирует процессы обмена между матерью и плодом, органогенез. Именно поэтому к назначению антигистаминных препаратов во время беременности следует относиться с особой осторожностью.

В литературе описаны данные о тератогенности антигистаминных препаратов. Меклизин и циклизин (в настоящее время регистрация этих препаратов в РФ подтверждена) могут вызвать у плода стеноз привратника, синдактилии, атрезию анального отверстия, гипоплазию легких, мочевого пузыря, почек, гидроцефалию. При применении их в ранние сроки беременности развивается резорбция плода. Частота аномалий составляет 5% по сравнению с 1,5% в общей популяции.

Прием матерью дифенгидрамина (например, димедрола*) незадолго до родов может привести к возникновению у ребенка генерализованного тремора, диареи через несколько часов после рождения (проявление интоксикации дифенгидраминам). В случае длительного применения дифенгидрамина у новорожденного может возникнуть абстинентный синдром (симптомы — беспокойство, повышенная возбудимость, судороги).

Противодиабетические средства

Вредное влияние антидиабетических препаратов на плод установить сложно, так как сахарный диабет сам по себе приводит к аномалиям развития плода.

Инсулин (категория В) имеет большую молекулярную массу и почти не проникает через плацентарный барьер. Влияние на плод инсулина минимально. Во время беременности женщины с сахарным диабетом должны применять инсулин. В последнее время появились сведения о повышенном риске возникновения пороков сердца у детей на фоне инсулинотерапии, однако необходимы более глубокие исследования [Kallen В.А., Olausson Р., 2003].

Уровень перинатальной смертности при применении сульфаниламидных гипогликемических средств высок: 63% при применении хлорпропамида (категория D), 23% на фоне лечения толбутамидом (категория D) [Верейна Т.Л., Матвеев А.Б., 2000]. Нарушаются процессы имплантации, отмечают резорбцию плода, остановку роста. В 6–13% случаев наблюдают

аномалии развития: микрофтальм, анофтальмию, катаракту, анэнцефалию. Применение данных препаратов во время беременности противопоказано. Также следует отказаться от глибутида®, глипизида, метформина, репаглинида [Larimore W.L., Petrie K.A., 2000].

Добиться основной цели в решении актуальной проблемы «диабет и беременность» — нормогликемии — и уменьшения дозы инсулина и производных сульфаниламидов можно с помощью растительных препаратов (фасоли створки, черники листья, лопуха корень измельченный, овса солома резаная, льна семена, крапивы двудомной листья, березы листья, одуванчика корень, зверобоя трава, земляники листья, заманихи высокой корень, хвоща полевого трава, шиповника плоды, череды трава, девясила корень, ромашки цветы, мяты перечной листья).

Противоинфекционные средства

Большинство противоинфекционных средств отрицательно влияет на плод, поэтому во время беременности используют лишь ограниченное их число. При назначении данных препаратов необходимо особенно тщательно учитывать соотношение пользы для матери и риска для плода.

Антибиотики. Наиболее безопасны для плода антибиотики группы пенициллинов (пенициллин, ампициллин, оксациллин, диклоксациллин®, амоксициллин) и цефалоспоринов (цефалексин, цефалотин, цефалоридин®) [Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А., 1998].

Пенициллин (категория В) довольно легко проникает через плаценту (25–75%). Из крови плода вещество быстро поступает в ткани. По данным экспериментальных исследований и клинических наблюдений, пенициллин безопасен для плода. Однако в экспериментальных исследованиях на животных показано эмбриотоксическое действие при совместном применении пенициллина и сульфаниламидов в виде деформации конечностей, разрыва передней брюшной стенки, микрофтальмии, гидронефроза.

Ампициллин (категория В) способен накапливаться в амниотической жидкости при снижении его концентрации в крови плода. Целесообразно назначение ампициллина при хориоамнионите. Препарат не обладает ни тератогенным, ни эмбриотоксическим действием.

Цефалоспорины (категория В) различны по фармакологическим свойствам. Цефалотин и цефалоридин быстро проходят через плаценту (до 100%), цефалексин проникает в меньшей степени (40%). Препараты назначают с целью лечения инфекций плода. В результате приема цефалоспоринов возможно развитие гипопротромбинемии из-за нарушения обмена витамина К (повышается риск кровотечений).

Имипенем — широко распространенный β-лактамный антибиотик. Не обладает фетотоксическим и тератогенным действием.

Эритромицин (категория В) относят к группе макролидов. Сравнительно безвреден. Проникает через плаценту в незначительной степени

(10–12%). Однако следует иметь в виду, что эритромицин способен накапливаться в печени плода, гепатотоксичен. Исключение — эритромицина эстолат (категория X), который ввиду гепатотоксичности противопоказан при беременности.

Левометины медленно выводятся из организма плода, оказывают тератогенное, эмбриотоксическое действие. В экспериментах на животных под влиянием левомицетина развивались анофтальмия, гидронефроз, а также отмечено снижение массы тела. Применение левомицетина во время беременности опасно из-за возможности развития у плода «серого» синдрома, связанного с нарушением процесса глюкуронизации в печени.

Индекс проницаемости плаценты для тетрациклинов составляет 25–70%. К данной группе относятся тетрациклин (категория D), доксициклин (категория D) и др. В экспериментах на животных показано, что эти препараты накапливаются в костной ткани, закладках зубов. Отмечены деформация конечностей, снижение массы тела, гибель плода, гидронефроз. Тетрациклины могут вызывать жировую дистрофию печени, нарушения синтеза белка. Применение тетрациклинов во время беременности противопоказано.

Аминогликозиды в различной степени способны проходить плацентарный барьер. Индекс проницаемости амикацина (категория C) и стрептомицина (категория D) равен 100%, канамицина (категория D) — 20–50%. Аминогликозиды обладают ототоксичностью, нефротоксичностью, наиболее опасен стрептомицин. Антибиотики этой группы максимально токсичны при приеме препаратов на 12–20 неделе беременности. Аналогичными свойствами обладает и гентамицин (категория C), тобрамицин (категория C), сизомицин. Аминогликозиды во время беременности противопоказаны.

Необходимо уделять больше внимания лекарственным средствам растительного происхождения и БАД. Например, стабилизированный кислород — природный биоцид с широким спектром действия. Он воздействует на многие виды бактерий, простейших и паразитов, его можно использовать в комплексной терапии инфекционных заболеваний при беременности. Внутренний слой коры дерева По д'Арко (муравьиное дерево) содержит биологически активные вещества, обладающие антибактериальными, антигрибковыми и иммунокорректирующими свойствами [Радзинский В.Е., Михайленко Е.Т., Захаров К.А., 2002].

Противогрибковые препараты (нистатин, миконазол) при местном применении у беременных не оказывают эмбриофетотоксического действия. Однако последствия системного использования препаратов изучены мало, поэтому их не рекомендуют к применению.

Сульфаниламидные препараты преодолевают плацентарный барьер и проникают к плоду. Они вытесняют билирубин из связи с белком, усиливая желтуху и увеличивая опасность билирубиновой энцефалопатии.

Наибольшую опасность для беременных представляют сульфаниламиды пролонгированного действия. Противопоказаны во время беременности комбинированные препараты, содержащие триметоприм (категория С), который нарушает синтез фолиевой и нуклеиновых кислот в тканях плода.

Также во время беременности противопоказаны **фторхинолоны** (категория С): офлоксацин, ципрофлоксацин.

Нитрофураны (категория В) проникают через плаценту и накапливаются в околоплодной жидкости в ограниченном количестве. Они могут вызвать гемолиз у плода вследствие нарушения работы глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы. Не рекомендуют назначать нитрофураны в I триместре, в конце беременности и во время родов.

Метронидазол (например, трихопол*, клион*) — антипротозойное средство. Он легко преодолевает плацентарный барьер и проникает к плоду. В экспериментах на животных и в клинических наблюдениях не отмечено фетотоксического влияния; полагают, что метронидазол безопасен. Однако получены данные о способности метронидазола угнетать некоторые печеночные ферменты плода, также существуют сведения о тератогенной его активности [Nardiello S., Pizzella T., Ariviello R., 2002]. Препарат противопоказан в I триместре беременности.

Противотуберкулезные средства вызывают серьезные поражения плода. При применении в I триместре беременности гидразидов изоникотиновой кислоты (тубазид*, изониазид) возникают грубые аномалии развития плода (анэнцефалия, пороки сердца, гидроцефалия, эктопия мочевого пузыря, гипоспадия, заращение анального отверстия и др.). Препараты данной группы нейротоксичны (вызывают нейроплеггию).

Противовирусные препараты. Среди противовирусных препаратов наиболее приемлем ацикловир (категория С), однако его назначают по строгим показаниям. Количество возможных последствий его приема уменьшается обратно пропорционально срокам беременности. При ВИЧ-инфекции используют зидовудин (категория С) с 14-й недели гестации.

В отношении иммуномодуляторов до настоящего времени нет ни одного проведенного с позиций доказательной медицины исследования, подтверждающего их положительный эффект.

Другие группы

Сердечные гликозиды легко проникают через плацентарный барьер. Во время их приема концентрация вещества в плазме матери и плода одинакова. Однако полагают, что плод обладает повышенной резистентностью к сердечным гликозидам. Некоторые авторы утверждают, что в I триместре беременности дигитоксин и дигоксин (категория В) оказывают выраженное влияние на плод, вызывая брадикардию [Ford A., 2001].

Данных о тератогенном действии сердечных гликозидов не найдено.

Антикоагулянты. Во время беременности риск возникновения тромбозов повышается, поэтому вопрос о применении антикоагулянтов остается актуальным. Длительное время препаратом выбора во время беременности считали гепарин (категория В). В силу своей высокой молекулярной массы он практически не проникает через плацентарный барьер и, следовательно, не оказывает непосредственного влияния на плод [Gohlke-Varwolf С., 2001]. Возможно его применение при любом сроке беременности. Тем не менее его использование сопряжено с неудобствами: при продолжительном введении необходим контроль за временем свертывания крови в связи с риском тромбоцитопении. По этой причине некоторые авторы предлагают использовать низкомолекулярный гепарин: он лишен недостатков, свойственных гепарину [Eldor А., 2002].

В качестве профилактического антиагрегантного средства во II и III триместре беременности можно применять малые дозы ацетилсалициловой кислоты.

С целью профилактики тромботических осложнений рекомендуют назначать экстракт черники. Он содержит более 15 различных антоцианозидов, которые улучшают функционирование клеточных мембран, предотвращают агрегацию кровяных телец, препятствуя образованию тромбов, разрушению коллагена, укрепляющего стенки кровеносных сосудов. Экстракт черники обладает также антиоксидантными свойствами, что позволяет использовать оба этих эффекта при нарушениях тонуса сосудов и гипоксии [Радзинский В.Е., Михайленко Е.Т., Захаров К.А., 2002].

Противорвотные средства. Лечение необходимо начинать с препаратов витамина В₆ (категория А) (пиридоксин, пиридоксальфосфат). В случае неэффективности применяют сравнительно безопасный препарат метоклопрамид. Доксиламин и меклозин (аминазин*) противопоказаны в последние недели беременности. Данные препараты могут вызвать пороки развития плода.

Противосудорожные средства. Среди антиконвульсантов наиболее безопасна серноокислая магнезия. Она не оказывает эмбриофетотоксического действия. Сульфат магния — препарат выбора при лечении эклампсии. При эпилептических судорогах возможно применение карбамазепина, клоназепам, этосуксимида (категория С). Доказан тератогенный эффект данных препаратов (поражают нервную трубку плода, повышают риск кровотечений у плода). Противопоказана вальпроевая кислота, фенитоин, фенобарбитал в связи с выраженными тератогенными свойствами.

Седативные и снотворные средства. Наиболее приемлемы из этой группы препаратов бупирон и золпидем. Необходимо отказаться от применения бензодиазепинов (диазепам, оксазепам, хлордиазепоксид). Они повышают риск пороков развития плода (расщепление верхнего неба, верхней губы, нарушение нервного развития), могут вызвать лекарственную депрессию плода, новорожденного. Длительное применение высоких

доз данных препаратов при доношенной беременности может обусловить лекарственную зависимость у плода. Барбитураты противопоказаны (см. выше «Противосудорожные средства»).

Седативным и сплотивным эффектом обладают многие лекарственные растения. Их можно применять, в том числе с целью обезболивания родов. В сборы включают мяты перечной листья, вахты трехлистной листья, валерианы корень, хмеля соплодия, ромашки цветки, тмина семена, фенхеля плоды, пустырника траву. Рекомендуют применение БАД (кава-кава, масло примулы вечерней, экстракт гингко билоба, готу-кола) [Радзинский В.Е., Михайленко Е.Т., Захаров К.А., 2002].

Антидепрессанты. Многие антидепрессанты, в том числе амитриптилин (категория D), кломипрамин (категория C), имипрамин (категория D), нортриптилин® (категория D) относят к тератогенам. Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) противопоказаны во время беременности. Сравнительно безопасен флуоксетин — ингибитор обратного захвата серотонина. Его можно применять в I триместре беременности. Применяют также новые антидепрессанты сертралин (категория B), пароксетин (категория B) (данные об их влиянии на риск врожденных пороков развития плода пока отсутствуют).

Практически любое лекарственное средство оказывает влияние на развитие плода (прямо или опосредованно через материнский организм). Фармакологическое и тератогенное действие большинства лекарств на плод изучено недостаточно. В связи с этим к препаратам необходимо относиться как к потенциально опасным.

В условиях нарастающей полипрагмазии (необоснованное назначение комбинаций лекарственных веществ) необходимо помнить, что даже вне беременности применение 1–5 препаратов обуславливает развитие нежелательных эффектов у 5% пациентов, а при одновременном применении 15 медикаментов осложнения наблюдаются у 54% больных. Беременность усугубляет данную ситуацию.

При назначении лекарственных средств беременным клиницисты должны следовать таким рекомендациям [Larimore W.L., Petrie K.A., 2000].

- Стараться избегать назначения любых лекарств во время I триместра беременности.
- Отдавать предпочтение монотерапии, используя препараты короткого действия.
- По возможности применять местное лечение.
- Использовать минимальные дозы наиболее безопасного препарата.
- Назначать лекарственное средство, если польза от его применения превосходит возможный риск для плода.

Врач, назначая лекарства беременной, берет на себя большую ответственность за жизнь, здоровье матери и ее ребенка (табл. 1 и 2) .

Таблица 1. Лекарственные средства и беременность

Группа препаратов	Безопасны	Сравнительно безопасны	Опасны, но польза может преобладать над риском	Противопоказаны
Анальгетики	Парацетамол	Гидрокодон [ⓐ] Гидроморфон [ⓐ] Диклофенак [ⓑ] Ибупрофен [ⓑ] Кетопрофен [ⓑ] Морфин [ⓐ] Напроксен [ⓑ] Оксикодон [ⓐ] Пироксикам [ⓑ] Сулиндак [ⓑ] Фентанил [ⓐ]	Ацетилсалициловая кислота [ⓑ] Индометацин [ⓑ] Кеторолак [ⓑ] Кодеин [ⓐ] Набуметон [ⓑ] Оксапрозин [ⓐ] Трамадол Этодолак [ⓑ]	
Антидепрессанты		Амфebutамон [ⓐ] Пароксетин Сертралин Флуоксетин	Амитриптилин Венлафаксин Дезипрамин [ⓐ] Доксепин [ⓐ] Имипрамин Нефазодон [ⓐ] Нортриптилин [ⓐ] Тразодон	Ингибиторы MAO
Антикоагулянты/ антиагреганты		Гепарин [ⓐ] Далтепарин натрия [ⓐ] Дипиридамол Тicloпидин Эноксапарин [ⓐ]	Ацетилсалициловая кислота [ⓑ]	Варфарин

Группа препаратов	Безопасны	Сравнительно безопасны	Опасны, но польза может преобладать над риском	Противопоказаны
Антимикробные средства	Амфотерицин В Клотримазол (местно) Миконазол (местно) Нистатин Нитрофурантоин Пенициллины Пенициллины с ингибиторами β-лактамаз Цефалоспорины Эритромицин	Азитромицин Азтреонам Ацикловир Ванкомицин Имипенем/циластатин Кларитромицин Клиндамицин Метронидазол ^(r) Хлорамфеникол ^(a)	Аминогликозиды Изониазид ^(e) Итраконазол Кетоконазол (системное применение) Миконазол (системное применение) Пентамидин [®] Пиразинамид ^(e) Рифампицин ^(e) ТМП/СМК ^(a) Флуконазол Этамбутол ^(e)	Доксициклин Норфлоксацин Офлоксацин Тетрациклин Ципрофлоксацин
Гиполипидемические средства		Колестипол ^{®(ж)} Холестирамин ^{®(ж)}	Гемфиброзил	Ловастатин Правастатин Симвастатин Флувастатин
Гормональные препараты			Глюкокортикоиды ⁽³⁾ (системное применение) Прогестагены ^(m)	Пероральные контрацептивы Эстрогены

Группа препаратов	Безопасны	Сравнительно безопасны	Опасны, но польза может преобладать над риском	Противопоказаны
Диуретики ⁽¹⁾			Амилорид® Буметанид Гидрохлоротиазид Индапамид Метолазон® Спиринолактон Торасемид Триамтерен Хлорталидон Хлортиазид Фуросемид Этакриновая кислота	
Желудочно-кишечные средства	Антацидные средства Атапулгит® Каолин/пектин® Лоперамид Метоклопрамид Подорожника семя	Висмута субсалицилат® Дицикловерин Докузат натрия® Казантранол® Лансопризол Омепразол Сенна® Симетикон Сукральфат Фенолфталеин Цизаприд® Блокаторы H ₂ -рецепторов гистамина		Мизопропростол

Группа препаратов	Безопасны	Сравнительно безопасны	Опасны, но польза может преобладать над риском	Противопоказаны
Препараты для лечения бронхиальной астмы		Беклометазон (ингаляционное применение) Ипратропия бромид Кромолин® Недокромил Орципреналин ^{®(м)} Пирбутерол ^{р(м)} Сальбутамол ^(м) Флунизолид® (ингаляционное применение) Салметерол ^(м) Теофиллин Триамцинолон (ингаляционное применение)		
Противокашлевые средства		Декстрометорфан	Гвайфенезин Псевдоэфедрин Фенилпропаноламин	
Противорвотные средства	Доксиламин ^(а) Меклозин ^{®(д)} Метоклопрамид Пиридоксин	Гранисетрон Дименгидринат ^(а) Ондансетрон Прометазин Прохлорперазин Скополамин Триметобензамид ^р		

Группа препаратов	Безопасны	Сравнительно безопасны	Опасны, но польза может преобладать над риском	Противопоказаны
Противосудорожные средства ⁽ⁿ⁾	Магния сульфат ^(o)		Габапентин Карбамазепин Клоназепам ламотриджин Этосуксимид	Вальпроевая кислота Примидон Фенитоин Фенобарбитал
Сахароснижающие средства	Инсулины	Акарбоза Метформин	Глибенкламид ^(a) Глипизид ⁽ⁿ⁾	
Сердечно-сосудистые средства		Атенолол ⁽ⁿ⁾ Гидралазин Дигоксин Доксазозин Клонидин Лабеталол ^{®(n)} Лидокаин Метилдофа ^p Метопролол ⁽ⁿ⁾ Празозин Прокаинамид Пропранолол ⁽ⁿ⁾ Теразозин Тимолол ⁽ⁿ⁾ Хинидин	Амлодипин Верапамил (до 12-й недели и во время кормления) Дилтиазем Нитраты Нифедипин Фелодипин	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) Лозартан
Седативные и снотворные средства		Буспирон Золпидем	Бензодиазепины ^(a)	Барбитураты
Тиреоидные гормоны и анти тиреоидные средства	Левотироксин тиреоид ^p		Калия йодид Пропилтиоурацил ^(k) Тиамазол	

Группа препаратов	Безопасны	Сравнительно безопасны	Опасны, но польза может преобладать над риском	Противопоказаны
H ₁ -блокаторы ^(а)	Трипролидин® Хлорфенамин	Астемизол® Бромфенирамин ^р Гидроксизин Дифенгидрамин Клемастин Лоратадин Терфенадин® Фексофенадин Цетиризин		
Прочие препараты	Железа (II) сульфат Калия хлорид	Аллопуринол Каризопродол® Оксибутинин Пропофол Суматриптан Флавоксат® Хлорзоксазон® Циклобензаприн	Азатиоприн Галоперидол Пентоксифиллин Циклоспорин	Изотретиноин Литий Тамоксифен Хинин

- (а) Длительное применение во время беременности или прием высоких доз при доношенной беременности вызывает у новорожденного лекарственную зависимость.
- (б) Применение в III триместре может вызвать преждевременное закрытие артериального протока у плода и, как результат, стойкую легочную гипертензию у новорожденного. Также снижают возбудимость и сократимость матки и могут вызвать перенашивание беременности или остановку родовой деятельности.
- (в) Применение в III триместре повышает риск послеродового кровотечения. Длительное применение может привести к остеопении у матери.
- (г) Противопоказан в I триместре.
- (д) Противопоказаны в последние недели беременности.
- (е) Нелеченный туберкулез вызывает у матери и плода гораздо более тяжелые осложнения, чем противотуберкулезные средства.
- (ж) Не всасываются в кишечнике, но при длительном приеме в высоких дозах снижают всасывание жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) и за счет этого могут оказать тератогенное действие.
- (з) При надпочечниковой недостаточности у матери заместительная терапия глюкокортикоидами в дозах, близких к физиологическим, не оказывает вредного влияния на плод и новорожденного. Прием высоких доз часто бывает причиной надпочечниковой недостаточности у новорожденного.
- (и) Назначают в первые месяцы беременности, чтобы предотвратить привычный выкидыш, и при угрожающем аборте, а также для лечения недостаточности желтого тела в ранние сроки беременности.
- (к) Препарат выбора для лечения тиреотоксикоза у беременных.
- (л) Применяют только при сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях. Диуретики не предотвращают преэклампсию и не влияют на ее течение, но уменьшают плацентарный кровоток.
- (м) Вызывают тахикардию у матери, реже у плода. У матери возможно развитие гипергликемии и артериальной гипотонии, а у новорожденного — гипогликемии.
- (н) Дозу снижают, однако она должна быть достаточной для предупреждения эпилептических припадков. Все противосудорожные средства могут оказать тератогенное действие различной степени, но эпилептический статус и его осложнения вследствие отмены или смены препарата гораздо опаснее для матери и плода, чем прием противосудорожных средств. Для своевременного выявления пороков развития у плода и решения вопроса о прерывании беременности как можно раньше проводят УЗИ и исследование околоплодных вод.
- (о) Препарат выбора при эклампсии.
- (п) У новорожденного возможна брадикардия (обычно возникает внутриутробно), артериальная гипотония, гипогликемия и угнетение дыхания. Не назначают β -адреноблокаторы по возможности в I триместре и отменяют их за 2–3 сут до предполагаемого срока родов.

Таблица 2. Наиболее безопасные лекарственные препараты [Larimore W.L., Petrie K.A., 2000]

Группы препаратов	Наиболее безопасные препараты
Анальгетики	Парацетамол, наркотические анальгетики (короткими курсами), НПВП (кроме срока родов)
Антибиотики	Аминопенициллины (аминоксиллин [®] , амиоциллин [®]), азитромицин, цефалоспорины, клиндамицин, эритромицин, метронидазол (кроме I триместра), нитрофуранциин [®] , пенициллины, пиперациллина сульфат [®] (кроме срока родов), триметоприм (кроме I триместра)
Антидепрессанты	Венлафаксин, пазоксетин [®] , флуоксетин [®] , тразодон, бупропион [®]
Антидиарейные средства	Дифенозалат [®] , лоперамид
Противорвотные средства	Антациды, доксиламин, меклизин [®] , прохлорперазин, прометазин, витамин В ₆
Антигипертензивные средства	β-Адреноблокаторы, гидралазин, метилдопа, празозин
Антипаразитарные средства	Кротамитон [®] , перметрин, пиетрин [®]
Глюкокортикоиды	Ингаляционные глюкокортикоиды, глюкокортикоиды эндоназально, преднизон, преднизолон, бетаметазон, дексаметазон
Противотуберкулезные средства	Этамбутол, изониазид, рифампин [®]
Противовирусные средства	Амантадин, ацикловир
Антигистаминные средства	Цетиризин, хлорфенирамин [®] , лоратадин, триптолидин [®]
Противоастматические/антиаллергические средства	Эпинефрин, ингаляционные бронходилататоры, кромолин [®] (в ингаляциях, эндоназально), стероиды (в ингаляциях), стероиды (эндоназально), тербуталин [®] , теофиллин
Препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний	β-Адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, дигоксин, нитроглицерин
Средства, применяемые при запоре	Бисакодил, докузат [®] , метилцеллюлоза
Противодиабетические средства	Инсулин
Препараты для лечения заболеваний ЖКТ	Циметидин [®] , сукральфат, метоклопрамид
Снотворные средства	Дифенгидрамин, золпидем
Тиреоидные гормоны	Левотироксин, лиотиронин

Резюме

Стремление человека к познанию нового, неизведанного, желание поближе познакомиться с укладом жизни и обычаями других народов таит в себе колоссальные возможности. Однако наряду с положительными аспектами появилось множество и отрицательных сторон, в частности употребление табака, алкоголя, наркотических веществ. Вероятно, не стоило бы винить человека за стремление доставить себе удовольствие, расслабиться, а в ряде случаев и вовсе уйти от реалий современной жизни, если бы не все те страшные последствия, несущие явную угрозу генофонду и уже поставившие на грань исчезновения ряд народов и народностей.

Прогресс в познании причин и патологических механизмов развития заболеваний способствовал созданию лекарственных средств. Однако, помимо благотворного их влияния, не следует забывать об ограничениях в их применении, связанных с возрастом, сопутствующей соматической патологией, аллергическими реакциями, способностью к кумуляции и др. Отсутствие защитных механизмов у бластоцисты, зародыша и эмбриона и недостаточных знаний о влиянии того или иного лекарственного препарата на плод диктует необходимость назначать любые препараты исходя из интересов не только матери, но и плода. И в этом отношении основным правилом врача должен быть принцип «Не навреди».

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

- Аборт медикаментозный 686
- Агонисты
 - дофаминовых рецепторов 556
 - гонадотропного релизинг-гормона 528
- Анестетики
 - местные 81
 - общие 96
 - психолептики 91
- Антагонисты гонадотропного релизинг-гормона 541, 544
- Антибиотики 110
 - β -лактамы 120, 137
 - и беременность 763
 - гликопептиды 130
 - линкозамиды 113, 154
 - макролиды 139, 154
 - пенициллины 149
 - стрептограммины 113
 - стрептограммины 154
 - фторхинолоны 144, 168
 - хинолоновые 144, 148
 - цефалоспорины 156
- Антидепрессанты и беременность 767
- Антикоагулянты и беременность 766
- Антисептики 648
- Антиэстрогены 517
- Астма бронхиальная 24

Б

- Болезни
 - нервной системы 440
 - суставов и мышц 426
 - органов дыхания 352

Болезнь

- Аддисона 92
- воздушная 332
- Крона 215
- Менъера 332
- морская 332
- Паркинсона 558

В

- Вакцина
 - гардасил 675
 - для профилактики краснухи 681
 - против герпетической инфекции 683
 - церварикс 678
- Витамины 415

Г

- Гастропротекторы 330
- Гестагены 494
- Гиперчувствительность 60, 62, 24, 29, 73, 87, 46, 97
- Гипоактивность матки 33
- Гипогликемия 58, 299, 308, 314, 354, 461
- Гликозиды сердечные и беременность 765
- Глюкокортикоиды 365, 508
 - и беременность 761
- Гонадотропины 517

Д

- Дезинфектанты 648
- Действие
 - тератогенное 753
 - фетотоксическое 753

— эмбриотоксическое 753

Диатез

— геморрагический 58, 60

Диметилксантины 382

И

Иммуномодуляторы 213

Инсулин быстродействующий 305

Инфаркт миокарда 276

К

Кардиомиопатия

— гипертрофическая 276

— обструктивная 270

Коллапс 58, 78, 81, 83, 90, 92, 101, 560

Кольпит 621

Контрацептивы

— гормональные 563

Л

Лейомиома матки 539

Лекарственные препараты и плод 750

Лохиометра 49

М

Менотропины 519

Миома матки 633

Миорелаксанты 72

Модуляторы эстрогеновых рецепторов 548

П

Препараты

— антацидные 318

— блокаторы H_2 -рецепторов 322

— блокаторы протонного насоса 328

— м-холинолитики 326

— антиаритмики

— IА класса 291

— II класса 304

— IV класса 305

— антиаритмики Ib класса 299

— антиаритмики Ic класса 301

— блокаторы натриевых каналов 291

— гепатопротективные 344

— гормональные в акушерстве и гинекологии 489

— диметилксантины 382

— для лечения артериальной гипертензии

— альфа-блокаторы 287

— бета-блокаторы 275

— блокаторы кальциевых каналов 268

— центрального действия 264

— для лечения железодефицитной анемии 247

— для лечения заболеваний почек и мочевыводящих путей 255

— для лечения критических состояний 56

— для фонофореза 629

— заместительной гормональной терапии 588

— иммуностропные 212

— м-холинолитики 374

— повышающие тонус и сократительную активность миометрия 33

— противовирусные 183

— нуклеозиды 187

— противогрибковые 172

— производные имидазола и триазола 178

— противопаразитарные 200

— производные имидазола 205

- противорвотные 332
- слабительные 335
- стабилизаторы мембран тучных клеток 379
- токолитики 22
- улучшающие трофику тканей 618
- Прерывание беременности 35

Р

Рак

- молочной железы 485
- шейки матки 484
- яичника 485
- Растения, обладающие фитостеро-
генным эффектом 598

С

- Сечение кесарево 49
- Синдром
 - Вольфа–Паркинсона–Уайта 270
 - Дабина–Джонсона 504
 - Жильбера 504
 - Иценко–Кушинга 509
 - Киари–Фроммеля 519
 - Лауна–Ганонга–Левине 270
 - Леннокса–Гасто 444
 - молочно-щелочной 318
 - Морганьи–Адамса–Стокса 87
 - поликистозных яичников 633
 - Рейно 50, 51, 557, 561
 - Ротора 504
 - Стивенса–Джонсона 198, 474
 - Шихана 519
 - Штейна–Левенталя 549
- Слабость родовой деятельности 33
- Спазмолитики 100
- Средства
 - антигипертензивные и беремен-
ность 756

- антигистаминные и беремен-
ность 762
- лекарственные
 - и беременность 767
 - классификация FDA 756
- нестероидные противовоспали-
тельные и беременность 759
- противогрибковые и беремен-
ность 764
- противодиабетические и бере-
менность 762
- противоинфекционные и бере-
менность 763
- противорвотные и беременность 766
- противосудорожные и беремен-
ность 766
- седативные и беременность 766
- снотворные и беременность 766
- Статус эпилептический 444

Т

- Тахикардия мерцательная 270
- Тахикардия суправентрикулярная 270
- Терапия противохеликобактерная 329
- Тератогенность 754
- Токолитики 22
- Токсикоинфекция 58, 348
- Трепетание предсердий 270
- Тромбоз глубоких вен 390
- Тромбоцитопения 62, 27, 235, 293, 299, 323, 391, 406

Ш

- Шок 58, 63, 87, 442, 509
 - анафилактический 52, 73, 77, 228, 537, 630, 654, 698
 - кардиогенный 73, 78, 100

- осмотический 146
- тепловой 365, 432

Э

- Эндометриоз 546, 633
- Эндоцервицит 621
- Эпилепсия 440

- Эрозия шейки матки 621
- Эстрогены 489

Н

- H₁-рецептор гистамина 332
- H₂-рецептор гистамина 322

akusher-lib.ru

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ ПРЕПАРАТОВ

А

- γ-Амнномасляная кислота** 468
Абактал 154
Абергин 559
Авелокс 149
Авонекс 217, 218
Агрегаль 393, 702
Адеметионин 345, 700
Адепресс 457
Адреналин 698
Азитромицин 113, 207, 703
Азитромицин + секнидазол + флуконазол 207
Азоксимера бромид 239, 615
Аквазан 655
Акридилол 280
Актасулид 430
Актилизе 401, 702
Актовегин 618, 619
Алгелдрат + магнезия гидроксид 320
Алендроновая кислота 607, 707
Алмагель 322
Алтеплаза 400, 702
Альбумин 65, 706
— плацентарный 65
— человека 63
— человеческий 20% 65
Альтевир 223
Альфа-токоферола ацетат 420
Амидент 651
Амикацин 115, 117, 118, 703
Амиксин 233, 704
Аминалон 469
Аминоартрин 437
Аминодигидрофталазиндион натрия 226, 613
Аминофенилмасляная кислота 469
Амловас 269
Амлодипин 268, 269, 699
Амоксиклав 123, 701
Амоксициллин 118, 703
Амоксициллин + клавулановая кислота 120, 255, 290, 701, 703
Амоксициллин + сульбактам 703
Амписид 125
Ампициллин 125, 128, 703
Ампициллин + сульбактам 123
Анальгин 631
Анаприлин 285
Андрокур 483
Анжелик 588, 590, 706
Антитромбин III 698
Антрасеннин 342
Аперомид 78
Апо-Галоперидол 335
Апо-Флуоксетин 462
Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин 242, 615
Ардуан 78
Арител 278
Артишока листьев экстракт 346, 700
Артра хондроитин 438
Асвитол 416
Асентра 458
Аскорбиновая кислота 415, 416, 646, 709
Аспирин 404
Асталин 358
Атимос 364
Атосибан 29, 697
Атракуруим-Медарго 76
Атракурия безилат 74
Атровент 378

Атропин 105, 106
Атропина сульфат 106
Ацеклофенак 426
Аценокумарон 702
Ацестин 386
**Ацетарсол + борная кислота + дек-
 строза + сульфаниламид** 673
Ацетилсалициловая кислота 401,
 404, 617, 702
Ацетилцистеин 385, 701
Ацикловир 183, 185, 704
Ацилакт 645
Аэртал 428

Б

Багомет 315
Беклометазон 364
Белара 576
Беллуне 35 578
Бенакорт 369
Бенатекс 692
Бензалкония хлорид 691
**Бензалкония хлорид + повидона со-
 полимер с кротоновой кислотой** 672
Бензалкония хлорид + террилитин
 671
Бензидамин 669
Бенциклан 103, 697
Бепантен 473
Беродуал 376
Беротек 362
Бетадин 641, 655, 709
Бетак 277
Бетаксолол 275, 699
Беталок 282
Беталок Зок 282
Бетаметазон 510, 512, 701
Бетоптик 287
Бисакодил 336, 337, 700
Бисопролол 277, 699
Бифидобактерии бифидум 645
**Бифидобактерии +
 лактобактерии** 710

Бифидумбактерин 646, 709
Бифоназол 473, 475
Бонвива 611, 707
Бондронат 611
Борная кислота 667, 668
Борная кислота, глицерин 668
*Борная кислота, глицерин, спирт
 этиловый* 669
Борная мазь 669
*Борной кислоты раствор
 спиртовой* 669
Бриллиантовый зеленый 666, 667
Бромкриптин 556, 705, 709
Бромэргон 559
Буденофальк 369
Будесонид 367
Будесонид + формотерол 701
Бусерелин 528, 532, 635, 702
Бусерелин-депо 532
Бускопан 109, 697

В

Вагинорм 709
Вагинорм-С 647
Вакцина герпетическая 685
*Вакцина против краснухи
 — живая аттенуированная* 683
*— культуральная живая аттенуиро-
 ванная* 683
Валаникловир 704
Валганцикловир 187
Валтрекс 187
Вальцит 189
Ванкомицин 128, 703
Ванкомицин-Тева 130
Ванкорус 130
Варфарекс 390
Варфарин 389
Варфарин Никомед 390
Векурония бромид 78
Венофер 253, 699
Венофундин 61
Вентер 331, 700

Верапамил 269, 699
Вераплекс 502, 702
Веро-ванкомицин 130
Веро-кларитромицин 141
Веро-нипекуроний 78
Веро-пироксикам 431
Веро-тамоксифен 555
Вильпрафен 137
Вильпрафен солютаб 137
Вирасепт 196
Витагерनावак 685
Витамин Е 414, 418, 438
Вобэнзим 234, 704
Водорода пероксид 663
Волювен 61

Г

Габриглобин (иммуноглобулин человека нормальный) 229
Галазон 663
Галидор 697
Галоперидол 334, 335, 700
Ганцикловир 189, 704
Гастрозол 329
Гастроцепин 327
Гексенал 96
Гексикон 639, 651, 709
Гексобарбитал 94
Гексопреналин 23, 697
Гемапаксан 398
Гемитон 266
Гентамицин 130, 133, 703
Гепарин 407
Гепарин натрия 404, 617, 702
Гептор 346
Гептрал 346
Гербион женьшень 600
Геримакс женьшень 600
Гестоден + этинилэстрадиол 562, 708
Гестринон 702
Гиалуронидаза 433, 631
Гидрокортизон 431, 433, 629

Гидроксиэтилкрахмал 59, 698, 706
Гинекотекс 692
Гинестрил 635
Гинипрал 25, 355, 697
Гино-Певарил 477
Гинофлор 644
Гиосцина бутилбромид 107, 697
ГиперРОУ С/Д 244
Гипорамин 622
Глаксенна 342
Глиформин 316
Глюкозамин 435, 437
Глюкозаминил мурамилдипептид 241, 615
Глюкофаж 316
Гозерелин 532, 635, 702
Гонадотропин менопаузный 521
Гонал-Ф 523

Д

Далацин 144
Далацин Ц фосфат 144
Далтепарин натрия 390, 617, 702
Даназол 546, 636, 702
Данол 548, 702
Дезогестрел 506, 585
Дезогестрел + этинилэстрадиол 565, 708
Декапептил 537
Декапептил депо 537
Декарис 241, 704
Деквалиния хлорид 641
Дексаметазон 513, 701, 707
Декспантенол 471, 619
Декспантенол + хлоргексидин 619
Декстран 61, 698
Декстроза 58
Депантол 621
Депо-Медрол 372, 517
Деситин 481
Джес 572, 706, 708
Джозамицин 135, 703
Диазепам 698

Диане-35 578, 706, 708
Дивигель 492
Дивина 594, 706, 707, 708
Дигидрогестерон 498, 634, 697, 702, 706
Дидрогестерон 708
Диеногест + этинилэстрадиол 568, 636, 708
Дизопирамид 297
Диклофенак 428, 616
Динопрост 38, 698
Динопростон 35, 698
Дипиридамол 407, 617, 702
Диприван 97
Диферелин 537, 538
Дифлюкан 182
Диэтилстилбэстрол 753
Доксиламин 450
Доксициклин 133, 135, 703
Донормил 451
Допегит 268, 699
Дорназа альфа 387, 701
Достинекс 562
Дроспиренон + эстрадиол 585, 588, 706
Дроспиренон + этинилэстрадиол 570, 636, 708
Дротаверин 100, 101, 697
Дульколак 337
Дюфалак 338, 710
Дюфастон 500, 697, 702, 705, 706

Ж

Жанин 570, 708
Железа [III] гидроксид 699
Железа [III] гидроксид полиизо-
мальтозат 250, 699
Железа [III] гидроксид полимальто-
зат 253, 699
Железа [III] гидроксид сахарозный
комплекс 247
Железа сульфат + аскорбиновая
кислота 251, 699

З

Залаин 180
Зелмак 343
Зидовудин 192
Золадекс 535, 702
Золедроновая кислота 707

И

Ибандроновая кислота 609, 707
Ибупрофен 428, 616, 688
Имипенем + циластатин 137, 703
Иммуноглобулин G анти-резус
Rh0 (D) 245
Иммуноглобулин человека антирезус
Rho[D] 243
Иммуноглобулин человека нормаль-
ный 214, 227, 612, 613
Имунофан 243, 705
Инвираза 198
Индивина 594
Индометацин 25, 27, 616, 697, 705
Инсулин растворимый 305
Интал 381
Интерлейкин-2 215, 704
Интерферон альфа-2 214, 218, 704
Интерферон альфа-2a 219, 704
Интерферон альфа-2b 221, 704
Интерферон бета-1a 214, 216, 704
Интрон А 223
Инфукол ГЭКГ 61
Иправент 378
Ипратропия бромид 376, 701
Ипратропия бромид + фенотерол
 374, 701
Итраконазол 172, 703
Ихтаммол 629
Ихтиол 629

Й

Йод 659, 662
Йодовидон 655
Йодофлекс 655

К

Каберголин 560, 705, 709
Калия бромид 453, 455
Калия перманганат 658, 659
Кальцитонин 707
Кальция глюконат 601, 604
Кальция карбонат 707
Канефрон Н 255, 260, 701
Карведилол 278, 699
Кардилопин 269
Катапол 673
Катаферм 672
Кетамин 97, 99, 100
Кетоконазол 174, 703
Кетопрофен 428, 616
Кислота фолиевая 755
Клабакс 141
Кларитромицин 139, 703
Клафоран 163
Клацид 141
Клексан 398, 701
Клемастин 698
Климадион 599
Климара 492
Климен 596, 706, 708
Климонорм 592, 706, 708
Клиндамицин 141, 144, 703
Клиндафер 144
Клиндацин 144
Клион 203
Кломифен 548, 550
Клоназепам 444, 446, 698
Клонидин 264, 699
Клопидогрел 392, 617, 702
Клопогон кистевидный 599
Клотримазол 176, 178, 704
Клофелин 266, 699
Контратекс 692
Корвадил 269
Кортеф 433
Крайнон 498
Красный клевер «Мерцана» 600

Кромоглин 381
Кромоглициевая кислота 379, 701
Курантил 702
Куриозин 480
Кутивейт 374

Л

Лайфферон 223
Лактобактерии ацидофильные 644
Лактобактерии ацидофильные + эстриол 642
Лактобактерин 645, 710
Лактулоза 337, 700, 710
Лактулоза Поли 338
Ламивудин 194
Левамизол 240, 704
Левоноргестрел 503, 634, 702
Левоноргестрел + эстрадиол 590, 706, 708
Левифлоксацин 144, 146, 703
Ледибон 597
Лейпрорелин 538, 636, 702
Лемод 372
Ливарол 176
Ливисал 597
Лигнин гидролизный 347, 700
Лигносорб 348
Лидокаин 84, 88
Ликопид 242, 705
Линдинет 20, 565
Линдинет 30, 565
Линдрон 609
Линэстренол 583
Логест 565, 705, 708
Луверис 519
Лутропин альфа 517
Люкрин депо 548, 702

М

Маалокс 322
Магния сульфат 28, 29, 697, 698

Макрогол 339, 700
Максипим 159
Мальтофер 254, 699
Мамифол 418
Марвелон 568, 705, 708
Мареван 390
Меглюмина акридоацетат 214, 223, 612, 613, 704
Медроксипрогестерон 500, 634, 702, 706
Медроксипрогестерон-ЛЭНС 503
Медроксипрогестерон + эстрадиол 592, 706, 707, 708
Медрол 372
Мезодизэтилэтилендибензол-сульфонат 597
Меклофеноксат 462
Мексилетин 299
Меломид гидрохлорид 334
Менопур 521
Менотропины 519
Меронем 147
Меропенабол 148
Меропенем 146, 703
Меропенем Спенсер 148
Мерсилон 568
Метализе 702
Метамизол натрия 629
Метилдопа 266, 699
Метилпреднизолон 370, 514, 698, 701
Метилпреднизолон Софарма 372
Метилэргометрин 48, 697
Метипред 372
Метоклопрамид 332, 334, 700
Метопролол 280, 699
Метоспанин 316
Метотрексат 483, 486
Метронидазол 200, 704, 709
Метронидазол + миконазол 209, 709
Метфогамма 316
Метфогамма 500 316
Метфогамма 1000 316
Метформин 313, 316, 636

Метформин-Рихтер 316
Мизопростол 331, 688, 690, 698, 700
Микосист 182
Микрогинон 581
Минизистон 20 фем 581
Мирена 702
Миролют 698, 700
Мифепристон 52, 611, 634, 687, 690
Моксифлоксацин 148, 703
Монурал 260, 701

Н

Надропарин кальция 409, 617, 618, 702
Налкром 381
Наропин 91
Натрия бромид 452, 453
Натрия гидрокарбонат 319, 320, 699
Натрия гипохлорит 655, 658
Натрия сульфат 343, 700
Натрия фторид 707
Натрия хлорид 56
Небиволол 282, 699
Небилет 283
Недокромил 381, 701
Нелфинавир 195
Неместран 702
Неовир 225, 226
Неодикумарин 400, 702
Нео-Пенотран 210, 709
Нео-Пенотран форте 210
Неотеопэк 384
Низатидин 324, 699
Никавир 199
Нимесулид 428, 430
Нимодипин 272, 699
Нимотоп 273
Нитразепам 448, 450
Нитроглицерин 288, 290, 699
Нитрофурантоин 256, 701

Нифедипин 31, 33, 697, 699

НоваРинг 583

Новинет 568

Новокаин 84

Новокаионамид 297

НовоСэвен 68, 698

НовоФормин 316

Нозепам 448

Ноноксинол 693, 694

Ноотропил 467, 704

Норваск 269

Норкурон 80, 81

Нормазе 339

Нормодипин 269

Норпролак 560

Но-шпа 102, 697

О

Облепиха крушиновидная 621

Облепихи плод 622

Овиртель 525, 544

Оксазепам 446

Оксазепам-Ферейн 448

Оксациллин 149, 151, 703

Окис Турбухалер 364

Окситоцин 44, 687, 698

Оксодигидроакридинилацетат натрия 214, 224, 612, 704

Октасепт 655

Омез 329

Омепразол 328, 700

Оргаметрил 585

Орнидазол 203, 704

Орунгал 174

Осарцид 674

Остеален 609

Остеогенон 707

Офлоксацин 151, 153, 703

П

Пантоцид 663

Папаверин 102, 103

Папаверина гидрохлорид 697

Паркон 666

Пароксетин 455

Партобулин СДФ 245

Партусистен 362, 697

Патентекс Овал Н 694

Пентоксифиллин 617

Перекись водорода 665

Перфторан 698

Пефлоксацин 153, 703

Пипекурония бромид 76

Пирацетам 466, 468

Пирензепин 326, 700

Пиридитол 465

Пиридоксин 420, 422

Пиритинол 464

Пирогенал 236, 704

Пироксикам 430, 431

Плевилкс 149

Плендил 275

Повидон-йод 639, 652, 709

Полиоксидоний 240

Полифан 349

Полифепан 349

Порталак 339

Постинор 506

Празозин 287, 699

Преднизолон 508

Препидил 698

Пробенецид 167

Провера 503

Прогестерон 494, 497, 697

Прогинова 492, 494

Продеп 462

Прожестожель 705

Прокаин 81

Прокаионамид 295

Пропанорм 304

Пропафенон 301, 304

Пропофол 96

Пропранолол 283, 699

Проурокиназа 702

Пурегон 527

Р

Ранитидин 322, 324, 699
Раствор Рингера 698
Реальдирон 223
Реаферон-ЕС 223
Рибиф 218
Регулакс 342
Регулон 568, 705, 708
Резоклон 245
Резорба 707
Реополиглукин 63
РеоХЕС 200 61
Ретинол 477, 479
Рефортан ГЭК 10% 61
Рибонуклеат натрия 229, 613
Рибофлавин 422, 423
Ригевидон 581
Ригевидон 21+7 581
Ридостин 230, 237, 238
Ритмонорм 304
Ровамицин 156
Рокурония бромид 80
Ронколейкин 216
Ропивакаин 88
Роферон-А 221
Роцефин 166

С

Сагенит 598
Саквинавир 196
Салметерол + флутиказон 358, 701
Сальбутамол 355, 358, 701
Сальбутамол + ипратропия бромид 701
Сафоцид 209
Седуксен 443
Секнидазол 207
Сенаде 342
Сенадексин 342
Сеналекс 342
Сенна 342

Сеннозиды А и В 340, 700

Серетид 359
Серетид Мультидиск 359
Сертаконазол 178, 704
Сертралин 457
Синкумар 702
Сиофор 500 316
Сиофор 850 316
Сиофор 1000 316
Солу-Медрол 372
Сорбифер 699
Сорбифер Дурулес 253
Сотагексал 287
Соталол 285, 699
Сперматекс 692
Спирамицин 154, 255, 703
Спирива 379
Спиринолактон 705, 706
Стерилин 694
Стрептокиназа 411, 413, 702
Стронгос 609
Сукральфат 330, 700
Суксаметния бромид 72
Суксаметния йодид 72
Суксаметония хлорид 72
Сультерацеф 162
Супракс 160
Супрастин 698

Т

Таваник 146
Тавегил 698, 705
Тазепам 448
Тайлед Минт 382
Талидомид 750
Тамоксифен 550, 555, 703
Тантум 671
Тантум верде 670, 671
Теванат 609
Тегасерод 342, 700
Темаза 702
Тенектеплаза 702

Теопэк 384, 385
Теофиллин 382, 701
Тержинан 211, 709
Тернидазол + неомицина сульфат + нистатин + преднизолон 210
Тиамин 423, 425
Тиберал 205
Тиболон 596
Тиенам 139
Тиклопидин 702
Тиклид 702
Тилорон 232, 613
Тиниба 207
Тинидазол-Акри 207
Тинидазол 205, 207, 704, 709
Тиопентал 93
Тиопентал-КМП 94
Тиопентал натрий 93
Тиопентал натрия 91, 698
Тиотропия бромид 378, 701
Тирофибан 393
Тисасен 342
Тракриум 76
Транексамовая кислота 68, 698
Транексам 70, 698
Транзитег 340
Тризистон 581
Триквилар 581
Три-Мерси 568
Три-регол 581
Три-регол 21+7 581
Трокен 393
Тромбо-АСС 702

У

Урокиназа 413
Урокиназа Медак 414
Урофосфабол 260
Урсодезоксихолевая кислота 349, 700
Урсосан 350
Урсофальк 350
Утрожестан 497, 697

Ф

Фарматекс 693
Феварин 460
Фелодип 275
Фелодипин 273, 699
Феминал 600
Фемоден 565, 706, 708
Фемостон 706, 708
Фенибут 471
Фенилин 396, 702
Фениндион 395, 702
Фенобарбитал 698
Фенотерол 359, 697, 701
Фенюльс 699
Фенюльс Комплекс 254
Ферри 254
Феррум Лек 251, 699
Фибриноген 698
Фильтрум-СТИ 349
Фитолизин 701
Фликсотид 374
Флорин форте 710
Флувоксамин 459
Флуконазол 180, 207, 704
Флуоксетин 460
Флуомизин 642
Флутиказон 372, 701
Фолацин 418
Фолиевая кислота 416, 418
Фоллитропин альфа 521
Фоллитропин бета 525
Фондапаринукс натрия 702
Форлак 340
Форметин 316
Формин Плива 316
Формотерол 362, 701
Формотерол Изихейлер 364
Фортранс 340
Фортум 164
Фосамакс 609
Фосфазид 198
Фосфомицин 258, 701
Фрагмин 392, 702

Фраксипарин 411, 702
Фраксипарин Форте 411
Фурадонин 258, 701
Фуросемид 706

X

Хилак форте 710
Хинаголид 559, 705, 709
Хинидин 291, 295
Хинипэк 295
Хлое 578
Хлоргексидин 637, 647, 651, 709
Хлоргексидин биглюконат 651
Хлоропирамин 698
Хондрoitина сульфат 437
Хоригонадотропин альфа 523
Хофитол 347
ХуМоГ 521

Ц

Целестодерм-В 512
Церукал 334
Цетрореликс 541, 636
Цетротид 525, 544
Цефазолин 156, 157, 703
Цефепим 157, 159, 703
Цефиксим 159
Цефоперазон + сульбактам 160, 703
Цефотаксим 162, 255, 703
Цефтазидим 163, 703
Цефтриаксон 165, 166, 255, 703
Цефуроксим 166, 168, 256, 703
Циндол 481
Цинка гиалуронат 479, 621
Цинка окись 481
Цинка оксид 480
Цинковая мазь 481
Цинковая паста 481
Ципробай 169
Ципротерон 481, 706

Ципротерон-Тева 483
Ципротерон + эстрадиол 594, 706, 708
Ципрофлоксацин 168, 703

Э

Эдицин 130
Экодакс 477
Эконазол 475
Экслютон 585
Энзапрост-Ф 698
Энтегнин 349
Эноксапарин натрия 397, 617, 702
Энцефабол 466
Эпинефрин 698
Эптаког альфа [активированный] 65
Эптифибатид 702
Эргокальциферол 604, 607
Эргометрин 50, 697
Эритромицин 169
Эскапел 506
Эскотропил 468
Эстрадиол 489, 492, 597
Эстрадиол + дидрогестерон 706, 708
Эстриол 492
Эстровэл 599
Эстрофем 492
Этил бискумацетат 399, 702
Этинилэстрадиол + гестоден 705
Этинилэстрадиол + дезогестрел 705
Этинилэстрадиол + дроспиренон 706
Этинилэстрадиол + левоноргестрел 578
Этинилэстрадиол + хлормадион 573
Этинилэстрадиол + ципротерон 576, 636, 706
Этинилэстрадиол + этоноргестрел 581

Я**Ярина** 571, 573, 706, 708**М***Multiload Cu-375* 696**Н***NOVA T* 696

akusher-lib.ru

ПРИГЛАШЕНИЕ К СОТРУДНИЧЕСТВУ

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» приглашает к сотрудничеству авторов и редакторов медицинской литературы.

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПЕЦИАЛИЗИРУЕТСЯ НА ВЫПУСКЕ учебников, учебных пособий, атласов, руководств для врачей, лучших переводных изданий.

По вопросам издания рукописей обращайтесь в отдел по работе с авторами.
Тел: (495) 921-39-07.

Научно-практическое издание

ФОРМУЛЯР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Под редакцией
В.Е. Радзинского

Подписано в печать 3.09.2010. Формат 60×90 1/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Объем 50 п.л. Тираж 1500 экз. Заказ № 3549

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
119021, Москва, ул. Россолимо, д. 4;
тел.: (495) 921-39-07, факс: (499) 246-39-47;
e-mail: info@geotar.ru, http://www.geotar.ru.

Отпечатано в ОАО «Можайский полиграфический комбинат».
143200, г. Можайск, ул. Мира, 93.

ISBN 978-5-9704-1874-1



9 785970 418741 >