



# ФОРМУЛЯР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

2-е издание,  
переработанное и дополненное

Под редакцией  
проф. В.Е. Радзинского



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА



**Радзинский Виктор Евсеевич** — заслуженный деятель науки РФ, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов



# **ФОРМУЛЯР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ**

**2-е издание,  
переработанное и дополненное**

**Под редакцией  
проф. В.Е. Радзинского**



**Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2013**

УДК 615.03:618

ББК 57.1+53.52

Ф79

**Ф79   Формуляр лекарственных средств в акушерстве и гинекологии** / Под ред. проф. В. Е. Радзинского. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 688 с.

ISBN 978-5-9704-2440-7

Первое издание «Формуляра лекарственных средств» (2011) оказалось востребованным профессиональным сообществом акушеров-гинекологов как жестко регламентированное руководство по фармакотерапии гинекологических заболеваний и нарушений, а главное — по лечению осложнений беременности и родов. Осознание врачами возрастающей ответственности за ненадлежащее использование лекарств, полипрагмазию, назначение ненужных или непоказанных препаратов беременным обусловило потребность в новом, актуализированном издании с указанием имеющихся в стране и мире данных о доказанности/недоказанности пользы или вреда средств фармакотерапии.

Как и первое издание, **Формуляр** создан по материалам основного документа страны, регламентирующего все фармакотерапевтические мероприятия, — Государственного реестра лекарственных средств РФ. Цель издания — обеспечить безопасность использования лекарств для пациентов, предотвратить наиболее распространенные ошибки в фармакотерапии, в первую очередь при беременности. Дополнительные материалы, расширяющие представления об особенностях лекарственных средств, представлены на компакт-диске.

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

**Формуляр** является одним из первых изданий, созданных в соответствии с разработанной Министерством здравоохранения РФ совместно с профессиональным научным сообществом Стратегией развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 г.

УДК 615.03:618

ББК 57.1+53.52

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

© Коллектив авторов, 2013

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2013

ISBN 978-5-9704-2440-7

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», оформление, 2013

# ОГЛАВЛЕНИЕ

От авторов .....	6
Участники издания .....	8
Как пользоваться книгой .....	10
Методология создания и программа обеспечения качества .....	13
Список сокращений и условных обозначений .....	18
<b>ГЛАВА 1.</b> 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 .....	35
<b>ГЛАВА 2.</b> Лекарственные средства для инфузий при критических состояниях в акушерстве и гинекологии .....	61
<b>ГЛАВА 3.</b> Лекарственные средства для обезболивания родов и кесарева сечения .....	74
3.1. Миорелаксанты .....	75
3.2. Анестетики .....	84
3.3. Спазмолитики. Лекарственные средства, оказывающие антихолинергическое действие .....	99
<b>ГЛАВА 4.</b> Противомикробные лекарственные средства .....	109
4.1. Антибиотики .....	110
4.2. Противогрибковые препараты .....	162
4.3. Противовирусные препараты, в том числе для профилактики и лечения ВИЧ-инфекции .....	177
4.4. Противопаразитарные лекарственные средства .....	191
4.5. Комбинированные противомикробные лекарственные средства .....	197
<b>ГЛАВА 5.</b> Иммуотропные лекарственные средства. Лекарственные средства для профилактики резус-конфликта .....	201
<b>ГЛАВА 6.</b> Лекарственные средства, используемые для лечения экстрагенитальных заболеваний при беременности .....	237
6.1. Лекарственные средства, используемые для профилактики и лечения железодефицитной анемии .....	238
6.2. Лекарственные средства, используемые для лечения заболеваний почек и мочевыводящих путей .....	248

6.3. Лекарственные средства, используемые для лечения артериальной гипертензии .....	255
6.4. Заболевания печени и органов желудочно-кишечного тракта .....	272
6.5. Болезни органов дыхания.....	291
6.6. Средства для лечения тромбофилий .....	314
6.7. Витамины, минеральные вещества.....	335
6.8. Болезни суставов и скелетных мышц, в том числе симфизиопатии.....	345
6.9. Болезни нервной системы. Эпилепсия.....	351
6.10. Средства для лечения болезней кожи .....	361
6.11. Лекарственные средства, используемые при лечении сахарного диабета.....	372

<b>ГЛАВА 7. Гормональные средства, применяемые в акушерстве и гинекологии, их аналоги и антагонисты .....</b>	<b>374</b>
7.1. Эстрогены, гестагены, глюкокортикоиды .....	374
7.2. Гонадотропины (лутропин альфа, менотропины, фоллитропин альфа, хоригонадотропин альфа, фоллитропин бета).....	405
7.3. Агонисты гонадотропного релизинг-гормона (бусерелин, гозерелин, трипторелин, лейпрорелин) .....	414
7.4. Антагонисты гонадотропного релизинг-гормона (цетрореликс, ганиреликс) .....	423
7.5. Антигонадотропины.....	425
7.6. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (кломифен, тамоксифен, ралоксифен) .....	427
7.7. Агонисты дофаминовых рецепторов (бромокриптин, хинаголид, каберголин).....	432
7.8. Гормональные контрацептивы (гестоден + этинилэстрадиол (ЭЭ), дезогестрел + ЭЭ, диеногест + ЭЭ, дроспиренон + ЭЭ, дроспиренон + ЭЭ + кальция левомефолинат, хлормадинон + ЭЭ, ципротерон + ЭЭ, левоноргестрел + ЭЭ, этногестрел + ЭЭ, норелгестромин + ЭЭ; диеногест + эстрадиола валерат, номегэстрол + эстрадиол) .....	437
7.9. Средства, для заместительной гормональной терапии .....	463
7.10. Лекарственные растения, обладающие фитоэстрогенным эффектом.....	477
7.11. Лекарственные средства для профилактики и лечения остеопороза.....	480
7.12. Антигестагены.....	488

<b>ГЛАВА 8. Лекарственные средства для лечения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза .....</b>	<b>492</b>
8.1. Нестероидные противовоспалительные средства.....	492
8.2. Иммунокорригирующие лекарственные средства.....	499

8.3. Средства, улучшающие кровоток в малом тазу. Антикоагулянты, дезагреганты .....	500
8.4. Средства, улучшающие трофику тканей .....	501
8.5. Гипосенсибилизирующие средства .....	508
8.6. Средства для фонофореза в комплексном лечении .....	511
<b>ГЛАВА 9. Средства адъювантной терапии гинекологических заболеваний .....</b>	<b>513</b>
9.1. Миома матки .....	514
9.2. Эндометриоз .....	514
9.3. Синдром поликистозных яичников .....	514
<b>ГЛАВА 10. Обеззараживающие и нормализующие биоценоз влагалища лекарственные средства .....</b>	<b>518</b>
10.1. Обеззараживающие лекарственные средства .....	518
10.2. Нормализующие биоценоз влагалища средства .....	524
10.3. Дезинфектанты для обработки помещений и средства ухода в акушерстве и гинекологии .....	532
<b>ГЛАВА 11. Вакцины против инфекций .....</b>	<b>552</b>
11.1. Вакцины против вируса папилломы человека .....	552
11.2. Вакцина для профилактики краснухи .....	558
11.3. Вакцина для профилактики герпетических инфекций .....	561
<b>ГЛАВА 12. Лекарственные средства для медикаментозного прерывания беременности и предохранения от нежелаемого ее наступления .....</b>	<b>564</b>
12.1. Средства для медикаментозного прерывания беременности .....	564
12.2. Негормональные контрацептивы .....	568
<b>Приложение 1. Влияние лекарственных препаратов на плод .....</b>	<b>574</b>
<b>Приложение 2. Лекарственные средства и беременность .....</b>	<b>598</b>
<b>Приложение 3. Лекарственные средства и кормление грудью .....</b>	<b>617</b>
<b>Приложение 4. Подготовка шейки матки к программированным родам .....</b>	<b>633</b>
<b>Приложение 5. Преждевременные роды. Клинический протокол .....</b>	<b>646</b>
<b>Предметный указатель .....</b>	<b>673</b>

## 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. Несмотря на провозглашенный ВОЗ в конце XX века постулат «демедикизации 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. Тимофеева<sup>1</sup>.

Цитируя нашего современника В.Ф. Чавнецова, можно назвать наиболее типичные причины 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 проблема номер один. Увы, в мире нет

<sup>1</sup> Тимофеев И.В. Патология лечения: Руководство для врачей. — СПб.: Северо-запад, 1999.



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 *non nocere* 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 все при том же условии — безвредности. Определение безвредности не так просто, как могло бы быть: в мире известно многое, если почти не все, о вредном влиянии целых фармацевтических групп и их представителей на эмбрио-фетальную 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) проинформировать врача, что ему диктует основной медицинский 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 активным. Без этого невозможно быть грамотным врачом, зато есть риск остаться эскулапом с навязанными извне знаниями или стать дистрибьютором 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.

Учитывая отсутствие защитных механизмов у бластоцисты, зародыша и эмбриона, а кроме того и недостаточных знаний, касающихся влияния того или иного лекарственного препарата на плод, следует назначать их исходя из интересов не только матери, но и плода. И в этом аспекте основным правилом, которым руководствуется врач, должен быть все тот же принцип «Не навреди!».

Авторский коллектив надеется, что настоящий формуляр 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, 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** — акад. РАМН, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет», руководитель отделения оперативной гинекологии, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова», главный специалист по акушерству и гинекологии Минздрава РФ, заслуженный деятель науки РФ

**Апресян Сергей Владиславович** — д-р мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов

**Артымук Наталья Владимировна** — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2 Кемеровской государственной медицинской академии, руководитель акушерско-гинекологической клиники г. Кемерово

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

**Роговская Светлана Ивановна** — д-р мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава РФ, вице-президент Российской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазии, член правления Российского общества акушеров-гинекологов

**Токтар Лилия Равильевна** — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии 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: Апресян С.В., Костин И.Н., Хамошина М.Б., Григорьева Е.Е., Савельева И.С., Ковалёв А.И., Гагаев Ч.Г., Карпушкина А.В., Ашрафян Л.А., Токтар Л.Р., Артымук Н.В., Захарова Н.И.).

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

## КАК ПОЛЬЗОВАТЬСЯ КНИГОЙ

Все главы формуляра построены по единому принципу. В начале главы дана сводная таблица с перечнем препаратов, упоминаемых в главе, и разрешением 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		
<b><math>\beta_2</math>-Адреномиметики</b>				
Гексопреналин	Во II, III триместрах	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Сальбутамол	Нет	Нет	C	Нет данных
Фенотерол	Да	Нет	B	Нет данных

Курсивом даны рекомендации Британского Королевского общества акушеров-гинекологов и материалы 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*. Например:

*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 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 (пример — варфарин, талидомид).

Дополнительную информацию можно получить в Кокрейновских протоколах: [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org).

К формуляру дано 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, применяемых 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, применяемых 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.

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 указывались необходимость подтверждать эффек-



тивность (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. 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 постоянную 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 существует множество источников информации о ЛС: журналы, книги, компакт-диски, Интернет-сайты. В этом 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 (табл. 1).

**Таблица 1.** Источники информации при разработке формуляра лекарственных средств

Источник информации	Краткое описание	Адрес в Интернете	Доступ
<b>ОСНОВНЫЕ</b>			
<b>Формуляры лекарственных средств</b>			
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)	<a href="http://mednet3.who.int/EMLib/">http://mednet3.who.int/EMLib/</a> (оригинальная версия) <a href="http://www.formular.ru">http://www.formular.ru</a> — адаптированная версия	Свободный. В свободном доступе — только примеры глав
Справочник «Лекарственные средства» под ред. Р.У. Хабриева, А.Г. Чучалина, Л.Е. Зиганшиной	Независимая и критически оцениваемая информация об эффектах лекарственных средств	<a href="http://www.klinrek.ru">www.klinrek.ru</a>	<a href="http://www.klinrek.ru">www.klinrek.ru</a> — демонстрационная версия, распространяется в виде печатного издания

Источник информации	Краткое описание	Адрес в Интернете	Доступ
<b>ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ</b>			
<b>Первичные</b>			
<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
<b>Вторичные</b>			
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 мета-анализов 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
<b>Третичные</b>			
Справочники ЛС (Lexi-Comp и др.)	Авторитетный источник постоянно обновляемой информации о лекарственных средствах	www.lexi.com	По подписке

Окончание табл. 1

Источник информации	Краткое описание	Адрес в Интернете	Доступ
Британская фармакопея (Martindale: the complete drug reference)	Полное руководство по применению лекарственных препаратов в Великобритании	<a href="http://www.micromedex.com/products/martindale/">http://www.micromedex.com/products/martindale/</a>	По подписке
Американская фармакопея, том 1 (USP DI, Vol. 1)	Основной источник фармакологической информации для американских фармацевтов и врачей	<a href="http://www.micromedex.com/products/uspdi/">www.micromedex.com/products/uspdi/</a>	По подписке

### Обратная связь

Замечания и пожелания по подготовке книги «Формуляр лекарственных средств в акушерстве и гинекологии. 2-е издание» можно направлять по адресу: 115035, г. Москва, ул. Садовническая, дом 9, стр. 4. Электронный адрес: [info@geotar.ru](mailto: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  
АДФ — аденозиндифосфат  
АЛТ — аланинаминотрансфераза  
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент  
АСТ — аспартатаминотрансфераза  
АМФ — аденозинмонофосфат  
АКТГ — адренокортикотропный гормон  
АТХ — анатомо-терапевтическо-химическая классификация  
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время  
БАД — биологически активные добавки  
БВ — бактериальный вагиноз  
БЦЖ — бацилла Кальметта-Герена  
ВЗОМТ — воспалительные заболевания органов малого таза  
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека  
ВПЧ — вирус папилломы человека  
ВТЭ — венозная тромбоэмболия  
ВЧД — внутричерепное давление  
ГК — глюкокортикоиды  
ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия  
ГОКМП — гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия  
ГнРГ — гонадотропный рилизинг-гормон  
ГЭБ — гематозэнцефалический барьер  
ДИ — доверительный интервал  
ДГП-I — дегидропептидаза  
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота  
ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови  
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  
ИЛ — интерлейкин  
ИНФ — интерферон  
КЕД — кошачья единица действия  
КК — клиренс креатинина  
КОК — комбинированные оральные контрацептивы  
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  
ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1 с  
ОЦК — объем циркулирующей крови  
ПВ — протромбиновое время  
ПВС — противовоспалительные средства  
ПДФ — продукты деградации фибриногена/фибрина  
ПРК — послеродовое кровотечение  
ПГ — простагландины  
РДС — респираторный дистресс-синдром  
РЛС — Регистр лекарственных средств  
РМЖ — рак молочной железы  
РНК — рибонуклеиновая кислота  
СГСЯ — синдром гиперстимуляции яичников  
СД — сахарный диабет  
СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина  
СКВ — системная красная волчанка  
СПКЯ — синдром поликистозных яичников  
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита  
СССУ — синдром слабости синусового узла  
ТТС — трансдермальная терапевтическая система  
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии  
УЗИ — ультразвуковое исследование  
ФЖЕЛ — фиксированная жизненная емкость легких  
ФВД — функция внешнего дыхания  
ФДЭ — фосфодиэстеразы  
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

- ФНО — фактор некроза опухоли  
ХГЧ — хорионический гонадотропин человека  
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких  
ХПН — хроническая почечная недостаточность  
ХСН — хроническая сердечная недостаточность  
цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат  
ЦМВ — цитомегаловирус  
ЦОГ — циклооксигеназа  
ЦНС — центральная нервная система  
ЧСС — частота сердечных сокращений  
ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика  
ЭКГ — электрокардиография  
ЭхоКГ — эхокардиография  
FDA — (Food and Drug Administration) Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (США)  
NYHA — (New York Heart Association) Нью-Йоркская ассоциация врачей-кардиологов  
RCOG — (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) Королевский колледж акушеров-гинекологов  
WPW — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта  
WHO (World Health Organization) — Всемирная организация здравоохранения

## Лекарственные средства, влияющие на тонус миометрия

Причинами изменений сократительной активности матки могут быть нарушения различных звеньев ее регуляции. Механизм регуляции родовой деятельности многокомпонентный и зависит от состояния матери и плода. При нарушении каких-либо звеньев механизма регуляции сократительная активность матки изменяется разнонаправленно — в сторону как гипо-, так и гиперактивности.

### 1.1. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МИОМЕТРИЯ

Наименование препарата	РЛС		Критерии безопасности (FDA)	
	Разрешен		Беременность	Лактация
	при беременности	при лактации		
<b>β<sub>2</sub>-Адреномиметики</b>				
Гексопреналин	Во II, III триместрах	Нет	Нет данных	Нет данных
Фенотерол	Во II, III триместрах	Нет	Нет данных	Нет данных
<b>НПВС</b>				
Индометацин	В I, II триместрах	Нет	С	С
<b>Препараты магния</b>				
Магния сульфат	Да	Да	А	В
<b>Блокаторы кальциевых каналов</b>				
Нифедипин	Во II, III триместрах	Нет	С	С

К препаратам, подавляющим сократительную активность матки, относят токолитики.

Среди них можно выделить следующие основные группы:

- $\beta_2$ -адреномиметики;
- ингибиторы биосинтеза простагландинов;
- магния сульфат;
- блокаторы кальциевых каналов;
- антагонисты и блокаторы рецепторов окситоцина.

### Токолитики

Лицензированные	Нелицензированные
$\beta_2$ -Адреномиметики	НПВС
Атозибан — антагонист окситоциновых рецепторов	Блокаторы кальциевых каналов
	Препараты магния

Широкое распространение и успешное использование во всем мире  $\beta_2$ -адреномиметиков свидетельствует об их ведущей роли в профилактике и лечении угрозы недонашивания плода. Согласно современным представлениям механизм утерорелаксирующего действия  $\beta_2$ -адреномиметиков заключается в вызываемой ими активации фермента клеточной мембраны аденилатциклазы, что ведет к снижению концентрации свободно циркулирующих ионов кальция в цитозоле, сопровождаемому 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 сердечнососудистых действий обязательно назначают блокаторы кальциевых каналов (финоптин, изоптин, верапамил).

В последние годы в России самым распространенным и часто используемым препаратом из группы  $\beta_2$ -адреномиметиков выступает гексопреналин, селективный  $\beta_2$ -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 ПГГ<sub>2</sub> $\alpha$ ). Токолитическое действие ингибиторов синтеза простагландинов доказано экспериментально 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 механизме действия ионов  $Mg^{2+}$ , замедляющих освобождение  $Ca^{2+}$  из внутриклеточного депо и тем самым снижающих тонус и сократительную активность миометрия на гладкие мышцы. Важные аспекты использования магния сульфата в акушерской практике — это про-



тивосудорожное действие препарата, что позволяет применять его для лечения преэклампсии и эклампсии, а также низкая вероятность передозировки, которая к тому же легко устраняется введением кальция глюконата.

Одним из перспективных препаратов для лечения преждевременных родов выступает также атозибан — 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 этого осложнения беременности. Очевидно, блокирование рецепторов окситоцина конкурентным антагонистом окситоцина и вазопрессина атозибаном может быть терапевтической альтернативой при лечении преждевременных родов.

Согласно данным Центрального международного регистра клинических испытаний (Кохрейновское 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 угрождение соответствующего уровня и проведения 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 во всем мире на сегодняшний день признаны нифедипин (блокатор кальциевых каналов) и атозибан (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  $\beta_2$ -адренорецепторов.

Терапевтический класс АТХ

- Средства для снижения тонуса и сократительной активности миометрия.

Механизм действия

Селективный  $\beta_2$ -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**

- При остром токолизе 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 желательного 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, миокардит, кардиомиопатия, артериальная гипертензия, печеночная и/или почечная недостаточность.
- Преждевременная отслойка плаценты, инфекционные поражения эндометрия, беременность (I триместр).

Побочные эффекты — см. приложение ☉

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; Nycomed, Австрия.

## Для парентерального введения

- Гинипрал, концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения 5 мкг/мл — 2 мл №25; 25 мкг — 5 мл №5; Nycomed, Австрия;
- Гинипрал, раствор для внутривенного введения 5 мкг/мл — 2 мл №10; 5 мкг/мл — 2 мл №25; Nycomed, Австрия.

## Фенотерол (*Fenoterol*)

Фармакологический/химический класс

- Селективные агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов.

Терапевтический класс АТХ

- Средства для снижения тонуса и сократительной активности миометрия.

## Механизм действия

Фенотерол оказывает расслабляющее действие на гладкие мышцы, обусловленное взаимодействием с  $\beta_2$ -рецепторами миометрия, плотность которых возрастает во время беременности. После приема препарата внутрь релаксирующее действие на миометрий обычно наступает через 30 мин.

## Фармакологические эффекты

- **Токолитический.**
- Бронходилатирующий.

## Показания к применению

- **Токолиз.**
- Бронхиальная астма (лечение и профилактика).

## Дозирование

### Токолиз

- При токолизе внутривенное капельное введение в начальной дозе 50 мкг/мин, максимально до 300 мкг/мин. Для внутривенного капельного введения концентрат для инфузий разводят в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы.

- Внутрь по 5 мг каждые 3–6 ч, максимальная суточная доза 40 мг.

Противопоказания — см. приложение ☹

- Преждевременная отслойка плаценты, беременность (I триместр).

Побочные эффекты — см. приложение ☹

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**

- Партусистен, таблетки 5 мг №10, 50; Boehringer-Ingelheim.

**Парентеральное введение**

- Партусистен, раствор для внутривенного введения 5 мг/мл — 10 мл №5; Boehringer-Ingelheim.

**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 тромбоксана.

Фармакологические эффекты

- Токолитик (рекомендован с 16-й по 32-ю неделю беременности).
- Подавление синтеза простагландинов.
- Противовоспалительный.
- Анальгезирующий.
- 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 неизмененном 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.
- 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.
- Схемы острого токолиза: начиная с 50–100 мг ректально или *per os*, затем по 25 мг каждые 6 ч (не более 48 ч). Частота побочных эффектов значительно меньше при использовании не более 48 ч при сроке беременности менее 32 нед (Loe S.M., Sanchez-Ramos L., Kaunitz A.M. *Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with metaanalysis. Obstet Gynecol* 2005; 106; 173–179).
- С токолитической целью может быть также использована следующая схема: 100 мг — первое введение, последующие — по 50 мг с интервалом 8 ч. Для лечения острых состояний или купирования обострения хронического процесса, как правило, после завершения иммуноактивного лечения (продигиозан, гоновакцина) назначают по 50–100 мг однократно на ночь. Максимальная суточная доза составляет 200 мг. Курс — 5–6 дней.
- Внутри 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.

### Противопоказания

- Бронхиальная астма.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенный колит.
- Кровотечение (внутричерепное, желудочно-кишечное).
- 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.
- Болезни вестибулярного аппарата, снижение слуха.
- Проктит, геморрой (для ректального применения).

Побочные эффекты — см. приложение ☉

### Беременность и лактация

Поскольку известно неблагоприятное влияние НПВС на сердечно-сосудистую систему плода (преждевременное закрытие артериального протока), следует избегать применения при беременности (после 30 нед).

Эффекты индометацина и других ЛС этого класса на плод человека в III триместре беременности включают: внутриутробное закрытие артериального протока, недостаточность трехстворчатого клапана и легочную гипертензию; незакрытие артериального протока в постнатальном периоде, резистентное к медикаментозной коррекции; дегенеративные изменения в миокарде, тромбоцитарные нарушения, приводящие к кровотечению; внутричерепное кровотечение; почечную дисфункцию или недостаточность, поражение/порок развития почек, который может привести к почечной недостаточности; олигогидрамнион, желудочно-кишечное кровотечение или прободение, повышение риска развития некротизирующего энтероколита.

Проникает в грудное молоко, следует прекратить грудное вскармливание на время лечения или избегать применения индометацина в период грудного вскармливания.

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Торговое наименование, формы выпуска и производители

### Для приема внутрь

- Индометацин, свечи ректальные 50, 100 мг №10; Berlin-Chemie; таблетки 25 мг №20; 25 мг №30; Оболенское фармацевтическое предприятие, ЗАО, РФ; далее — см. приложение ☉.

## Магния сульфат (*Magnesium sulfate*)

### Фармакологические эффекты

- Противосудорожный.
- Тонизирующий.
- Гипотензивный.
- Желчегонный.
- Слабительный.
- Антиаритмический.
- Спазмолитический.

### Фармакокинетика

При любом пути введения проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер. Связь с внутриклеточными

белками и макроэргическими фосфатами — 30%.  $TC_{max}$  — 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 к применению

- 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

- Сульфат магния рекомендован женщинам с тяжелой преэклампсией для профилактики эклампсии в предпочтение другим антиконвульсантам (высокий уровень доказательности) (*WHO recommendations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia. Guidelines. 2011*).

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, то 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 нейропротекторного действия при угрожающих преждевременных родах в сроке менее 30 нед: болюсноо 4–6 г  $MgSO_4$ , затем инфузия 2–4 г/ч в течение 12 ч (*Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P., Marret S., Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotec-*

*tion of the fetus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009. Issue 1. Art. No.: CD004661. DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub3).*

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).
- Дегидратация, гипермагниемия.

Побочные эффекты — см. приложение ☹

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☹

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Для внутривенного введения

- Магния сульфата раствор для инъекций, раствор для внутривенного введения 250 мг/мл; ампула 5 мл; НПО «Биомед», Россия; далее — см. приложение ☹.

## Трактоцил (Атозибан)

Средство, подавляющее родовую деятельность.  
Токолитик.

### Фармакологический класс

- Миорелаксанты, антагонисты окситоцина.

### Механизм действия

Атозибан — это синтетический пептид, являющийся конкурентным антагонистом человеческого окситоцина на уровне рецепторов. Атозибан, связываясь с рецепторами окситоцина, снижает частоту маточных сокращений и тонус миометрия, приводя к подавлению сократимости матки. Также атозибан связывается с рецепторами вазопрессина, угнетая эффект вазопрессина, но при этом не оказывает влияния на сердечно-сосудистую систему. В случае развития преждевременных родов у женщины ато-



зибан в рекомендованных дозах подавляет сокращения матки и обеспечивает матке функциональный покой. Расслабление матки начинается сразу после введения атозибана, в течение 10 минут сократительная активность миометрия значительно снижается, поддерживая стабильный функциональный покой матки ( $\leq 4$  сокращений в час) в течение 12 часов.

### Фармакокинетика

Фармакокинетические показатели (объем распределения, клиренс и период полувыведения) не зависят от дозы.

- Распределение: после внутривенной инфузии (300 мкг/мин в течение 6–12 часов) максимальная концентрация атозибана Стах в плазме достигается в течение 1 часа после начала инфузии (в среднем  $442 \pm 73$  нг/мл, в интервале от 298 до 533 нг/мл). Связывание с белками плазмы составляет 46–48%. Атозибан проникает через плацентарный барьер.

У здоровых небеременных, получающих атозибан 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 ☺.

### Показания к применению

- *Препарат выбора для токолитической терапии (уровень доказательности А).*
- регулярные сокращения матки продолжительностью не менее 30 секунд и частотой более 4 в течение 30 мин;
- раскрытие шейки матки от 1 до 3 см (0–3 см для нерожавших женщин);
- возраст старше 18 лет;
- нормальная частота сердечных сокращений у плода.
- Срок беременности от 24 до 33 полных недель.

### Дозирование

#### Схема введения

Трактоцил вводится внутривенно сразу же после постановки диагноза «преждевременные роды» в три этапа:

1) вначале в течение 1 минуты вводится 1 флакон по 0,9 мл препарата без разведения (начальная доза 6,75 мг);

2) сразу после этого в течение 3-х часов проводится инфузия препарата (2 флакона концентрата, развести согласно инструкции по приготовлению раствора для инфузии) в дозе 300 мкг/мин (скорость введения 24 мл/час, доза атозибана 18 мг/час);

3) после этого проводится продолжительная инфузия препарата, требующая непрерывного введения 6 флаконов концентрата (в дозе 100 мкг/мин, скорость введения 8 мл/час, доза атозибана 6 мг/час), состоящего из трех этапов: каждые 2 флакона необходимо развести согласно инструкции по приготовлению раствора для инфузии.

Общая продолжительность лечения не должна превышать 48 часов. Максимальная доза Трактоцила на весь курс не должна превышать 330 мг.

Если возникает необходимость в повторном применении Трактоцила, также следует начинать с 1 этапа, за которым будет следовать инфузионное введение препарата (этапы 2 и 3). Повторное применение можно начинать в любое время после первого применения препарата, повторять его можно до 3 циклов.

Инструкция по приготовлению раствора для инфузии (этап 2 и 3): Концентрат разводят в одном из следующих растворов:

- 0,9% раствора натрия хлорида;
- раствор Рингера ацетата;
- 5% раствор глюкозы.

Из флакона, содержащего 100 мл одного из вышеперечисленных растворов для разведения, сливают 10 мл. Затем во флакон вводят 10 мл (2 флакона) Трактоцила для получения концентрации 75 мг/100 мл.

Срок годности приготовленного раствора для инфузий 24 часа. Не применять, если в растворе видны нерастворившиеся частицы или раствор изменил цвет.

- Начальная доза препарата 6,75 мг, вводится 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 терапии 48 ч максимум.

По данным клинических исследований, отмечена значительно лучшая переносимость atosiban по сравнению с селективными  $\beta_2$ -агонистами, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы (*Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour // British Journal of Obstetrics and Gynaecology. — February 2001. — Vol. 108. — P. 133–142*).

Повторное применение — см. приложение ④

### Противопоказания

- Срок беременности менее 24 или более 33 полных недель.
- Преждевременный разрыв оболочек при беременности сроком более 30 недель.
- Задержка роста плода.
- Аномальная частота сердечных сокращений у плода.
- Маточное кровотечение, требующее немедленных родов.
- Эклампсия и тяжелая преэклампсия, требующая немедленных родов.
- Антенатальная смерть плода.
- Подозрение на внутриматочную инфекцию.



**Трактоцил®**  
атозибан

**FERRING**  
PHARMACEUTICALS

**Гастропротектор  
околитик**  
защита  
пасажующий обе жизни



**Показания к применению**  
Гастропротектор Трактоцил® (атозибан) предназначен для профилактики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и гастроэзофагеальной язвы (ГЭЯ) у взрослых пациентов. Трактоцил® (атозибан) также применяется для профилактики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и гастроэзофагеальной язвы (ГЭЯ) у детей в возрасте от 12 лет.

**Способ применения**  
Трактоцил® (атозибан) принимают 2-3 раза в сутки. Для профилактики ГЭРБ и ГЭЯ у взрослых пациентов рекомендуется принимать Трактоцил® (атозибан) в дозе 30 мг 2-3 раза в сутки. Для лечения ГЭРБ и ГЭЯ у взрослых пациентов рекомендуется принимать Трактоцил® (атозибан) в дозе 30 мг 3-4 раза в сутки. Для профилактики ГЭРБ и ГЭЯ у детей в возрасте от 12 лет рекомендуется принимать Трактоцил® (атозибан) в дозе 15 мг 2-3 раза в сутки. Для лечения ГЭРБ и ГЭЯ у детей в возрасте от 12 лет рекомендуется принимать Трактоцил® (атозибан) в дозе 15 мг 3-4 раза в сутки.

**Противопоказания и меры предосторожности**  
Трактоцил® (атозибан) противопоказан при повышенной чувствительности к атозибану или другим компонентам препарата. Не рекомендуется применять Трактоцил® (атозибан) одновременно с препаратами, содержащими железо, кальций, магний, цинк, алюминий, литий, теофиллин, дигоксин, варфарин, циклоспорин, такролимус, эритромицин, кларитромицин, эритромицин, клотримазол, флуконазол, грейпфрутовый сок. При применении Трактоцила® (атозибана) необходимо соблюдать осторожность при приеме алкоголя и жирной пищи.

ОО «Ферринг Фармасетикалз»  
125054, г. Москва, Космодамианская наб., 52 стр. 4  
т: (495) 287-0343; факс: (495) 287-0342

**Побочные эффекты**  
Наиболее частыми побочными эффектами являются головная боль, тошнота, диарея, запор, метеоризм, диспепсия, рвота, головокружение, боль в животе, отрыжка, изжога, сухость во рту, нарушение вкуса, изменение голоса, кашель, бронхит, фарингит, ларингит, острый ринит, конъюнктивит, зуд, крапивница, сыпь, зуд, эритема, ангионевротический отек, анафилактический шок. При применении Трактоцила® (атозибана) необходимо соблюдать осторожность при приеме алкоголя и жирной пищи.

**Лекарственное взаимодействие**  
Трактоцил® (атозибан) взаимодействует с препаратами, содержащими железо, кальций, магний, цинк, алюминий, литий, теофиллин, дигоксин, варфарин, циклоспорин, такролимус, эритромицин, кларитромицин, эритромицин, клотримазол, флуконазол, грейпфрутовый сок. При применении Трактоцила® (атозибана) необходимо соблюдать осторожность при приеме алкоголя и жирной пищи.

**Срок годности**  
3 года.  
Не применять после истечения срока годности.

**Производитель**  
Ферринг ГибХ  
Витланд 11, 24108 Киль, Германия или Ферринг Фармасетикалз С.А.  
Шенли де ла Вергюнасиса № 1942 Сан-Себастьян

**Литература**  
Инструкция по применению препарата Трактоцил  
Факс: 8(495) 287-0342  
Телефон: 8(495) 287-0343

Торговое название препарата:

Трактоцил

Регистрационный номер: № ЛП-001692 от 03.05.2012 г.

Международное непатентованное название:

атозибан

Лекарственная форма:

концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав на 1 флакон:

0,9 мл: активное вещество: атозибан (в виде ацетата) 6,75 мг;  
вспомогательные вещества: маннитол 45 мг, хлористоводородная кислота  
рН 4,5, вода для инъекций до 0,9 мл  
5 мл: активное вещество: атозибан (в виде ацетата) 37,5 мг;  
вспомогательные вещества: маннитол 250 мг, хлористоводородная кислота  
рН 4,5, вода для инъекций до 5 мл.

Описание:

прозрачный бесцветный раствор.

Фармакологическая группа:

родовой деятельности подавляющее средство - блокатор окситоциновых рецепторов.

Код АТХ:

G02C01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Активным компонентом препарата Трактоцил является атозибан, синтетический пептид, являющийся конкурентным антагонистом естественного окситоцина на уровне рецепторов. Атозибан, связываясь с рецепторами окситоцина, снижает частоту маточных сокращений и тонус миометрия, приводя к подавлению сократимости матки. Также атозибан связывается с рецепторами вазопрессина, угнетая эффект вазопрессина, но при этом не оказывает влияния на сердечно-сосудистую систему.

В случае развития преждевременных родов у женщины атозибан в рекомендованных дозах подавляет сокращения матки и обеспечивает матку функциональный покой. Расположение маточных сосудов не влияет на введение атозибана, в течение 10 минут сократительная активность матки снижается и сохраняется в течение 12 часов.

Фармакокинетика

Средние фармакокинетические показатели (объем распределения, клиренс и период полувыведения) не зависят от дозы.

Распределение: после внутривенной инфузии (300 мкг/мл в течение 6 – 12 часов) максимальная концентрация атозибана в плазме достигается в течение 1 часа после начала инфузии (в среднем  $442 \pm 73$  нг/мл, в интервале от 98 до 593 нг/мл). Связывание с белками плазмы составляет 46 – 48%. Атозибан проникает через плацентарный барьер. После введения Трактоцила со скоростью 300 мкг/мин соотношение концентрации атозибана в организме матери и концентрации атозибана в организме матери равно 0,12. Среднее значение объема распределения  $18,3 \pm 6,8$  литров.

Метаболизм: в плазме крови и моче идентифицировано 2 метаболита. Соотношение концентрации основного метаболита М1 и концентрации атозибана в плазме крови составило 1,4 и 2,8 на втором часу инфузии и после прекращения соответственно. Метаболит М1 обладает фармакологической активностью наравне с атозибаном и проникает в грудное молоко.

Ингибирование атозибаном изотропом цитохрома Р450 маловероятно.

Выведение: после прекращения инфузии концентрация препарата в плазме быстро снижается со значениями начального (t<sub>0</sub>) и конечного (t<sub>1/2</sub>) периода полувыведения  $0,21 \pm 0,01$  и  $1,7 \pm 0,3$  часа, соответственно. Среднее значение клиренса препарата  $41,8 \pm 8,2$  литров/час.

Атозибан определяется в моче в очень малых количествах, его концентрация в моче в 50 раз ниже концентрации М1. Количество атозибана, выведенного в калом, не определяется.

Показания для применения

Трактоцил применяется при угрозе преждевременных родов у беременных в следующих случаях:

- регулярные сокращения матки продолжительностью не менее 30 секунд и частотой более 4 в течение 30 минут;
- раскрытие шейки матки от 1 до 3 см (0-3 см для нерожавших женщин);
- возраст старше 18 лет;
- срок беременности от 24 до 33 полных недель;
- нормальная частота сердечных сокращений у плода.

Противопоказания

- Срок беременности менее 24 или более 33 полных недель;
- преждевременный разрыв оболочек при беременности сроком более 30 недель.

- Внутриутробная задержка развития плода;
- Аномальная частота сердечных сокращений у плода;
- Аномальное кровоотечение, требующее немедленных родов;
- Тяжелая преэклампсия, требующая немедленных родов;
- Тяжелая угроза смерти плода;
- Подозрение на внутриматочную инфекцию;
- Наличие в анамнезе:

- Любая ситуация влечения и плода, при которых сохранение беременности представляло опасность;
- Грудное вскармливание;
- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

Способ применения и дозы

Трактоцил вводится внутривенно сразу же после постановки диагноза преждевременные роды в три этапа:

- 1) в начале в течение 1 минуты вводится 1 флакон по 0,9 мл препарата без разведения (начальная доза 6,75 мг);
- 2) сразу после этого в течение 3-х часов проводится инфузия препарата в дозе 300 мкг/мин (скорость введения 24 мл/час, доза атозибана 18 мкг/час);
- 3) после этого проводится продолжительная (до 45 часов) инфузия Трактоцила в дозе 100 мкг/мин (скорость введения 8 мл/час, доза атозибана 6 мкг/час).

Общая продолжительность лечения не должна превышать 48 часов. Максимальная доза Трактоцила на весь курс не должна превышать 330 мг. Если возникает необходимость в повторном применении Трактоцила, также следует начинать с 1 этапа, за которым будет следовать инфузионное введение препарата (этапы 2 и 3). Повторное применение можно начинать в любое время после первого применения препарата, повторять его можно до 3 циклов. Если после 3х циклов терапии Трактоцилом сократительная активность матки персистирует, следует рассмотреть вопрос о применении

другого препарата.

Инструкция по приготовлению раствора для инфузии (этап 2 и 3):

- Концентрат разводят в одном из следующих растворов:
  - 0,9 % раствора натрия хлорида,
  - Раствор Рингера ацетата,
  - 5 % раствор глюкозы.

Из флакона, содержащего 100 мл одного из вышеперечисленных растворов разведения, сливают 10 мл. Затем во флакон вводят 10 мл (2 флакона) Трактоцила для получения концентрации 75 мг/100 мл.

Срок годности приготовленного раствора для инфузий 24 часа. Не применять, если в растворе видны нерасквашившиеся частицы или раствор изменил цвет.

С осторожностью

В случае подозрения на преждевременный разрыв оболочек применения Трактоцила для пролонгирования родов следует сопоставить с потенциальным риском развития хориоамнионита.

С осторожностью применять Трактоцил при многоплодной беременности, также при сроке беременности 24 - 27 недель (из-за отсутствия достаточного клинического опыта).

Передозировка

Известно несколько случаев передозировки. Специфические симптомы при этом отсутствуют. Специфический антитокс не известен.

Лечение заключается в симптоматической и поддерживающей терапии.

Побочные действия

Очень часто (>1/10)	Нарушения со стороны ЖКТ:
Часто (>1/100, <1/10)	Нарушения обмена веществ: гипергликемия Нарушения со стороны ЦНС: головная боль, головокружение Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, гипотензия, приливы
Редко (>1/1000, <1/100)	Нарушения со стороны ЦНС: бессонница Со стороны кожи: зуд, кожная сыпь Общие реакции: гипертермия в месте введения
Очень редко (>1/10000, <1/1000)	Маточное кровоотечение / угроза матки Аллергические реакции на атозибан.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и на способность к выполнению других потенциально опасных задач, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций не изучалось.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Трактоцил не влияет на фармакокинетику пропранолола, метаболитизирующийся участием цитохрома Р450.

При совместном применении Трактоцила и бетаметазона не было отмечено клинически значимых взаимодействий. Лабеталол не влияет на фармакокинетику Трактоцила.

Взаимодействие Трактоцила с антибиотиками маловероятно. Совместное применение Трактоцила с алколоидами спорыньи целесообразно в связи с противоположным фармакологическим действием и показаниями к применению.

Особые указания

В случае персистентных сокращений матки во время введения Трактоцила следует проводить мониторинг сокращений матки, а также следить за частотой сердечных сокращений плода. Также следует рассмотреть возможность использования других препаратов.

Опыт применения атозибана у пациенток с нарушением функции печени и почек отсутствует.

Атозибан не применяется в случаях аномального прикрепления плаценты. В случае внутриутробной ретардации роста, решение о продолжении введения или о повторном введении Трактоцила зависит от оценки зрелости плода.

Как антагонист окситоцина, атозибан теоретически может способствовать релаксации матки и спровоцировать после родов маточное кровоотечение, поэтому следует постоянно проводить оценку степени кровопотери после родов.

Применение при беременности и в период лактации  
Трактоцил следует применять только в случае диагностированных преждевременных родов сроком от 24 до 33 полных недель беременности. Трактоцил противопоказан при грудном вскармливании. Влияние на способность управлять автомобилем и механизмами, требующими повышенного внимания  
Трактоцил не влияет на способность управлять автомобилем и механизмами.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 7,5 мг/мл.

По 0,9 мл препарата в бесцветном флаконе вместимостью 2 мл из стекла типа I, укупоренный бромобутиловой пробкой серого цвета и герметично закрытый крышечкой типа «фил-офф».

По 5 мл препарата в бесцветном флаконе вместимостью 5 мл из стекла типа I, укупоренный бромобутиловой пробкой серого цвета и герметично закрытый крышечкой типа «фил-офф».

По 1 флакону в пластиковой ячейковой упаковке в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре 2-8 °С (в холодильнике). Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Ферринг Инк., Вилморсвилл, штат Вирджиния, Германия или Ферринг Инк., 200 Йоркленд-бульвар, 800 Северный Йорк, М21СС1 Онтарио, Канада

За дополнительной информацией и с претензиями обращаться по адресу:

ООО «Ферринг Фармасьютикалз»  
115054 г. Москва, Космодамианская наб., 52 стр. 4  
Тел: (495) 287 - 0343; факс: (495) 287 - 0342

На правах рекламы. Для специалистов здравоохранения.

Рег. удостоверение № ЛП-001692 от 03.05.2012 г.

- Предлежание плаценты.
- Отслойка плаценты.
- Любые состояния матери и плода, при которых сохранение беременности представляет опасность.
- Грудное вскармливание.
- Повышенная чувствительность к атозибану или к одному из компонентов препарата.

#### Побочные эффекты

- Очень часто ( $>1/10$ )
  - ◇ Нарушения со стороны ЖКТ: тошнота, рвота.
- Часто ( $>1/100, <1/100$ )
  - ◇ Нарушения обмена веществ: гипергликемия.
  - ◇ Нарушения со стороны ЦНС: головная боль, головокружение.
  - ◇ Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, гипотензия, приливы.
- Редко ( $>1/1000, <1/100$ )
  - ◇ Нарушения со стороны ЦНС: бессонница.
  - ◇ Со стороны кожи: зуд, кожная сыпь.
  - ◇ Общие реакции: гипертермия в месте введения.
- Очень редко ( $>1/10000, <1/1000$ )
  - ◇ Маточное кровотечение / атония матки, аллергические реакции на атозибан.

#### Торговое название

- Трактоцил.

#### Состав и форма выпуска

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

### 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  $\alpha_1$ -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%. VD — 0,78×0,22 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 (до 33 нед беременности) — в качестве токолитического средства (препарат выбора для проведения 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 или 20 мг *per os*; далее — если сокращения матки сохраняются — через 30 мин 20 мг повторно, затем по 20 мг каждые 3–8 ч в течение 48 ч по показаниям. Максимальная доза 160 мг/сут. (Lyell D.J., Pullen K.M., Mannan J. et al. Maintenance nifedipine tocolysis compared with placebo: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2008; 112; 1221–1226).
- 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).
- 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.
- Тяжелая артериальная гипертензия во время беременности. **Нифедипин следует принимать внутрь** (рекомендации Британского Королевского общества акушеров-гинекологов; **уровень доказательности А**).

## Противопоказания

- Гиперчувствительность.

- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт.ст.).
- Беременность (I триместр).
- Кормление грудью.

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 — категория C. 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 ☉

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

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

11.2012 — Протокол преждевременных родов, утвержден МЗ РФ: как применять токолитики!

## 1.2. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ ТОНУС И СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МИОМЕТРИЯ

Наименование препарата	РЛС		Критерии безопасности (FDA)	
	Разрешен		Беременность	Лактация
	при беременности	при лактации		
<b>Простагландины</b>				
Динопростон	Да	Да	C	Нет данных
Динопрост	Да	Да	Нет данных	Нет данных
Мизопростол	Нет	Нет	X	Нет данных
<b>ЛС группы окситоцина</b>				
Окситоцин	Да	Да	X	Нет данных
Карбетоцин	Нет	Нет данных	Нет данных	Нет данных

Наименование препарата	РЛС		Критерии безопасности (FDA)	
	Разрешен		Беременность	Лактация
	при беременности	при лактации		
<b>Алкалоиды спорыньи</b>				
Метилэргометрин	Нет	Да	Нет данных	С
Эргометрин	Нет	Да	Нет данных	С
<b>Антигестагены</b>				
Мифепристон	III триместр	Нет	Нет данных	Нет данных

Снижение сократительной активности матки является частым осложнением родового процесса. 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 ЛС, повышающих тонус и сократительную способность миометрия, применяют три группы препаратов.

- Простагландины (ПГ).
- Алкалоиды спорыньи.
- Окситоцин.

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

- маточное кровотечение после родов или аборта;
- прерывание беременности в I или во II триместре;
- первичная (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** представляют собой гидроксированные метаболиты полинасыщенных жирных кислот (арахидоновая кислота) с различным количеством двойных связей в молекуле. S. Bergstrom и соавт., впервые синтезировавшие простагландины (1964), были удостоены Нобелевской премии за фундаментальные исследования в этой области. Различают четыре серии натуральных простагландинов (E, F, A и B). Особый интерес в репродуктивной физиологии представляют соединения серии E и F.

Синтез ПГ осуществляется под действием фермента простагландинсинтазы, либо циклооксигеназы из арахидоновой кислоты на мембранах клеток легочной ткани, сердечной мышцы, сосудистой стенки, матки, плаценты, амниотических оболочек и т.д. ПГ влияют на сократительную активность гладкой мускулатуры.



ры всех органов, но в большей степени матки, желудка, кишечника, бронхов, сосудов.

Синтетические ПГ 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 двух групп — ПГЕ и ПГФ — в практическом акушерстве.

Совместное действие ПГЕ и ПГФ способствует контракции во время схватки продольных мышечных волокон миометрия, вызывает активное расслабление и дистракцию 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 $2\alpha$ , особенно к концу родового акта. Окситоцин вместе с ПГФ $2\alpha$  обеспечивает рождение плода, отделение плаценты и выделение последа, сокращение матки в послеродовом периоде.

Выступая компонентом активной фазы родов, экзогенный окситоцин эффективен при раскрытии маточного зева на 6 см и более. Необходимо помнить, что при введении экзогенного окситоцина выработка эндогенного окситоцина снижается, что может приводить к вторичной слабости родовой деятельности. Усиливая действие ацетилхолина, окситоцин угнетает активность холинэстеразы, чем может способствовать развитию дискоординации родовой деятельности. При фетоплацентарной недостаточности, хронической гипоксии плода, в противоположность простагландинам, окситоцин снижает выработку эндорфинов у плода, подавляет сурфактантную систему легких, вызывает риск аспирации околоплодными водами, снижение циркуляции крови, гипоксию плода («окситоциновые дети»).

## **Динопростон (*Dinoprostone*)**

Фармакологический класс

- Гормоны мочевыделительной и половой систем.

Механизм действия

Динопростон (простагландин  $E_2$ ) стимулирует сокращения миометрия, вызывает размягчение шейки матки, ее сглаживание и дилатацию, усиливая секрецию коллагеназы, которая способствует структурной перестройки коллагеновых волокон шейки матки.

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.  $TC_{max}$  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 к применению

- 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 созревания шейки матки 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 родов.

### Дозирование и пути введения

- При искусственном прерывании беременности в I триместре (как правило, после приема антигестагенов, например мифепристона) — интравагинально (в виде вагинальных суппозитория) 20 мг; введения повторяют каждые 3–5 ч в зависимости от ответа пациентки до завершения аборта. В течение 10 мин после введения пациентка должна сохранять положение лежа на спине. Максимальная кумулятивная доза — 240 мг. При возникновении побочных эффектов введение прекращают.
- При прерывании беременности до 28 нед и гибели плода — интравагинальные суппозитории с динопростеном 20 мг, повторять введение каждые 3–5 ч; суммарная доза — 240 мг.
- 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).

- Однако согласно рекомендациям Британского Королевского общества акушеров-гинекологов для индукции родов эндоцервикальное введение ПГЕ2 проводится не должно (*Induction of labour July 2008. 2nd ed. © 2008 National Collaborating Centre for Women's and Children's Health*).
- 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.

### 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 геля 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), гема-

турию (примесь крови в моче), задержку мочи (снижение частоты мочеиспускания), недержание мочи.

- Со стороны плода — тахикардию, аритмию.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

- Препидил, гель интрацервикальный 0,5 мг; Пфайзер МФГ, Бельгия Н.В.
- Простин Е<sub>2</sub>, гель вагинальный 1, 2 мг; Пфайзер МФГ, Бельгия Н.В.; далее — см. приложение

## Динопрост (*Dinoprost*)

Фармакологический класс

- Гормоны мочевыделительной и половой систем.

Механизм действия

Динопрост — простагландин F<sub>2α</sub> — вызывает сокращение миометрия, дилатацию и размягчение шейки матки. Стимулирующее влияние на миометрий оказывает 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

При интраамниальном введении медленно абсорбируется из амниотической жидкости в системный кровоток, легко проникает через плаценту. Биотрансформация происходит в эндотелии сосудов легких и печени матери. T<sub>1/2</sub> в амниотической жидкости — 3–6 ч. T<sub>1/2</sub> в плазме после внутривенного введения <1 мин. TС<sub>max</sub> после однократного интраамниального введения 40 мг — 6–10 ч (C<sub>max</sub> — 3–7 нг простагландина F<sub>2α</sub>/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 в 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).

## Дозирование 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

- Используют 5 мг (1 мл) динопроста в 400 мл 0,9% хлорида натрия или 5% раствора глюкозы, раствор вводят внутривенно капельно в дозе 2,5 мкг/мин, постепенно увеличивая дозу в зависимости от сократительной активности матки, динамики развития родовой деятельности, но не более 20 мкг/мин.
- Однако согласно рекомендациям Британского Королевского общества акушеров-гинекологов, для индукции родов внутривенное введение ПГФ<sub>2α</sub> проводиться не должно (*Induction of labour July 2008. 2nd ed. © 2008 National Collaborating Centre for Women's and Children's Health*).

Для стимуляции родовой деятельности при вторичной слабости родовой деятельности или слабости потуг. Для лечения послеродовых кровотечений.

- ПГФ<sub>2</sub> 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).
- ПГ F<sub>2α</sub> 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.

Для уменьшения опасности осложнений необходимо строго соблюдать технику интраамниального введения динопроста, учитывать противопоказания к использованию препарата со стороны внутренних органов. Не применять внутривенно!

### Клинически значимые лекарственные взаимодействия

- Окситоцин, метилэргометрин, эргометрин, как и другие формы простагландинов, усиливают утеротоническое действие динопроста 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 динопроста при передозировке препарата.
- Фуросемид тормозит метаболизм динопроста и выведение его метаболитов почками.

### Побочные эффекты

- Гипертонус матки.
- Со стороны дыхательной системы: бронхоспазм, длительный кашель, диспноэ, одышка.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, боли в грудной клетке, гипертензия или гипотензия, желудочковая аритмия, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз флебит тазовых вен.
- Со стороны ЖКТ — боли в животе, запор, диарею, тошнота, рвота.
- Со стороны мочевыделительной системы — дизурические расстройства, гематурия, задержка или недержание мочи.
- Со стороны нервной системы — парестезии, головокружения, тревожность, головная боль, потеря сознания.
- Со стороны органа зрения — двоение в глазах.
- Дерматологические реакции характеризуются воспалением и болями в месте инъекций, покраснением и зудом кожи, высыпаниями, отеком лица.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

- Простин F2 $\alpha$ , раствор для инфузий и интраамниального введения 5 мг/мл; Пфайзер.
- Энзапрост-Ф, раствор для инъекций 5 мг/мл; Хиоин.

## Мизопростол (*Misoprostol*)

Фармакологический класс

- Простагландины.

Механизм действия

Мизопростол — синтетическое производное простагландина E<sub>1</sub>, 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 36–40 мин.

Показания к применению

- Прерывание беременности ранних сроков (до 42 дней аменореи) в сочетании с мифепристоном.  
*Согласно 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 В), в сроке 49–63 дня гестации (уровень доказательности А), в сроке 9–12 нед (уровень доказательности А) и во II триместре — 13–24 нед беременности (уровень доказательности А).*

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.

- Гормональнозависимые 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 язвенной болезни все женщины должны пройти тест на беременность.

«Грудное вскармливание следует прекратить на 7 дней от приема мифепристона в методе медикаментозного аборта (на 5 дней от приема препарата мизопростола)» — инструкция по медицинскому применению (МЗ РФ).

Необходимо проинформировать пациенток о потенциальной опасности мизопростола (тератогенный эффект не доказан).

Дозирование 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 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**).
- Мизопростола 25 мкг может быть начальной дозой для подготовки шейки матки к индуцированным родам не чаще чем каждые 3–4 ч. У женщин с рубцом на матке после кесарева сечения и других операций применение мизопростола запрещено (ACOG; **уровень доказательности А**).
- Применение 400 мкг мизопростола за 3 ч до вакуум-аспирации уменьшает число осложнений (*Meirik O., My Huong N.T., Piaggio G., Bergel E., von Hertzen H.; WHO Research Group on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Complications*



*of first-trimester abortion by vacuum aspiration after cervical preparation with and without misoprostol: a multicentre randomised trial. Lancet. 2012 May 12; 379 (9828): 1817–24. Epub. 2012. Mar 8).*

### Побочные эффекты

При применении на ранних сроках беременности возможна 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 мизопропростол применяют только в сочетании с мифепристоном.

В сочетании с мифепристоном мизопропростол применяют только по назначению и под наблюдением врача и только в специализированных лечебных учреждениях, располагающих возможностями оказания экстренной хирургической гинекологической и гемотрансфузионной помощи или имеющих возможность направить в такие 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 до 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 мифепристора, 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 случае необходимости в том же лечебном учреждении, но не ранее чем через 10–14 дней после приема препарата 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.

### Клинически значимые взаимодействия

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

- НПВС, 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, формы выпуска и производители

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

## Окситоцин (*Oxytocin*)

Окситоцин — гормон задней доли гипофиза.

### Механизм действия

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

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

### Фармакологические эффекты

- Усиление сократительной активности миометрия (начало действия: при интраназальном введении — в течение нескольких минут, при внутримышечном — 3–5 мин, при внутривенном — немедленно; длительность действия: при интраназальном введении — 20 мин, при внутримышечном — 2–3 ч, при внутривенном — сократительная активность матки обычно снижается в течение 1 ч).
- Остановка кровотечения — за счет повышения сократительной способности матки (после родов и абортов).
- Стимуляция лактации.
- Диагностическое средство (при плацентарной недостаточности).

### 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 500 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.

#### Для родовозбуждения

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

Однако, по мнению акушеров-гинекологов Британского Королевского общества, для индукции родов внутривенное введение окситоцина без амниотомии проводиться не должно (*Induction of labour. July 2008. 2nd ed. © 2008 National Collaborating Centre for Women's and Children's Health*).

#### 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 мин 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. — 56 p.: уровень доказательности IB).*

### При лечении послеродового кровотечения

- 5–10 МЕ окситоцина в 500 мл физиологического раствора или 5% раствора глюкозы (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) (*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.

### Противопоказания

- Клинически и анатомически узкий таз.
- Поперечное и косое положение плода.
- 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 взаимодействия

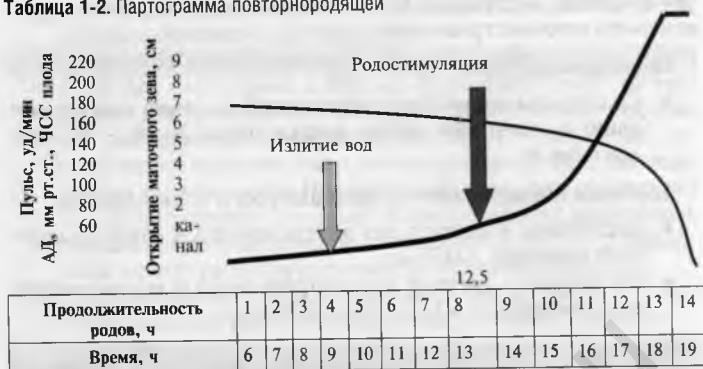
При одновременном введении простагландинов и эргометрина утеротонический эффект окситоцина значительно усиливается.

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



Таблица 1-2. Партограмма повторнородящей



**Клинический пример 2.** Пациентка С. поступила в роддом 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. Роды предстоят вторые. Положение плода продольное, предлежит, головка плода прижата ко входу в малый таз. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, до 140 ударов в минуту. 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. Слабость родовой деятельности.

С 12 ч 30 мин начата родостимуляция окситоцином 5 МЕ со скоростью 3,8 мл/ч, постепенно скорость введения увеличивается до 15,2 мл/ч. Роды завершились через естественные родовые пути спустя 6 ч (см. табл. 1-2).

## Пабал (карбетоцин)

Фармакологический класс

- Утеротоник, агонист окситоцина длительного действия, стимулятор родовой деятельности.

Механизм действия

Карбетоцин — структурный аналог натурального гормона окситоцина, при этом фармакологический профиль данного препарата соответствует профилю длительно действующего агониста окситоцина. Подобно окситоцину, карбетоцин селективно связывается с рецепторами окситоцина гладкомышечных клеток миометрия, стимулирует ритмические сокращения матки, увеличивает частоту сокращений, которые уже начались, и повышает тонус мышц матки. В постнатальный период карбетоцин способен увеличивать частоту и силу спонтанных сокращений матки. После введения карбетоцина начало интенсивной сократитель-

ой деятельности с мощными сокращениями матки достигается на протяжении 2 мин.

Одной дозы карбетоцина 100 мкг достаточно для того, чтобы сохранялись адекватные сокращения матки, предупреждающие избыточную атонию и обильное кровотечение, что можно сравнить с введением окситоцина, действующим в течение нескольких часов.

### Фармакологический эффект

- Утеротонический.

### Фармакокинетика:

- распределение: максимальная концентрация в плазме достигается в течение 15 минут после введения и составляет  $1035 \pm 218$  пг/мл в пределах 60 минут. Карбетоцин проникает в грудное молоко, при этом его максимальная концентрация приблизительно в 56 раз ниже, чем в плазме крови через 120 минут.

### Показания к применению

- Предупреждение атонии матки после извлечения ребенка при помощи кесарева сечения под эпидуральной или спинномозговой анестезией.
- Предупреждение атонии матки у женщин, риском кровотечения после родов через естественные родовые пути.

### Дозирование и пути введения

Карбетоцин вводится один раз внутривенно или внутримышечно только **после рождения ребенка**. Не следует применять препарат повторно. Не следует смешивать карбетоцин с другими препаратами в одном шприце. Не следует применять препарат, если в растворе наблюдаются нерастворимые частицы или раствор изменил цвет. Неиспользованный препарат подлежит уничтожению.

*После кесарева сечения* одна доза карбетоцина (100 мкг/мл) вводится внутривенно как можно быстрее после родов, желательнее до отделения плаценты.

*После рождения через естественные родовые пути* одна доза карбетоцина (100 мкг/мл) вводится внутримышечно в верхнюю часть бедра как можно быстрее после отделения плаценты.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к карбетоцину, окситоцину или к одному из компонентов препарата.
- Период беременности и родов до рождения ребенка.
- Заболевания печени или почек.
- Серьезные нарушения сердечно-сосудистой системы.
- Эпилепсия.
- Пабал не применяется для индуцирования родов.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

- Пабал, раствор для внутривенного введения 100 мкг №5; Ferring Pharm.
- **Состав на одну ампулу:** активное вещество — карбетоцин 100 мкг (окситоциновая активность около 50 МЕ окситоцина/мл).

### Метилэргометрин (*Methylergometrine*)

Фармакологический класс / химический класс

- Утеротоники / алкалоиды спорыньи.

Механизм действия

Прямая стимуляция миометрия, частичный агонист/антагонист  $\alpha$ -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 стимуляции  $\alpha$ -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 ( $\alpha$ -фаза),  $\geq 20$ –30 мин ( $\beta$ -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 — 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, I и II периоды родов до прорезывания головки плода.
- Преэклампсия, эклампсия в связи с возможностью увеличения гипертензии, появления головной боли, судорожных припадков, мозговых инсультов.
- Лактация.
- Сердечно-сосудистые заболевания, в том числе нестабильная стенокардия, 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, тромбоз вен.

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производитель

- Метилэргометрин, таблетки по 0,125 мг.
- Метилэргометрин, раствор для инъекций 0,01% и 0,025%, в ампулах по 1 мл.
- Метилэргобревин\* (метилэргометрина малеат), раствор для внутримышечного и внутривенного введения 0,2 мг в 1 мл (0,02%); Nemofarm.

## Эргометрин (*Ergometrine*)

Фармакологический / химический класс

- Утеротоники/алкалоиды спорыньи.

Механизм действия

Прямая стимуляция миометрия, агонист/антагонист  $\alpha$ -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  $\leq 1$  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  $\alpha$ -адренергических и серотониновых рецепторов и подавления выработки эндотелиального фактора релаксации).
- Эргометрин оказывает слабое влияние на ЦНС в качестве агониста/антагониста серотониновых и дофаминовых 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  $\geq 1$  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, I и II периоды родов.
- Сердечно-сосудистые заболевания, 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* (атриовентрикулярной блокаде), при болях в грудной клетке.

Специфического антидота не существует, необходима немедленная отмена эргометрина.

### Клинически значимые взаимодействия

- Анестетики, особенно галотан, усиливают периферическую вазоконстрикцию, могут снизить утеротонический эффект эргометрина и усилить маточное кровотечение.
- Вазоконстрикторы, в том числе присутствующие в местных анестетиках, — усиление вазоконстрикции; вазопресоры — усиление прессорного эффекта симпатомиметиков с развитием потенциально тяжелой гипертензии, головной боли, разрыва сосудов головного мозга. Описан случай развития гангрены при комбинировании дофамина и эргометрина.

### Побочные эффекты

- Со стороны нервной системы наблюдают головокружение, головную боль.

- Со стороны дыхательной системы — диспноэ.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы — брадикардию, коронарospазм, остановку сердца, желудочковые аритмии, включая фибрилляцию и тахикардию, тяжелую внезапную гипертензию, инфаркт миокарда, периферический вазоспазм.
- Со стороны ЖКТ — тошноту и рвоту, боли в животе, диарею.
- 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, формы выпуска и производитель

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

### **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  $\leq 42$  дней (РФ) и  $\leq 63$  дней (США, ЕС) задержки менструации. Сочетание мифепристона с мизопростолом является наиболее эффективным при прерывании беременности в I триместре. Аборт проводят в амбулаторных условиях с возможностью оказания экстренной помощи.
- Согласно рекомендациям Британского Королевского общества акушеров-гинекологов медикаментозный аборт с применением мифепристона и мизопростола является эф-

фективным и безопасным в сроке до 49 дней гестации (**уровень доказательности В**), в сроке 49–63 дня гестации (**уровень доказательности А**), в сроке 9–12 нед (**уровень доказательности А**) и во II триместре (13–24 нед беременности) — **уровень доказательности А**.

- 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 мифепристон внутрь 600 мг (3 таблетки по 200 мг), а с 2012 г. — 200 мг (1 таблетка — эффект недозозависим) однократно в 1-й день, через 36–48 ч 400 мкг (2 таблетки по 200 мкг) мизопростола. Прием мифепристона осуществляют в присутствии врача. Через 10–14 дней проводят УЗИ-контроль для подтверждения произошедшего аборта. В РФ разрешенным сроком является 42 дня задержки. Однако в ряде стран (США, ЕС) имеются убедительные данные о возможностях медикаментозного прерывания и более поздних сроков беременности. Информация об этом должна быть известна вследствие изменения медицинских подходов к достижению безопасности абортов как для жизни, так и здоровья пациенток.
- Для прерывания беременности в ранние сроки подходящим является применение 200 мг мифепристона в сочетании с мизопростолом (рекомендации Британского Королевского общества акушеров-гинекологов; **уровень доказательности А**).
- Для женщин со сроком беременности до 9 нед (63 дня задержки) рекомендован следующий режим приема: 200 мг 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 г 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 мг 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**).

- 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 мг 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 мизопроустолу.
- Тяжелая экстрагенитальная патология.
- Острая, хроническая почечная и печеночная недостаточность.
- Воспалительные заболевания половых органов.
- Курение женщин 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 взаимодействия**

- Антикоагулянты — возможна значительная кровопотеря.
- Ингибиторы цитохрома P450 (эритромицин, итраконазол, кетолоназол, грейпфрутовый сок) могут угнетать ме-

таболизм 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 медикаментозного аборта:* 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 мизопростолом.
- 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.

### Торговые наименования, формы выпуска и производители

- Мифепристон, таблетки 200 мг; ЗАО «ОХФК», Россия, дистрибьюция ООО «Штада Маркетинг».
- Гинестрил®, таблетки 50 мг; ЗАО «ОХФК», Россия, дистрибьюция ООО «Штада Маркетинг».
- Гинепристон®, таблетки 10 мг; ЗАО «ОХФК», Россия, дистрибьюция 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 мягкой, располагалась в центре малого таза, длина 1,5 см, края мягкие, податливые, цервикальный канал проходим для 1 пальца. Была проведена амниотомия. Без применения меди-

каментозных методов родовозбуждения развилась спонтанная родовая деятельность. Роды завершились естественным путем в течение 9 ч.

## **ДЕПАНТОЛ® супп. ваг. №10** **(хлоргексидин 16 мг + декспантенол 100 мг)**

### **Исследования и опыт применения, подтверждающие эффективность и безопасность препарата ДЕПАНТОЛ®**

В 2006 г. клиническое исследование препарата Депантол®, суппозитории вагинальные, проводилось в трех клинических подразделениях НМХЦ им. Н.И. Пирогова (г. Москва) и на кафедре акушерства и гинекологии №1 Казанского государственного медицинского университета. Было обследовано 60 женщин в возрасте от 19 до 45 лет, проводилось клиническое изучение препарата при лечении неспецифических цервицитов и истинных эрозий шейки матки. Применение препарата Депантол®, суппозитории вагинальные, в течение 7 дней значительно улучшало состояние пациенток. Статистически достоверно купировались болевой синдром (у 87,5%), жжение (у 86,5%), дизурические расстройства (у 75%). Также отмечалась положительная динамика объективных симптомов: к концу лечения отсутствие гнойных выделений у 100% пациенток, снижение интенсивности выделений, к концу курса лечения препаратом Депантол® у 60% пациентов выделения отсутствовали, статистически значимое уменьшение гиперемии. У всех пациенток после лечения отсутствовал отек слизистой. На основании данных микробиологических исследований прослеживалось прогрессивное увеличение количества КОЕ лактобацилл. После курса лечения препаратом Депантол® у большинства пациенток нормализовался влагалищный мазок по критериям «эпителиальные клетки» и «лейкоцитоз», статистически достоверно снизилась общая обсемененность влагалища. По данным кольпоскопии отмечалась четкая тенденция к нормализации слизистой оболочки шейки матки. Статистически значимо уменьшилось число пациенток с цервицитом. Представленные результаты монотерапии неспецифических цервицитов и эрозии шейки матки препаратом Депантол®, суппозитории вагинальные, показали высокую эффективность и безопасность данного лекарственного средства. Отличный и хороший эффекты (суммарно) по мнению врачей, на 2-м визите отмечены у 88,4% пациенток, на 3-м — у 90% и на 4-м — у 93,4%. Полученные результаты позволяют рекомендовать Депантол®, суппозитории вагинальные, для лечения неспецифических цервицитов, эрозий шейки матки, а также сопутствующих им инфекционно-воспалительных заболеваний влагалища.

*Печатается на правах рекламы.*



# Лекарственные средства для инфузий при критических состояниях в акушерстве и гинекологии

Наименование препарата	РЛС		Критерии безопасности (FDA)	
	Разрешен		Беременность	Лактация
	при беременности	при лактации		
<b>ЛС для инфузионного лечения критических состояний</b>				
Натрия хлорид	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Декстроза	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Декстран	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Гидроксиэтилкрахмал	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Альбумин человека	Нет данных	Нет данных	С	Нет данных
Свежезамороженная плазма	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Эритроцитарная масса	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
НовоСэвен	Нет данных	Нет	С	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  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ .

### Фармакологические эффекты

- Дезинтоксикационный.

- Регидратирующий.
- Восполнение дефицита  $\text{Na}^+$ .

### Фармакокинетика

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

### Показания к применению и дозирование

Раствор натрия хлорида 0,9% — 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 др.].
- 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 (олигоанурия).

### Побочные эффекты

- Ацидоз, гипергидратация, гипернатриемия, гипокалиемия.
- Лихорадка, гипертензия, ТЭЛА, эмболия околоплодными водами.

### Передозировка

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

Торговые наименования, формы выпуска и производитель

### Парентеральное введение

- Натрия хлорид, раствор для инфузий 250, 500, 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, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций 0,9% — 1, 2, 5, 10, 20, 250 мл.
- Натрия хлорид, раствор для инфузий 0,9% — 100, 200, 500, 1000 мл; Браун.

## 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

- Водемический (частичное восполнение водного дефицита).
- Метаболическое действие (стимуляция окислительно-восстановительных процессов).
- Дезинтоксикационный (улучшение антитоксической 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, гипотоническая дегидратация, отравление метанолом.

- *С осторожностью!* Декомпенсированная хроническая сердечная и/или почечная (олиго-, анурия) недостаточность, 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 гипертонических растворов с низким рН).
- Дисбаланс жидкости и электролитов (гипокалиемия, гипомagneмия, гипофосфатемия).
- Отеки, водная интоксикация (при длительном назначении или быстрой инфузии изоосмотических растворов).
- Гипергликемия и дегидратация (при длительном или быстром введении гипертонических 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.

### Торговое наименование, форма 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).

### Фармакологический эффект

- Плазмозамещающий.

### Фармакокинетика

Этерифицированные крахмалы состоят из смеси молекул с различным молекулярным весом и с различной степенью этерификации. Молекулы с молекулярным весом менее 50 000 свободно элиминируются в неизменном виде почками. Около 33% дозы высокомолекулярного хетакрахмала (средний молекулярный вес 450 000) и около 70% средномолекулярного пентакрахмала (средний молекулярный вес 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 послеродовой, интраоперационной, сепсиса).
- Профилактика артериальной гипотензии при общей анестезии, при спинальной и эпидуральной анестезии.
- Нарушение микроциркуляции и терапевтическая гемодилюция, в том числе изоволемическая.
- Гемодилюция — введение осуществляют изоволемически (с забором собственной крови) или гиперволемически (без забора собственной крови) по многодневной или многодневной инфузионным схемам.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность (в том числе к крахмалу), внутрисердечная гипертензия, внутрисердечное кровотечение, декомпенсированная ХСН.
- ОПН (олиго-, анурия), кардиогенный отек легких, гипергидратация, гиповолемия.
- Выраженные нарушения свертывающей системы крови (в том числе тяжелый геморрагический диатез, гипокоагуляция).

### Побочные эффекты

- Гиперчувствительность.
- Анафилактические реакции.
- Разведение факторов свертывания и вероятное непосредственное влияние на свертывание.
- Зуд, тяжелый зуд тела (реакция дозозависима и не поддается лечению).

Гидроксиэтилированный крахмал влияет на клинико-химические показатели (глюкозу, белок, СОЭ, жирные кислоты, холестерин, сорбитдегидрогеназу, удельный вес 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 выпуска

- Венофундин, раствор для инфузий 6% — 250, 400, 500, 1000 мл.
- Волювен, раствор для инфузий 6% — 250, 500 мл.
- Гидроксиэтилкрахмал-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.

## Фармакологический эффект

- Плазмозамещающий.

## Фармакокинетика

Медленно метаболизируется до глюкозы. Элиминация почками — до 70% в неизмененном 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 сутки 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 мочеиспусканием может приводить к повышению 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 гемодилуция 10% декстраном 40 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 выпуска

- Реополиглюкин, раствор для инфузий 100 мг/мл — 100, 200, 400 мл.
- Реополиглюкин, раствор для инфузий (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 пациентки, 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.
- Респираторный дистресс-синдром.
- 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 введе-

ние растворов альбумина допустимо при шоках различного генеза для быстрого повышения АД.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Тяжелая анемия.
- Сердечная недостаточность.
- Гиперволемиа.
- 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 несовместим с гидрохлоридом верапамила, этанолсодержащими растворами, растворами аминокислот, жировыми эмульсиями и гидролизатами протеина.

### Беременность

Рекомендации FDA — категория С. 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 выпуска

- Альбумин, раствор для инфузий 50, 100 мг/мл — 10, 20, 50, 100, 200, 400 мл; 200 мг/мл — 10, 20, 50, 100 мл.
- Альбумин, раствор для инфузий 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.

## Показания к применению и дозирование

*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 (WHO guidelines for the management of postpartum hemorrhage and retained placenta. World Health Organization 2009. 56 p.).*

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 A или B

Показано как можно более раннее введение эптакога альфа после начала кровотечения. Рекомендуемая начальная доза, вводимая внутривенно струйно, составляет 90 мкг на килограмм 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 пациента. 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 пациентки. 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 на килограмм массы тела. Препарат вводится каждые 4–6 ч до достижения ге-

мостаза. Дозы и частота введения уточняются в индивидуальном порядке.

### **Тромбостения Гланцмана**

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

#### **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).

#### **Клинически значимые взаимодействия**

Лекарственные взаимодействия для эптакога альфа не описаны.

#### **Беременность**

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

#### **Кормление грудью**

На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

#### **Торговое наименование, форма выпуска и производитель**

- 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.

# Лекарственные средства для обезболивания родов и кесарева сечения

Наименование препарата	РЛС		Критерии безопасности (FDA)	
	Разрешен		Беременность	Лактация
	при беременности	при лактации		
<b>Миорелаксанты</b>				
Суксаметоний (листенон)	Да	Нет	С	Нет
Атракурия безилат	Да	Нет	С	Нет
Пипекурония бромид	Да	Нет	С	Нет
Векурония бромид	Да	Нет	С	Нет
Рокурония бромид	Да	Нет	С	Нет
<b>Анестетики местные</b>				
Прокаин	Да	Нет данных	С	Нет данных
Лидокаин	Да	Нет данных	В	Нет данных
Ропивакаин	Да	Нет данных	В	Нет данных
<b>Анестетики общие</b>				
Тиопентал	Нет	Нет	С	Нет
Гексобарбитал	Да	Нет	Нет данных	Нет
<b>Анестетики, психолептики</b>				
Пропофол	Да	Нет	В	Нет
Кетамин	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет
<b>Спазмолитики</b>				
Дротаверин	Да	Да	Нет данных	Нет данных
Папаверин	Да	Да	С	Нет данных
Бенциклан	Да	Да	Нет данных	Нет данных
<b>М-холинолитики</b>				
Атропин	Да	Да	С	Нет данных
Гиосцина бутилбромид	Да	Да	С	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 1,0–1,5 мин, внутримышечно через 3–4 мин; максимальный эффект внутривенно через 0,5–1,0 мин, внутримышечно до 3 мин; длительность действия внутривенно 5–8 мин, внутримышечно 10–30 мин.

Фармакокинетика

После введения биотрансформация — в крови: быстрый гидролиз псевдохоллинэстеразой 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 псевдохоллинэстеразы); 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, абдоминальные операции).
- Для интубации трахеи по 0,2–0,8 мг/кг; для миорелаксации и отключения спонтанного дыхания по 0,2–1,0 мг/кг; для проведения эндоскопии по 0,2 мг/кг.
- Для длительного расслабления мускулатуры в течение всей операции можно вводить фракционно, через 5–7 мин, по 0,5–1,0 мг/кг. Повторные дозы действуют более продолжительно.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Злокачественная гипертермия (в том числе в анамнезе).
- Миастения.
- Острая печеночная недостаточность.
- Отек легких.
- Бронхиальная астма.
- Гиперкалиемия.
- Беременность.
- *С осторожностью!* Экстренная хирургия у больных с полным желудком.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

### Беременность

Рекомендации FDA — категория C. Исследования на человеке не проводились.

### Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Парентеральное введение

- Листенон, раствор для внутривенного введения 2% — 5 мл №5, Nuscamed, Австрия; далее — см. приложение ☉.

### Атракурия безилат (*Atracurium*)

Фармакологический/химический класс

- Периферические миорелаксанты.

Терапевтический класс

- Миорелаксанты.

### Механизм действия

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

### Фармакологические эффекты

- Миорелаксирующий (периферический): начало действия внутривенно через 2,0–2,5 мин, максимальный эффект через



3–5 мин (1,7–10,0 мин), длительность максимального эффекта 25–30 мин (при сбалансированной анестезии).

- Может вызвать высвобождение гистамина.
- Незначительный ганглиоблокирующий эффект.

#### Фармакокинетика

$T_{1/2}$  распределения — 2,0–3,4 мин; связь с белками плазмы ~80%. Биотрансформация неспецифическими эстеразами плазмы и самопроизвольный 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 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 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.
- Лицам с болезнями сердечно-сосудистой системы, при гиповолемии внутривенно в течение 60 с; пожилым лицам — максимально низкие рекомендованные дозы с уменьшенной скоростью введения (60 с).

#### Противопоказания

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

#### С осторожностью!

- Нарушение функции дыхательной системы (в том числе угнетение дыхания).
- Дегидратация.
- Тяжелые нарушения КОС и электролитного баланса.
- Артериальная гипотензия.

- Гипотермия.
- Кормление грудью.

#### 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 — категория 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 — Корея.
- Тракриум, раствор для внутривенного введения 10 мг/мл — 2,5 мл №5; 10 мг/мл — 5 мл №5; Вэлком Фаундейшен Лтд, Великобритания.
- Тракриум, раствор для внутривенного введения 10 мг/мл — 2,5 мл №5; 10 мг/мл — 5 мл №5; ГлаксоСмитКляин Мэньюфэкчуринг С.п.А., Италия.

#### Пипекурония бромид (*Pipecuronium*)

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 2,5–3,0 мин, максимальный эффект через 3–5 мин, длительность действия — 0,5–2,0 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 неактивных метаболитов.  $T_{1/2}$  — 1,7 ч (0,9–2,7 ч), при ХПН — 4 ч (2,0–8,2 ч), увеличение при ХПН. Cl — 2,0–2,5 мл/мин/кг, при ХПН — 1,33 мл/мин/кг. Элиминация почками — 75% в неизменном 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, при КК 80–100 мл/мин — 85 мкг/кг, при КК 60–80 мл/мин — 70 мкг/кг, при КК 40–60 мл/мин — 55 мкг/кг, при 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).
- Отечный синдром.
- Повышение ОЦК или дегидратация.
- Нарушение КОС и водно-электролитного обмена.

- Гипотермия.
- Угнетение дыхания.
- Почечная/печеночная недостаточность.
- Декомпенсированная ХСН.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA — категория 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; Геден 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*)**

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) эффект: начало действия внутривенно через 1 мин (2,5–3,0 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 минуту (0,8–1,2 мкг/кг/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 электротока).

### Противопоказания

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

### С осторожностью!

- Беременность.
- Кормление грудью.
- Заболевания сердечно-сосудистой системы.
- Ожирение.
- Печеночная недостаточность.
- Нарушение КОС и электролитного баланса.
- Угнетение дыхания.

### Побочные эффекты

См. пипекурония бромид.

### Передозировка

- Острая остановка дыхания, тяжелая гипотензия, длительный паралич, шок.
- Лечение симптоматическое: ИВЛ, 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 — категория С. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проводились.

**Кормление грудью**

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

**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 N-холинорецепторов нервно-мышечного синапса.

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 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% исхо-

дного 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.
- 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: ИВЛ, 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.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

#### **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  $\text{Na}^+$ , вероятно путем прикрепления к натриевым каналам, и увеличение проницаемости для  $\text{K}^+$ , 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, рН 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 неизменном 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 Вишневскому:

- в околопочечную 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.

**Побочные эффекты**

Прокаин – стандарт минимальной токсичности, с которым сравнивают другие местные анестетики; далее – см. приложение ☉.

Передозировка – см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия – см. приложение ☉

**Беременность**

Рекомендации FDA – категория С. 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.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

**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 отоларингологические 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  $\text{Na}^+$ , вероятно путем прикрепления к натриевым каналам, и увеличение проницаемости для  $\text{K}^+$ , 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, pH 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 (IB класс) при парентеральном применении: угнетает деполяризацию, автоматизм и раздражимость желудочков в диастоле путем непосредственного воздействия на ткани, в особенности волокна Пуркинье, без влияния на автономные волокна; при использовании стандартных терапевтических доз не влияет на сократимость, систолическое АД, атриовентрикулярную проводимость и абсолютного рефрактерного периода. 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, селезенка), 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 1,5–2,0 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 — 1,5–5,0 мкг/мл (концентрации выше 5 мкг/мл считают токсическими). Элиминация почками — 10% в неизмененном виде, но преимущественно в виде метаболитов.

### Показания к применению и дозирование

- Эпидуральная анестезия, каудальная и люмбальная, в том числе в комбинации с эпинефрином.
- Эпидуральная каудальная анестезия.
- Анестезия при оперативных вмешательствах:
  - ♦ 225–300 мг (15–20 мл) 1,5% раствора.
- Обезболивание в акушерстве:
  - ♦ 100–300 мг 0,5–1,0% раствора.
- Эпидуральная люмбальная анестезия:
  - ♦ 250–300 мг (25–30 мл) 1% раствора;
  - ♦ 225–300 мг (15–20 мл) 1,5% раствора;
  - ♦ 200–300 мг (10–15 мл) 2% раствора.
- Эпидуральная торакальная анестезия:
  - ♦ 200–300 мг (20–30 мл) 1% раствора.
- При капельном введении через катетер во время каудальной или эпидуральной анестезии интервал между введениями максимальных доз должен быть не больше 90 мин.
- Для эпидуральной анестезии используют только флаконы для однократного применения, раствор не содержит про-

тивомикробных добавок. Нельзя использовать растворы, содержащие противомикробные средства (хлорбутанол, метилпарабен).

- Спинальная анестезия в акушерстве при неосложненных родах через естественные родовые пути:
  - ◊ 9–15 мг (0,6–1,0 мл) 1,5% раствора лидокаина;
  - ◊ 50 мг (1 мл) 5% раствора лидокаина в комбинации с декстрозой обеспечивает анестезию промежности до 100 мин и аналгезию промежности еще в течение около 40 мин.
- Спинальная анестезия в акушерстве при кесаревом сечении или родах, требующих внутриматочных манипуляций:
  - ◊ 75 мг (1,5 мл) 5% раствора лидокаина в комбинации с декстрозой.
- Спинальная анестезия при хирургических вмешательствах на органах брюшной полости:
  - ◊ 75–100 мг (1,5–2,0 мл) 5% раствора лидокаина.

### Применение в родах

- Эпидуральное, парацервикальное или вульварное введение местных анестетиков может изменять частоту и силу сокращений матки. Парацервикальная блокада может укорачивать I период родов и способствовать раскрытию шейки матки, а эпидуральное и субарахноидальное введение анестетиков может удлинять II период родов, влияя на сократимость матки или подавляя родовую деятельность. При использовании местных анестетиков в родах может возрастать частота инструментального родоразрешения.
- Местная анестезия может приводить к гипотензии роженицы вследствие вазодилатации, которая возникает при блокаде симпатических нервов.
- При использовании местных анестетиков-амидов для парацервикальной блокады у 20–30% пациенток описано развитие брадикардии с возможностью ацидоза у плода. Риск выше при недоношенности, переношенности, гестозе, дистрессе плода и утероплацентарной недостаточности. Следует соотносить риск и пользу парацервикальной блокады местными анестетиками-амидами при данных состояниях. Необходим мониторинг ЧСС плода.
- При использовании местных анестетиков в родах в течение 1–2 дней послеродового периода у новорожденных возможны неврологические нарушения, снижение мышечной силы и тонуса. Описаны случаи выраженного угнетения ЦНС новорожденных после парацервикальной блокады у матери в родах. При непреднамеренном интракраниальном введении местных анестетиков во время каудальной, парацервикальной или пудендальной анестезии возможны судороги и угнетение ЦНС у новорожденных.

- В акушерстве при эпизиотомии и обработке разреза, при удалении швов:
  - ◊ местно 15–20 доз дозированного спрея.
- В гинекологии при вмешательствах на влагалище и шейке матки:
  - ◊ местно 4–5 доз дозированного спрея.

#### Противопоказание

- Гиперчувствительность, в том числе к другим амидным местным анестетикам.

Побочные эффекты — см. приложение ☞

Передозировка — см. приложение ☞

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☞

#### Беременность

Рекомендации FDA — категория В независимо от пути введения.

#### Кормление грудью

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

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

#### 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  $\text{Na}^+$ , вероятно путем прикрепления к натриевым каналам, и увеличение проницаемости для  $\text{K}^+$ , 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 пациента; 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 гликопротеином. Биотрансформация – в печени, в основном цитохромом CYP1A до 3-гидроксиропивакаина и других 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**

- Эпидуральная анестезия (при оперативных вмешательствах, при обезболивании родов и кесаревом сечении, для обезболивании 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.
- 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.
- 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 любым амидным местным анестетикам; детский возраст до 12 лет.

#### Побочные эффекты

См. прокаин.

Передозировка — см. приложение ☉

#### Клинически значимые взаимодействия

См. прокаин.

#### Беременность

Рекомендации FDA — категория В. Проникает через плаценту. Контролируемых исследований на человеке не проводилось.

#### 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, психолептики

### 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 N-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 — 2,3±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 менее 1% вследствие высокой реабсорбции.

Показания к применению и дозирование

- Общая анестезия при кратковременных хирургических вмешательствах: пробная доза 25–75 мг с последующим на-



блюдением 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% растворы (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; шок; астматический статус; злокачественная гипертония.
- При ректальном введении: перенесенные хирургические вмешательства на прямой кишке; воспалительные, эрозивно-язвенные заболевания и опухоли толстой кишки.
- *С осторожностью!* ХОБЛ, бронхиальная астма, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипотензия, коллапс, гиповолемия, чрезмерная премедикация, печеночная и/или почечная недостаточность, сахарный диабет, анемия, кахексия, лихорадочный синдром, ожирение, беременность, детский возраст.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

### Беременность

Рекомендации FDA — категория 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 — №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; психолептики.

Механизм действия

Связывание с  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединицами ГАМКА-рецептора, усиление связывания ГАМК с ГАМКА-рецепторами (зависимость от концентрации  $Cl^-$ ), не вытесняя бензодиазепины, а способствуя их связыванию. Как следствие усиление вызываемого ГАМК хлорного тока за счет удлинения всплеск открывания хлорных каналов — усиление торможения как на постсинаптическом уровне (в клетках Беца и Пуркинью, 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 N-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.
- 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 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). Внутривенная анестезия при кратковременных внеполостных операциях (продолжительностью не более 15–20 мин). Внутривенно медленно 1–2% раствор (в некоторых случаях 2,5–5,0% 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 — см. приложение ☺

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☺

### 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!

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Парентеральное введение

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

### Пропофол (*Propofol*)

Фармакологический/химический класс

- Общие анестетики/общие анестетики, другие.

## Терапевтический класс

- Анестетики.

## Механизм действия

Повышение чувствительности ГАМКА-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 3,0–3,5 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

VD начальный — 0,19–1,09 л/кг, равновесный — 2,44–5,0 л/кг, элиминации — 3,0–14,4 л/кг, увеличение у детей, снижение у пожилых. Связь с белками плазмы — 95–99%. Биотрансформация в печени до неактивных метаболитов и вне печени (путь не известен).  $T_{1/2}$  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 — 1,0–1,5 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. Кон-

центрация 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 — категория В. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились.

### Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Не применять!

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### 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 (анальгезия, отсутствие способности к выполнению команд, амнезия, но глаза открыты, сохранение произвольных 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.
- Анальгезия (начиная с субнаркологических доз).
- Повышение внутричерепного давления цереброспинальной жидкости.
- Транзиторное повышение АД (до 50% от 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 норкетамин (менее активен), затем до водорастворимых соединений.  $T_{1/2}$  — 2,5–3,0 ч, у детей — 1–2 ч.  $Cl$  — 19,1 мл/мин/кг; элиминация почками — 90% в виде метаболитов, 4% — в виде кетамина и норкетамин, с фекалиями — до 5%.

## Показания к применению и дозирование

- Вводная, базисная или комбинированная общая анестезия (особенно у женщин 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 в минуту, внутримышечно — 4–8 мг/кг. Поддержание анестезии — 0,5–1,0 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 капель в минуту].

**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.
- *С осторожностью!* Декомпенсированная ХСН, операции на гортани и глотке.

Побочные эффекты — см. приложение ☺

Передозировка — см. приложение ☺

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☺

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

**Спазмолитики**

#### Но-шпа: спазмолитик со сбалансированным профилем эффективности и безопасности

Боль внизу живота — самая распространенная жалоба в гинекологической практике. Боль может быть проявлением дисменореи, воспалительных заболеваний малого таза, может быть вызвана овуляцией<sup>6</sup>. Дисфункция гладкомышечных клеток внутренних органов лежит в основе как хронического, так и острого болевого синдрома при различных заболеваниях органов малого таза. Ликвидируя или предотвращая спазмы гладкой мускулатуры, спазмолитики оказывают выраженное

анальгетическое действие, нормализуя функционирование органа, не влияя напрямую на механизмы развития боли. В отличие от ненаркотических и опиоидных анальгетиков они не представляют существенной угрозы «стирания» симптоматики при тяжелом органическом поражении<sup>1</sup>. Миотропный спазмолитик — препарат Но-шпа® был зарегистрирован в России в 1962 г. и практически сразу стал широко применяться по различным показаниям<sup>2</sup>. В 4-летнем наблюдательном исследовании оценивали эффективность применения дротаверина у 1400 женщин с различными гинекологическими нарушениями. Но-шпа применялась в виде инъекций или перорально в дозах до 120 мг/сут. Эффективность Но-шпы была отмечена в 81% случаев<sup>7</sup>. Согласно данным 37 клинических исследований (4 плацебо-контролируемых, 14 активно контролируемых, 18 неконтролируемых и 1 ретроспективное), в которых дротаверин получали в общей сложности 12111 пациентов, частота нежелательных явлений не превышала 0,9 %, при этом не было зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления, связанного с приемом препарата<sup>5</sup>. Активный компонент препарата Но-шпа — дротаверин — проявляет мощное спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру за счет ингибирования фермента фосфодиэстеразы<sup>3</sup>. Дротаверин расслабляюще действует на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей, мочеполовой системы<sup>3</sup>. Наличие лекарственной формы как для энтерального, так и парентерального введения делает возможным широкое использование препарата Но-шпа в экстренной ситуации с последующим переходом на прием внутрь с целью длительного применения. Так, парентеральное введение дротаверина обеспечивает быстрый и сильный спазмолитический эффект, что особенно важно при развитии острых, интенсивных коликообразных спастических болей<sup>1</sup>. В отличие от гиосцина бутилбромид Но-шпа не обладает антихолинергической активностью. Отсутствие антихолинергической активности положительным образом сказывается на переносимости и безопасности Но-шпы, расширяя круг лиц, которым препарат может быть назначен. Так, Но-шпа может применяться у пожилых, при сопутствующей патологии и совместном приеме с другими препаратами<sup>4</sup>. В отличие от мебеверина гидрохлорида дротаверин (Но-шпа) действует не только на гладкую мускулатуру ЖКТ, но и на гладкую мускулатуру желчной и урогенитальной систем<sup>3</sup>.

1. Пчелинцев М.В. Спазмолитики: от клинической фармакологии до фармакотерапии // Лечащий врач 2008; 7: 3–6.
2. Леонова М.В. Клиническая фармакология Но-шпа: Методическое пособие. — М., 2011.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Но-шпа Форте.



4. Леонова М.С. Место Дротаверина среди современных спазмолитиков // РМЖ, 2011.
5. Tar A., Singer J. Safety profile of NO-SPA®. Orv Hetil 2002; 143: 559–562.
6. Адаптировано: Саидова Р.А. Рус. // мед. журн. 1999; 7 (18): 1–3.
7. Czinkan T., Szabo S. Evaluation of NO-SPA® in the treatment of obstetric and gynecological cases // Med.Univ. 1971, v. 22 (suppl. 4), p. 189–192.

*Перезапечатывается на правах рекламы.*

Использование препаратов данной группы для обезболивания родов, несмотря на широкое распространение в практике, не имеет доказательной базы.

### **Дротаверин (Drotaverine)**

Фармакологический класс

- Спазмолитическое средство.

Терапевтический класс

- Средства для снятия спазмов гладкой мускулатуры верхних органов.

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, спазм маточного зева во время родов.
- При проведении некоторых инструментальных исследований (гистеросальпингографии).
  - ✦ Внутрь по 40–80 мг 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; АВ-блокада II–III степени, кардиогенный шок, артериальная гипотензия.
- *С осторожностью!* Кормление грудью, беременность, порфирия, артериальная гипертензия.

Побочные эффекты — см. приложение ☞

Передозировка — см. приложение ☞

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☞

**Беременность**

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились. Применение дротаверина в период беременности не оказывало ни тератогенного, ни эмбриотоксического действия. Несмотря на это, при назначении дротаверина беременным женщинам следует соблюдать осторожность и применять его только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода, при этом следует избегать назначения инъекционной лекарственной формы препарата Но-шпа® беременным женщинам.

**Кормление грудью**

Противопоказан.

Пациентку необходимо информировать о следующем — см. приложение ☞

Резюме и дополнительные сведения — см. приложение ☞

Торговые наименования, формы выпуска и производители

**Для приема внутрь**

- Дротаверин, таблетки 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, таблетки 40 мг №20; 40 мг №60; 40 мг №100; Хиноин, завод фармацевтических и химических продуктов, А.О., Венгрия; далее — см. приложение ☞.

**Папаверин (Papaverine)**

Фармакологический класс

- Средства для лечения функциональных кишечных расстройств/папаверин и его производные.
- Прочие урологические средства, включая спазмолитики, применяемые при заболеваниях мочевой системы/средства для лечения эректильной дисфункции.

**Терапевтический класс**

- Средства для лечения функциональных расстройств ЖКТ.
- 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.  $T_{1/2}$  — 0,5–2,0 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.

Доказательной базы применения папаверина в акушерско-гинекологической практике нет.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность, АВ-блокада, тяжелая печеночная недостаточность.
- *С осторожностью!* Состояния после травмы головы, ХПН, недостаточность функции надпочечников, гипотиреоз, наджелудочковая тахикардия, шоковые состояния.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

**Клинически значимые взаимодействия**

Леводопа — снижение противопаркинсонического эффекта.

**Беременность**

Рекомендации FDA — категория 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.

Пациентку необходимо информировать о следующем — см. приложение ☞

Торговые наименования, формы выпуска и производители

#### Для приема внутрь

- Папаверин, таблетки 40 мг №10; 40 мг №20; РФ; далее — см. приложение ☞.

#### Парентеральное введение

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

#### Ректальное введение

- Папаверин, суппозитории ректальные 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 сутки. Максимальная суточная доза при приеме внутрь 400 мг.
  - ✦ В urgentных ситуациях или при тяжелом течении заболеваний: внутривенно медленно, струйно, разводя препарат в 0,9% растворе натрия хлорида (редко внутриартериально), по 50–100 мг 1–2 раза в сутки или внутримышечно по 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 — см. приложение ☞

Передозировка — см. приложение ☞

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.

Резюме и дополнительные сведения — см. приложение ☞

Торговые наименования, формы выпуска и производители

## Для приема внутрь

- Галидор, таблетки 100 мг №50; Эгис, фармацевтический завод, ОАО, Венгрия.

## Парентеральное введение

- Галидор, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 25 мг/мл — 2 мл №10; 25 мг/мл — 2 мл №50; Эгис, фармацевтический завод, ОАО, Венгрия.

## М-холинолитики

### 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

- Антихолинэргический.
- 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 — см. приложение ☺

Передозировка — см. приложение ☺

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☺

### Беременность

Рекомендации FDA — категория C. 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, раствор для инъекций 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, раствор для инъекций 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, раствор для инъекций 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 беладонны, 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

- 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

- Гиперчувствительность, паралитическая кишечная непроходимость.
- Заболевания сердечно-сосудистой системы.
- Тиреотоксикоз, гипертермия.
- Рефлюкс-эзофагит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, сочетающаяся с рефлюкс-эзофагитом.
- Печеночная недостаточность и почечная недостаточность.
- Хронические заболевания легких, особенно у детей младшего возраста и ослабленных больных.
- Гестоз.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉


Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA — категория С.

Кормление грудью

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

Резюме и дополнительные сведения — см. приложение 

Торговые наименования, формы выпуска и производители

**Для приема внутрь**

- Бускопан, таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг №10; 10 мг №20; 10 мг №40; Берингер Ингельхайм, Франция.

**Ректальное введение**

- Бускопан, суппозитории ректальные 10 мг №10; Институт де Ангели С.Р.Л., Италия.

akusher-lib.ru



## Глава 4

# 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 значительным удельным весом гнойно-септических заболеваний в структуре гинекологической заболеваемости 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, удостоенного в 1945 году Нобелевской премии, началась новая эра в биологии и медицине.

На сегодняшний день все антибиотики, несмотря на различия химической структуры и механизма 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, ошибочно, и целесообразнее рассматривать антибиотики с точки зрения клинической эффективности, так как доказательства, полученные в хорошо контролируемых (сравнительных, рандомизированных, проспективных) клинических испытаниях, имеют более большое значение, чем определение: антибиотик широкого или узкого спектра активности.

Применение антибиотиков при острых воспалительных процессах не подвергается сомнению в отличие от их использования 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 адъювантная терапия перед хирургическим лечением.

## 4.1. Антибиотики

Наименование препарата			Критерии безопасности (FDA)	
	Разрешен		Беременность	Лактация
	при беременности	при лактации		
<b>Антибиотики</b>				
Азитромицин	Да	Нет	B	Нет данных
Амикацин	Нет	Нет	D	Нет данных
Амоксициллин <sup>1</sup>	Да	Нет	B	C
Амоксициллин + клавулановая кислота	Да	Да	B	Нет данных
Ампициллин + сульбактам	Нет данных	Нет данных	B	B
Ампициллин	Да	Нет	B	C
Ванкомицин	Во II и III триместрах	Нет	C	C
Гентамицин	Нет	Да	C	C
Доксициклин	Нет	Нет	D	D
Джозамицин	Да	Нет	Нет данных	D
Имипенем + циластатин	Да	Да	C	Нет данных
Кларитромицин	Нет	Нет	C	C
Клиндамицин	Во II и III триместрах	Нет	B	C
Левофлоксацин	Нет	Нет	C	C
Меропенем	Нет	Нет	B	Нет данных
Моксифлоксацин	Нет	Нет	C	C
Оксациллин	Да	Да	B	B
Офлоксацин	Нет	Нет	C	C
Пефлоксацин	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Спирамицин	Да	Да	Нет данных	Нет данных
Цефазолин	Да	Нет	B	B
Цефепим	Да	Нет	B	B
Цефиксим	Да	Нет	B	Нет данных
Цефоперазон + сульбактам	Да	Нет	B	B
Цефотаксим	Нет	Нет	B	B

Окончание табл.

Наименование препарата	Разрешен		Критерии безопасности (FDA)	
	при беременности	при лактации	Беременность	Лактация
Цефтазидим	Нет	Нет	В	В
Цефтриаксон		Нет	В	В
Цефуроксим	Нет	Нет	В	В
Ципрофлоксацин	Нет	Нет	С	С
Эритромицин	Нет	Нет	В	В

<sup>1</sup> 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 при преждевременном излитии околоплодных вод позволяет пролонгировать беременность, **уровень доказательности А** (рекомендации Британского Королевского общества акушеров-гинекологов).

## Азитромицин (Azithromycin)

Фармакологический/химический класс

- Макролиды, линкозамиды и стрептограмин/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 аминокислотного участка в пептидный 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.

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 *Bruccella 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 — см. приложение ☉

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 — см. приложение ☉

- Нарушение функции печени.
- Острая печеночная недостаточность.
- Потеря слуха.
- Рвота.
- Диарея.
- Лечение симптоматическое.

## Беременность

Рекомендации FDA — категория 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 малого таза — внутривенно 500 мг однократно, в последующем — внутрь по 500 мг в сутки 7 дней.

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; Pliva Hrvatska D.O.O., 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 ингибируется 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 — см. приложение ☉

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 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

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

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

### Беременность

Рекомендация FDA — категория D, опасность полной необратимой глухоты плода. Все аминогликозиды проникают через плаценту, могут быть нефротоксичны для плода. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились.

### Кормление грудью

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

Отличительные характеристики — см. приложение ☉

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 ☉.

## 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 — см. приложение ☉

## 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 короткие курсы (3 дня) сравнимы по эффективности с длительными]:
  - ◇ эндометрит, цервицит, сальпингоофорит, в том числе вызываемые хламидиями; хламидийная инфекция у беременных — 500 мг 3 раза в сутки 7–10 дней (1,5–2,0 г 3 раза в сутки или 1,0–1,5 г 4 раза в сутки).
- 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].

## Противопоказания

- Гиперчувствительность (в том числе к другим пеницилинам, 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 — см. приложение ☉

## Передозировка

- См. бензилпенициллин.
- Лечение симптоматическое.

## Клинически значимые взаимодействия

См. ампициллин.

**Беременность**

Рекомендации FDA — категория В. Проходит через плаценту в высоких концентрациях.

**Кормление грудью**

Проникает в грудное молоко.

Отличительные характеристики — см. приложение ☉

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

**Для приема внутрь**

- Амоксициллин, капсулы 250 мг №16; 500 мг №16; 250 мг №10; Hemofarm Koncern A.D.; далее — см. приложение ☉.

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

Фармакологический/химический класс

- $\beta$ -Лактамные антибактериальные средства, комбинация пенициллинов и ингибиторов  $\beta$ -лактамазы.

Терапевтический класс

- Антибактериальные средства системного действия.

Механизм действия

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

Фармакологические эффекты

- Антибактериальный.
- Бактерицидный.

Спектр противомикробной активности

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



Фармакокинетика — см. приложение ☉

Показания к применению и дозирование

- Бактериальные инфекции, вызванные чувствительной микрофлорой.
- Инфекции мочеполовой системы и органов малого таза:
  - ✦ пиелонефрит;
  - ✦ 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), септический аборт, послеродовой сепсис, пельвиоперитонит (см. перитонит).
- Сепсис (внутривенно 1,2 г 3 раза в сутки 6–7 дней, затем перорально 375 мг 3 раза в сутки).
- Перитонит.
- Гонорея (неосложненная: однократно 3 г амоксициллина, 0,25 г клавуланата в сочетании с пробенецидом).

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в том числе к цефалоспорином и другим β-лактамам антибиотикам), инфекционный мононуклеоз (в том числе при подозрении ввиду 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 — см. приложение ☉

Передозировка

См. бензилпенициллин.

Клинически значимые взаимодействия

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

Беременность

См. амоксициллин.

Клавулановая кислота: рекомендации FDA — категория В. Проходит через плаценту.

Кормление грудью

См. амоксициллин.

Клавулановая кислота — нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Отличительные характеристики — см. приложение ☉

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

**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; Novartis; далее — см. приложение ☉.

### **Ампициллин + сульбактам (*Ampicillin + Sulbactam*)**

Фармакологический/химический класс

- $\beta$ -Лактамные антибактериальные средства, комбинация пенициллинов и ингибиторов  $\beta$ -лактамазы.

Терапевтический класс

- Антибактериальные средства системного действия.

Механизм действия

Ампициллин — см. бензилпенициллин.

- Сульбактам — необратимое ингибирование бактериальных  $\beta$ -лактамаз, защита  $\beta$ -лактамов от гидролиза.

Фармакологические эффекты

- Антибактериальный.
- Бактерицидный.

Спектр противомикробной активности

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

Фармакокинетика — см. приложение ☉

Показания к применению и дозирование

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

- Инфекции половых органов — эндометрит (послеродовой эндометрит — 3 г внутривенно каждые 6 ч, 1,5 г внутривенно каждые 6 ч, обоснованно сочетанное применение аминогликозидов и клиндамицина).
- Гонококковая инфекция (неосложненная — внутримышечно 1,5 г однократно в сочетании с пробенецидом, при неосложненной гонорее — 1,5 г однократно).
- 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 — 1,5–3,0 г в сутки в 2 введения; среднетяжелое течение — 3–6 г в сутки, тяжелое течение — 12 г в сутки в 3–4 введения.
- 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.
- Ампициллин + сульбактам способен снизить эффективность оральных контрацептивов.

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,

#### Беременность

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

#### Кормление грудью

Проникает в грудное молоко в небольших количествах.

Дополнительные характеристики — см. приложение ☉

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### 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 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 пеницилинам.
- 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 неизмененном 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 перо-

рально 2 раза в сутки 5 дней; многие режимы применения антибактериальных средств эффективны, для выбора приемлемого недостаточно данных).

- Хламидийная инфекция у беременных женщин (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 — 0,5–3,0 г 4 раза в день; 7–11 дней; эта схема лечения уступает по клинической эффективности и безопасности монотерапии современными β-лактамами широкого спектра действия).

#### Противопоказания

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

Побочные эффекты — см. приложение ☉

#### Передозировка

См. бензилпенициллин.

#### Клинически значимые взаимодействия

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

#### Беременность

Рекомендации FDA — категория В. Проходит через плаценту в низких концентрациях.

#### Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Хотя значительные проблемы не зарегистрированы, может вызвать диарею, сенсibilизацию, кандидоз и кожную сыпь у ребенка.

Отличительные характеристики — см. приложение ☉

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### 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 лиц с гиперчувствительностью к β-лактамам и при лечении инфекций, вызванных микроорганизмами, устойчивыми к β-лактамным препаратам, включая метициллинрезистентные *Staphylococcus aureus*, метициллинрезистентные *Staphylococcus epidermidis*, пенициллинустойчивые 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 — см. приложение ☉

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, для 1 г — 200 мл. При снижении функции почек начальная доза — 15 мг/кг, при КК >80 мл/мин — обычная доза, при КК 50–80 мл/мин — 1 г каждые 1–3 дня, при КК 10–50 мл/мин — 1 г каждые 3–7 дней, при КК <10 мл/мин 1 г каждые 7–14 дней.

### Противопоказания

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

Побочные эффекты — см. приложение ☉

### Передозировка

- Олигурия.
- Острая почечная недостаточность.
- Звон, гудение, ощущение закладывания в ушах.

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

### Беременность

Рекомендации FDA — категория С (парентерально), В (внутри). Проникает через плаценту. В одном небольшом контролируемом исследовании при введении беременным женщинам 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 внутри). 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<sup>а</sup>, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 1000 мг №1; 500 мг №1; IVAX Pharmaceuticals S.R.O., Венгрия.
- Ванкорус<sup>а</sup>, 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<sup>а</sup>, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 1000 мг №1; 500 мг №1; Верофарм, ОАО, РФ.
- Эдицин<sup>а</sup>, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 мг №1; Novartis, 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, цефокситима\*, пиперациллина\*/тазобактама\*, все режимы сравнимы по безопасности).
- Абдоминальные инфекции — перитонит (2,5–5,0 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 1,5–2,0 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. Пациенткам 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 детей; беременность и кормление грудью.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

#### Беременность

Рекомендации FDA — категория C. 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 на человеке не проводились. 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 женщин.

Отличительные характеристики — см. приложение ☉

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

#### 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.*, *Pasterella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Psittacosis spp.* Наиболее чувствительны *Haemophilus influenzae* и внутриклеточные микроорганизмы.
- Простейшие: *Entamoeba histolytica*.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

Показания к применению и дозирование

- Инфекции мочеполовой системы:
  - ♦ уrogenитальная микоплазменная инфекция (100 мг 2 раза в день 7 дней);
  - ♦ эндоцервицит, эндометрит (100 мг 2 раза в день в сочетании с цефокситимом\*; 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 форма — перорально 0,3 г однократно); острый неосложненный уретрит — курсовая доза 0,5 г (1-й прием — 0,3 г, последующие 2 приема — 0,1 г с интервалом 6 ч), или 0,1 г в сутки до излечения (у женщин), или 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 (100 мг 2 раза в день 10 дней); при неосложненных инфекциях шей-

ки матки — 0,1 г 2 раза в сутки, не менее 7 дней; далее — см. приложение ☉.

### Противопоказания

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

Побочные эффекты — см. приложение ☉

### Передозировка

- См. тетрациклин.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

### Беременность

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

### Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Не применять!

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Для приема внутрь

- Доксициклин\*, капсулы 100 мг №20; 50 мг №10; 50 мг №20; 100 мг №10; Отечественные лекарства, ОАО, РФ; далее — см. приложение ☉.

## 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 аминокатионного участка в пептидильный 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 индуцируют 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 — см. приложение ☞

### Показания к применению и дозирование

- Гонорея, сифилис, 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.

### Кормление грудью

Проникает в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

#### Для приема внутрь

- Вильпрафен<sup>▲</sup>, таблетки по 500 мг №10; 1000 мг №10; Astellas Pharma Inc, Италия.
- Вильпрафен солютаб<sup>▲</sup>, таблетки дисперсионные 1000 мг №12; Astellas Pharma Inc, Италия.

### Имипенем<sup>▲</sup> + циластатин<sup>▲</sup> (*Imipenem<sup>▲</sup> + Cilastatin<sup>▲</sup>*)

Фармакологический/химический класс

- β-Лактамные антибактериальные средства/карбапенемы.

Терапевтический класс

- Антибактериальные средства для системного применения.

Состав

Имипенем<sup>▲</sup> — 500 мг, циластатин<sup>▲</sup> — 500 мг.

Механизм действия

Имипенем<sup>▲</sup> — 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. Циластатин — конкурентное обратимое ингибирование почечной дегидропептидазы I (ДГП-I): нарушение секреции имипенема<sup>▲</sup> почечными канальцами, накопление имипенема<sup>▲</sup> в моче в неизмененном виде; предотвращение некроза проксимальных почечных канальцев при монотерапии имипенемом<sup>▲</sup>.

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*, индолпозитивные 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 микроорганизмов: *Campylobacter spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, включая продуцирующих пенициллиназу: *Yersinia enterocolitica*, *Nocardia asteroides*, *Legionella spp*.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

Показания к применению и дозирование

- Гонорейный цервицит — 500 мг однократно внутримышечно в растворе лидокаина или воды для инъекций (осложненные формы — 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 более 5 дней; 2 г/сут.
- Профилактика послеоперационных инфекций — 1 г при вводимой анестезии и 1 г через 3 ч; операции с высоким риском инфекции; дополнительно 0,5 г через 8 и 16 ч. Внутривенно 1 г до наркоза, однократно; далее — см. приложение ☉.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в том числе к карбапенемам и другим β-лактамным антибиотикам), беременность (только по жизненным показаниям), ранний детский возраст (до 3 мес); у детей — тяжелая почечная недостаточность (концентрация сывороточного креатинина более 2 мг/дл).
- Для суспензии при внутримышечной инъекции, приготовленной с использованием лидокаина в качестве растворителя, — гиперчувствительность к местным анестетикам амидной структуры (шок, нарушение внутрисердечной проводимости).
- *С осторожностью!* Заболевания ЦНС, кормление грудью, пожилой возраст.

Побочные эффекты

Карбапенемы — 11–15%; имипенем\*/циластатин\* — 27%; далее — см. приложение ☉.

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность

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

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 аминоацильного 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: *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитические стрептококки группы А) и метициллинчувствительные *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* (не активен в отношении *M. tuberculosis*).
- Устойчивы большинство штаммов *Bacteroides fragilis*, семейство *Enterobacteriaceae*.
- Непостоянная активность: *Neisseria gonorrhoeae*, анаэробные грамположительные кокки.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

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

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

Побочные эффекты

Составляют 6,9–17,0%, ярко выраженные — в 0–4,1% случаев; далее — см. приложение ☉.

Передозировка

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

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA — категория C. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились.

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.
- Кладид\*, 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 стрептограмин/линкозамиды.
- Противомикробные и антисептические средства, исключая комбинации с глюкокортикостероидами/антибиотики.
- Средства для лечения акне (местное применение)/противомикробные средства для лечения акне.

Терапевтический класс

- Антибактериальные средства для системного применения.
- Противомикробные и антисептические средства в гинекологической практике.
- Средства для лечения акне.

Механизм действия

Обратимое связывание с 50S-субъединицей рибосомы бактериальных клеток: нарушение присоединения аминокислотного остатка аминоацил-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 грамполо-

ложительные, не образующих 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*.
- Не активен в отношении грамотрицательных микроорганизмов, грибов, вирусов, простейших.
- Уступает по активности эритромицину в отношении спорообразующих анаэробов, *Neisseria spp.*, *Corynebacterium spp.*

Фармакокинетика — см. приложение ☉

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).

### 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 г (полный аппликатор) вагинально на ночь в течение 7 сут.
- Крем клиндамицин так же эффективен, как метронидазол, вагинально и внутрь (75–85%) (рекомендации Британского Королевского общества акушеров-гинекологов; **уровень доказательности IA**).

Противопоказания

- Гиперчувствительность, беременность (I триместр) (для вагинального крема).
- **С осторожностью!** Миастения, бронхиальная астма, язвенный колит (в анамнезе), тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность, беременность, кормление грудью.

**Побочные эффекты**

Составляют 15,8%; далее — см. приложение ☉.

Передозировка — см. приложение ☉

**Беременность**

Рекомендации FDA — категория В (местно или интравагинально), не определена (системное применение). Проникает через плаценту, накапливается в печени плода.

*Системное применение.* Адекватные и хорошо контролируемые исследования не проводились. 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 используют клиндамицин только при однозначных показаниях. В целом наилучшие результаты лечения и исходы 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 — см. приложение ☉

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; Pfizer, 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; Pfizer, США;
- Клиндацин\*, крем вагинальный 2% — 20 г №1; 2% — 40 г №1; Акрихин ХФК, ОАО — РФ.

### Клинические исследования для оценки эффективности препарата Клиндацин® (ОАО «АКРИХИН», Россия) при терапии бактериального вагиноза у беременных женщин (n=302)

Исследование	Срок гестации, триместры	Схема терапии	Группа лечения, чел.	Группа контроля, чел.	Полученные результаты
1. Егорова А.Т. и соавт. (КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск)	III	Клиндацин® 2% вагинальный крем 100 мг (1 полный аппликатор) во влагалище 1 раз в сутки в течение 3 дней	30	30	Эрадикация симптомов БВ; изменение состава микробиоценоза влагалища в сторону физиологической нормы; снижение показателей родового травматизма; снижение частоты септических послеродовых осложнений; укорочение периода госпитализации
2. Шеманева Т.В. и соавт. (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва)	II и III	Клиндацин® 2% вагинальный крем 100 мг (1 полный аппликатор) во влагалище 1 раз в сутки в течение 6 дней	45	40	Эрадикация симптомов БВ; изменение состава микробиоценоза влагалища в сторону физиологической нормы; снижение частоты преждевременных родов; снижение частоты послеродовых осложнений.
3. Шеманева Т.В. (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва)	II и III	Клиндацин® вагинальные суппозитории 100 мг 1 свеча во влагалище 1 раз в сутки в течение 6 дней	30	20	Эрадикация симптомов БВ; изменение состава микробиоценоза влагалища в сторону физиологической нормы
4. Башмакова Н.В. и соавт. (ФГУ НИИ ОММ, Екатеринбург)	II	Клиндацин® вагинальный крем 100 мг (1 полный аппликатор) во влагалище 1 раз в сутки в течение 3 дней	30	27	Эрадикация симптомов БВ; изменение состава микробиоценоза влагалища в сторону физиологической нормы. Клиндацин® включен в алгоритм подготовки к операции наложения циркулярного шва на шейку матки при истмико-цервикальной недостаточности

Окончание табл.

Исследование	Срок гестации, триместры	Схема терапии	Группа лечения, чел.	Группа контроля, чел.	Полученные результаты
5. Новиков Б.Н. и соавт. (СПбГМУ им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург)	III	Клиндацин® вагинальный крем 100 мг (1 полный аппликатор) во влагалище 1 раз в сутки в течение 3 дней	20	—	Эрадикация симптомов БВ; изменение состава микробиоценоза влагалища в сторону физиологической нормы
6. Байрамова Г.Р. и соавт. (ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова, Москва)	II и III	Клиндацин® 2% вагинальный крем 100 мг (1 полный аппликатор) во влагалище 1 раз в сутки в течение 3 дней	30	—	Эрадикация симптомов БВ; изменение состава микробиоценоза влагалища в сторону физиологической нормы

## Литература

1. Егорова А.Т., Базина М.И., Рулева М.А. Опыт лечения бактериального вагиноза у беременных женщин клиндацином (крем вагинальный) // Российский вестник акушера-гинеколога. 2010; 6: 68–71.

2. Шеманаева Т.В., Хосева Е.Н. Нарушения микробиоценоза влагалищной флоры у беременных на разных сроках гестации и особенности их коррекции // Гинекология. 2011; 13 (6): 36–40.

3. Шеманаева Т.В. Опыт применения свечей клиндацина в лечении беременных с бактериальным вагинозом // Российский вестник акушера-гинеколога. 2011; 4: 87–89.

4. Башмакова Н.В., Моторнюк Ю.И., Макаренко Л.В. Биоценоз влагалища женщины репродуктивного возраста и методы его коррекции // Гинекология. 2012; 14 (5): 67–70.

5. Новиков Б.Н., Тец В.В. Клиническая эффективность препарата Клиндацин при лечении бактериального вагиноза у беременных. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: руководство для практикующих врачей / Под общей ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова. М.: Литтерра. — 2007. — С. 237–240.

6. Байрамова Г.Р., Прилепская В.Н., Цаллагова Е.В. Оценка эффективности и безопасности применения препарата Клиндацин в терапии больных с бактериальным вагинозом // Гинекология. 2006; 8 (5-6): 14–16.

## Левифлоксацин (*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

- Бактерицидный.

Спектр противомикробной активности

См. ципрофлоксацин.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

Показания к применению и дозирование

- Септицемия/бактериемия (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 ☉.
- Воспалительные заболевания органов малого таза — 500 мг левифлоксацина внутривенно в сутки однократно + метронидазол 500 мг 3 раза в сутки в течение 14 дней (**уровень доказательности IA**).

Противопоказания

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

Побочные эффекты

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

## Передозировка

Общая токсичность низкая.

## Клинически значимые взаимодействия

См. ципрофлоксацин.

## Беременность

Рекомендации FDA — категория 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

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

## Торговые наименования, формы выпуска и производители

### Для приема внутрь

- Левофлоксацин<sup>+</sup>, 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<sup>+</sup>, 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<sup>+</sup> (Меропенем<sup>+</sup>)

### 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 —CO—N— в β-лактамном кольце): необратимое ингибирование пенициллинсвязывающих белков бактерий, в том числе транспептидаз, участвующих в последней (III) стадии формирования клеточной стенки. Активация (относительная) эндогенных пептидогидролаз (аутолизинов) бактерий. Гибель бактерий от осмотического шока.

### Фармакологические эффекты

- Бактерицидный.
- Бактериостатический.

### Спектр противомикробной активности

- Большинство грамположительных (в том числе пенициллин-устойчивые *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, кроме *Enterococcus faecium* и пенициллин-устойчивых штаммов, не

вырабатывающих  $\beta$ -лактамазы), грамотрицательных (в том числе *Pseudomonas aeruginosa*) и анаэробные микроорганизмы.

- Высокоустойчив к действию  $\beta$ -лактамаз грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (за исключением металло- $\beta$ -лактамаз), разрушающих пенициллины и цефалоспорины.
- Не активен в отношении метициллинустойчивых 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 — см. приложение ☉

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 — 1,5–3,0 г в сутки А; 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

- Гиперчувствительность (в том числе к карбапенемам и другим  $\beta$ -лактамам антибиотикам), беременность, кормление грудью, детский возраст (до 3 мес).
- *С осторожностью!* Заболевания ЦНС.

Побочные эффекты

Составляют 33%; далее — см. приложение ☉.

Передозировка — см. приложение ☉

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

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

- 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 — категория В. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились.

### 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; бактерицидное действие обусловлено ингибированием бактериальных топоизомераз II и IV, что приводит к нарушению процессов репликации, репарации и транскрипции биосинтеза ДНК микробной клетки и, как следствие, к гибели микробных клеток. Механизмы, приводящие к развитию устойчивости к пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам и тетрациклинам, не влияют на антибактериальную активность моксифлоксацина. Перекрестной устойчивости между этими группами антибактериальных препаратов и моксифлоксацином не отмечается. До сих пор также не отмечалось случаев плазмидной устойчивости. Общая частота развития устойчивости очень незначительна ( $10^{-7}$ – $10^{-10}$ ). Резистентность к

моксифлоксацину развивается медленно путем множественных мутаций. Отмечаются случаи перекрестной устойчивости к хинолонам. Тем не менее, некоторые устойчивые к другим хинолонам грамположительные и анаэробные микроорганизмы сохраняют чувствительность к моксифлоксацину.

#### Фармакологические эффекты

- Антибактериальный.
- Бактерицидный.

#### Спектр противомикробной активности

Проявляет активность в отношении широкого спектра грамположительных (в том числе *G. vaginalis*, *S. aureus*, *E. faecalis*) и грамотрицательных (в том числе *E. coli*, *N. gonorrhoeae*<sup>1</sup>) микроорганизмов, анаэробных, кислотоустойчивых и атипичных бактерий (*Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, *Legionella spp.*). Эффективен в отношении бактериальных штаммов, резистентных к бета-лактамам и макролидам.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

#### Показания к применению и дозирование

- Неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза (включая сальпингиты и эндометриты) — внутрь 400 мг (1 таблетка) 1 раз в день в течение 14 дней.
- Осложненные интраабдоминальные инфекции — внутрь или внутривенно 400 мг 1 раз в день; общая длительность ступенчатой терапии составляет 5–14 дней.

#### Противопоказания

- Гиперчувствительность к моксифлоксацину, другим хинолонам или любому другому компоненту препарата.
- Возраст до 18 лет.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Врожденные или приобретенные документированные удлинения интервала QT, электролитные нарушения, особенно некорригированная гипокалиемия; клинически значимая брадикардия; клинически значимая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка; наличие в анамнезе нарушений ритма, сопровождавшихся клинической симптоматикой.
- Прием препаратов, удлиняющих интервал QT.
- Врожденная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Пациенткам с нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд–Пью) и пациентам с повышением трансаминаз более, чем в пять раз выше верхней границы нормы (в связи с ограниченным количеством клинических данных).

<sup>1</sup> Умеренно-чувствительные.

## Побочные эффекты

Нежелательные явления, отнесенные к категории «часто» (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) наблюдались менее чем у 3% пациентов, кроме тошноты и диареи: грибковые суперинфекции, головная боль, головокружение, удлинение интервала QT у больных с сопутствующей гипокалиемией, тошнота, рвота, боли в животе, диарея, повышение активности «печеночных» трансаминаз, реакции в месте инъекции/инфузии. Нежелательные явления, отнесенные к категориям «нечасто», «редко» и «очень редко» см. в инструкции по применению.

## Передозировка

Имеются ограниченные данные о передозировке моксифлоксацина. Не отмечено каких-либо побочных эффектов при применении моксифлоксацина в дозе до 1200 мг однократно и по 600 мг в течение 10 дней и более. В случае передозировки следует ориентироваться на клиническую картину и проводить симптоматическую поддерживающую терапию с ЭКГ-мониторингом.

## Клинически значимые взаимодействия

См. инструкцию.

## Беременность

Рекомендации FDA — категория С.

## 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 №1; Bayer Schering Pharma AG, Германия.
- Авелокс\*, раствор для инфузий 1,6 мг/мл, 250 мл; Bayer Schering Pharma AG, Германия.

## Оксациллин (*Oxacillin*)

Фармакологический/химический класс

- $\beta$ -Лактамные антибактериальные средства, пенициллины/пенициллины, устойчивые к действию  $\beta$ -лактамаз.

Терапевтический класс

- Антибактериальные средства системного действия.

Механизм действия

См. бензилпенициллин.

Фармакологические эффекты

- Бактерицидный.

## Спектр противомикробной активности

- Стафилококки, чувствительные к обычным пенициллинам, стафилококки, продуцирующие  $\beta$ -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 метициллинустойчивые штаммы стафилококков.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

## Показания к применению и дозирование

- Септицемия:
  - ◇ внутривенно по 12 г в сутки, рекомендована монотерапия современными  $\beta$ -лактамными антибактериальными средствами с широким спектром активности.
- Раневая инфекция.
- Профилактика послеоперационных инфекций при кесаревом сечении:
  - ◇ внутримышечно по 2 г в сочетании с мезлоциллином\* (4 г) 3 раза каждые 8 ч.
- Абсцесс, флегмоны (осложненные инфекции мягких тканей).
- Профилактика послеоперационных инфекций.

## Противопоказания

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

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

## Беременность

Рекомендации FDA — категория В. Проходит через плаценту в высоких концентрациях.

## Кормление грудью

Проникает в грудное молоко в низких концентрациях.

Отличительные характеристики — см. приложение ☉

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### 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 (*gugA*) и топоизомеразы IV (*parC*), выброс антибиотика.

Фармакологические эффекты

- Бактерицидный.

Спектр противомикробной активности

См. ципрофлоксацин.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

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 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 (рекомендации Британского Королевского общества акушеров-гинекологов; **уровень доказательности IA**).

#### Противопоказания

- Беременность.
- Кормление грудью; далее — см. приложение ☉.

#### Побочные эффекты

Наблюдаются у 7,9–39,0% пациентов при системном применении, 0–3,2% пациентов — при местном применении. См. ципрофлоксацин.

Передозировка — см. приложение ☉

#### Клинически значимые взаимодействия

См. ципрофлоксацин.

#### Беременность

Рекомендации FDA — категория 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 ☉

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

#### 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

- Бактерицидный.

### Спектр противомикробной активности

См. ципрофлоксацин.

Фармакокинетика — см. приложение ☞

### Показания к применению

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

Противопоказания — см. приложение ☞

### Побочные эффекты

Наблюдаются у 23,5% пациентов при системном применении. См. ципрофлоксацин.

Передозировка — см. приложение ☞

### Клинически значимые взаимодействия

См. ципрофлоксацин.

### Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Контролируемых исследований на человеке не проводилось. Применение при беременности не рекомендуют.

### Кормление грудью

Только при невозможности назначения альтернативной антибиотикотерапии.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

### Для приема внутрь

- Абактал<sup>®</sup>, таблетки по 400 мг №10; РФ.
- Пефлоксацин<sup>®</sup>, 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 стрептограминны/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 аминоацильного 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 — см. приложение ☉

Показания к применению и дозирование

- Бактериальные инфекции, вызванные чувствительной микрофлорой.
- Инфекционные заболевания, передающиеся 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 женщин 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

- Составляют 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: 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 ☉

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

#### Для приема внутрь

- Ровамицин<sup>®</sup>, таблетки 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 I 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 (III) стадии формирования клеточной стенки. Активация (относительная) эндогенных пептидогидролаз (аутолизинов) бактерий.

### Фармакологические эффекты

- Бактерицидный.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

### Показания к применению

- Инфекции органов малого таза.
- Перитонит; далее — см. приложение ☉.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность (в том числе к другим β-лактамным антибиотикам), грудной возраст (до 1 мес).
- *С осторожностью!* Почечная недостаточность, заболевания кишечника (в том числе колит в анамнезе), беременность, кормление грудью, детский возраст до 1 года, порфирия.

### Побочные эффекты

Составляют 2,1%; далее — см. приложение ☉.

Передозировка — см. приложение ☉

### Беременность

Рекомендации FDA — категория 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.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### 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 IV 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 (III) стадии формирования клеточной стенки.

## Фармакологические эффекты

- Бактерицидный.

Фармакокинетика — см. приложение ☞

## Показания к применению

- Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами.
- Инфекции половых 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, региональный энтерит или антибиотикоассоциированный колит, тяжелая ХПН.

## Побочные эффекты

Составляют 8,8–9,0%; далее — см. приложение ☞.

## Передозировка

- Синдром нейрорефлекторной возбудимости, судороги, тошнота, рвота, диарея.
- Лечение симптоматическое — противосудорожная терапия.

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☞

## Беременность

Рекомендации FDA — категория 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

- 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 III поколения.

Терапевтический класс

- Антибактериальные средства для системного применения.

Механизм действия

Ингибирует синтез пептидогликана — основного структурного компонента клеточной стенки бактерий. Устойчив к действию  $\beta$ -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  $\beta$ -лактамазы. Важно подчеркнуть, что цефиксим проявляет отчетливую активность в отношении штаммов *Enterobacteriaceae*, в частности *E. coli*.

Фармакологические эффекты

- Бактерицидный.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

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).

Противопоказание

- Гиперчувствительность (в том числе к другим цефалоспорином, пенициллинам и карбапенемам).

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия

Карбамазепин — увеличивается концентрация карбамазепина в плазме крови.

Беременность

Рекомендации FDA — категория В.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

**Для приема внутрь**

- Супракс<sup>а</sup>, капсулы 400 мг; Гедеон Рихтер, Венгрия.

**Цефоперазон<sup>а</sup> + Сульбактам<sup>а</sup> (Cefoperazone<sup>а</sup> + Sulbactam<sup>а</sup>)**

Фармакологический/химический класс

- β-Лактамные антибактериальные средства, другие/цефалоспорины III поколения.

Терапевтический класс

- Антибактериальные средства для системного применения.

Состав

Цефоперазон<sup>а</sup> — 250–1000 мг, сульбактам<sup>а</sup> — 250–1000 мг.

Механизм действия

Образование ацильной связи с активным центром транспептидазы бактерий (разрыв связи —СО—N— в β-лактамом кольце): необратимое ингибирование пенициллинсвязывающих белков бактерий, в том числе транспептидаз, участвующих в последней (III) стадии формирования клеточной стенки.

Фармакологические эффекты

- Бактерицидный.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

Показания к применению

- Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами.
- Внутривентрикулярные инфекции (перитонит).
- Сепсис.
- Профилактика и лечение инфекционных осложнений.

Противопоказания — см. приложение ☉

Побочные эффекты

Составляют 7,5%; далее — см. приложение ☞.

Передозировка — см. приложение ☞

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☞

Беременность

Цефоперазон\*. Рекомендации FDA — категория В. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились.

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.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

#### 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 III 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 (III) стадии формирования клеточной стенки.

Фармакологические эффекты

- Бактерицидный.

Фармакокинетика — см. приложение ☞

### Показания к применению

- Инфекции органов малого таза.
- Сепсис; далее — см. приложение ☉.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность (в том числе к пенициллинам, другим цефалоспорином, карбапенемам).
- *С осторожностью!* Период новорожденности, кормление грудью (в незначительных концентрациях выделяется с молоком); ХПН, неспецифический язвенный колит, беременность.

### Побочные эффекты

Составляют 4–16%; далее — см. приложение ☉.

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

### Беременность

Рекомендации FDA — категория В. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились. Проникает через плаценту.

### Кормление грудью

Проникает в грудное молоко, обычно в низких концентрациях. Осложнения не зарегистрированы.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Парентеральное введение

- Клафоран<sup>а</sup>, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1000 мг — 1 г №17 820; 1000 мг №1; Patheon Inc, Великобритания; далее — см. приложение ☉.

### Цефтазидим<sup>а</sup> (Ceftazidime<sup>а</sup>)

Фармакологический/химический класс

- β-Лактамные антибактериальные средства, другие/цефалоспорины III 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 (аутолизинов) бактерий.

### Фармакологические эффекты

- Бактерицидный.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

### 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, лица с синдромом мальабсорбции (повышен риск снижения протромбиновой активности, особенно у лиц с выраженной почечной и/или печеночной недостаточностью).

### Побочные эффекты

Составляют 12,2%; далее — см. приложение ☉.

### Передозировка

- Синдром нейрорефлекторной возбудимости, судороги, тошнота, рвота, диарея.
- Лечение симптоматическое — противосудорожная терапия.

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

### Беременность

Рекомендации FDA — категория 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.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### 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<sup>▲</sup> (*Ceftriaxone*<sup>▲</sup>)

Фармакологический/химический класс

- β-Лактамные антибактериальные средства, другие/цефалоспорины III 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

- Бактерицидный.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

Показания к применению и дозирование

- Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами.
- Профилактика послеоперационной инфекции; далее — см. приложение ☉.
- Гонококковый цистоуретрит — 250 мг внутримышечно 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 (рекомендации Британского Королевского общества акушеров-гинекологов; **уровень доказательности IB**).

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в том числе к другим цефалоспоринам, пенициллинам и карбапенемам).
- *С осторожностью!* Гипербилирубинемия у новорожденных, недоношенные дети, почечная и/или печеночная недостаточность, неспецифический язвенный колит, энтерит или колит, связанный с применением антибактериальных средств, беременность, кормление грудью.

Побочные эффекты

- Глухота; далее — см. приложение ☉.

Передозировка

- Синдром нейрорефлекторной возбудимости, судороги, тошнота, рвота, диарея.
- Лечение симптоматическое — противосудорожная терапия.

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

### Беременность

Рекомендации FDA — категория 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<sup>а</sup>, 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<sup>а</sup>, 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<sup>а</sup> (Cefuroxime<sup>а</sup>)

Фармакологический/химический класс

- β-Лактамные антибактериальные средства, другие/цефалоспорины II 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 (III) стадии формирования клеточной стенки.

Фармакологические эффекты

- Бактерицидный.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

Показания к применению

- Заболевания органов малого таза (эндометрит, аднексит, цервицит).
- Гонорея.
- Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами.
- Профилактика инфекционных осложнений при операциях.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность (в том числе к другим цефалоспори-нам, пенициллинам и карбапенемам).
- *С осторожностью!* Период новорожденности, недоношенные дети, ХПН, кровотечения и заболевания ЖКТ (в том числе в анамнезе, неспецифический язвенный колит), ослабленные и истощенные лица, беременность, кормление грудью.

**Побочные эффекты**

Составляют 7,9–15,6%; далее — см. приложение ☉.

**Передозировка**

- Синдром нейрорефлекторной возбудимости, судороги, тошнота, рвота, диарея.
- Лечение симптоматическое — противосудорожная терапия, гемодиализ.

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

**Беременность**

Рекомендации FDA — категория 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.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

**Для приема внутрь**

- Цефуросим<sup>▲</sup>, 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<sup>▲</sup> (Ciprofloxacin<sup>▲</sup>)**

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

- Бактерицидный.

Фармакокинетика — см. приложение ☞

### Показания к применению

- Инфекции органов малого таза и половых органов (аднексит, сальпингит, оофорит, эндометрит, тубовариальный абсцесс, пельвиоперитонит).
- 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

Наблюдаются у 12,9–15,0% пациентов при системном применении; далее — см. приложение ☞.

Передозировка — см. приложение ☞

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☞

### Беременность

Рекомендации FDA — категория C. 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 250 мг №20; 250 мг №6; РФ.

- Ципробай\*, таблетки 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

- Бактерицидный.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

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 IIВ**).
- Лечение урогенитального хламидиоза 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**) (рекомендации Британского Королевского общества акушеров-гинекологов).

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность, заболевания печени, беременность, кормление грудью.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

**Способ применения и дозы**

- Внутрь за 1,5–2,0 ч до еды; 250–500 мг 4 раза в сутки; высшая разовая доза — 500 мг, суточная — 2 г.
- Внутривенно 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 — категория 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**

- Эрмицин, этромицин, лубомиин, пантомицин, тортроцин, эрацин, илозон, эрик, меромицин, мономицин, эригексал, эритромен, эритропед.
- Для приема внутрь: таблетки 0,1 и 0,25 г, таблетки 0,1 и 0,25 г с кишечнорастворимым покрытием. Мазь 1%.

**4.2. Противогрибковые препараты**

Наименование препарата	РЛС		Критерии безопасности (FDA)	
	Разрешен		Беременность	Лактация
	при беременности	при лактации		
<b>Противогрибковые ЛС</b>				
Итраконазол	Да	Нет	С	Нет данных
Кетоконазол	Во II, III триместрах	С осторожностью	С	Нет данных
Клотримазол	Во II, III триместрах	Да	В (интравагинально) С (внутри)	Нет данных
Натамицин	Да	Да	с	Нет данных
Сертаконазол	Да	Да	С	Нет данных

Окончание табл.

Наименование препарата	РЛС		Критерии безопасности (FDA)	
	Разрешен		Беременность	Лактация
	при беременности	при лактации		
Флуконазол	Нет	Нет	C	Нет данных
Фентиконазол	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Бутоконазол	Нет	Нет	C	Нет данных

Микотическая инфекция у беременных, представленная кандидозом слизистой оболочки влагалища, прочно занимает лидирующую позицию в структуре специфических инфекций репродуктивных органов в период гестации.

Вульвовагинальный кандидоз является причиной осложненного течения беременности и родов: угроза прерывания беременности, невынашивание плода, плацентарная недостаточность, преждевременные роды, гнойно-воспалительные осложнения в родах и в послеродовом периоде. Особую тревогу вызывает риск анте- и интранатального инфицирования плода.

Профессорами Л.С. Целкович и М.Е. Шляпниковым на базе Самарского государственного медицинского университета проведено исследование, целью которого явилась оптимизация терапии пациенток с вульвовагинальным кандидозом на фоне угрозы прерывания беременности (со II триместра). В группу наблюдения было включено 66 женщин.

Всем пациенткам было назначено комплексное лечение по поводу угрозы прерывания беременности с включением антимикотического препарата Ливарол по схеме: 1 вагинальный суппозиторий на ночь в течение 5–10 дней. Пятидневный курс локального применения кетоконазола оказался достаточным и эффективным у 90% пациенток. У 10% терапия была продолжена до 10 суток для полного купирования симптомов ВВК. Через 10 дней после завершения терапии препаратом Ливарол у всех 66 пациенток было достигнуто клинико-микробиологическое излечение: у 92,4% пациенток бактериоскопически не обнаружены возбудители ВВК, всего у 7,6% бактериоскопически был выявлен мицелий грибка на фоне отсутствия жалоб и клинических признаков кольпита. Результат оценивается исследователями как отличный: благодаря комплексному лечению угроза прерывания беременности была снята.

**Ливарол в форме вагинальных свечей отлично переносится пациентками в период беременности, в том числе при длительности курса 10 дней, даже при применении на фоне угрозы прерывания беременности.**

*Печатается на правах рекламы.*

## 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 (*Microsporum 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*.
- Не эффективен в отношении *Mucor mucedo*, *Rhizopus spp.*, *Candida krusei*, *Aspergillus spp.*, бактерий, риккетсий и вирусов.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

Показания к применению и дозирование

- Вульвовагинальный кандидоз — 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. Рецидивы на фоне лечения возникают у 35% пациентов (рекомендации Британского Королевского общества акушеров-гинекологов; **уровень доказательности IA**).

Противопоказания

- Сердечная недостаточность, гиперчувствительность.



- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью, нарушение функции печени, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, нарушения электролитного баланса, хроническая почечная недостаточность.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка

- Сердечно-легочная недостаточность.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA — категория C. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Не применять или прекратить кормление грудью!

Отличительные характеристики — см. приложение ☉

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

**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 ☉.

Как правило, в случае кандидозного вульвовагинита назначают 5-дневные курсы лечения, однако у беременных обоснованным считается проведение более длительного 7-дневного курса (**уровень доказательности А**).

## **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.

### 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.
- 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*.
- Умеренная устойчивость у *Aspergillus spp.*, *Sporothrix schenckii*.
- Не эффективен в отношении *Mucor mucedo*, *Rhizopus spp.*, *Candida krusei*, бактерий, риккетсий и вирусов.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

### Показания к применению

- Микозы половых органов; далее — см. приложение ☉.
- Поддерживающая терапия при кандидозном вульвовагините 1 раз в сутки. Рецидивы возникают у 5% пациенток. При длительном лечении необходимо оценивать функцию печени: вследствие гепатотоксичности возможны нарушения при пероральном применении (рекомендации Британского Королевского общества акушеров-гинекологов; **уровень доказательности IA**).

### Противопоказания

При пероральном применении:

- беременность, кормление грудью, гиперчувствительность, печеночная и почечная недостаточность;
- **С осторожностью!** Возраст женщины старше 50 лет, одновременный прием потенциально гепатотоксичных средств, алкоголизм, недостаточность коры надпочечников и гипопища.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия

См. итраконазол, флуконазол.

Беременность

Рекомендации FDA — категория С.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Не применять или прекратить кормление грудью!

При интравагинальном применении — с осторожностью.

Отличительные характеристики — см. приложение ☉

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### **Интравагинально**

- Ливарол<sup>®</sup>, суппозитории вагинальные 400 мг №5, №10; ОАО «Нижфарм»; далее — см. приложение ☉.

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний в гинекологии часто требует применения системных противомикробных препаратов. Антибактериальная терапия (в особенности антибиотиками широкого спектра действия) является одним из провоцирующих факторов развития вульвовагинального кандидоза (ВВК). На базе Государственной медицинской академии г. Челябинска канд. мед. наук О.И. Летяевой было проведено следующее исследование, в котором участвовало 125 пациенток с различными воспалительными заболеваниями репродуктивного тракта, требующими применения системной антибактериальной терапии.

- Первой группе из 65 женщин в комплекс лечебных мероприятий был включен Ливарол для предупреждения риска развития урогенитального кандидоза (ВВК): по 1 суппозиторию на ночь в течение 10 дней, начиная с первого дня системной антибиотикотерапии.
- Пациенткам второй группы (60 женщин), проводилась только системная антибактериальная терапия.

Группы пациенток не отличались по предрасположенности к развитию ВВК.

Результаты: 10 дневный курс Ливарола с первого дня приема антибиотиков в 7 раз сократил вероятность возникновения ВВК. В условиях отсутствия профилактики у 22% пациенток в течение 1 мес после завершения системной антибиотикотерапии возникло такое осложнение, как ВВК, что потребовало дополнительной терапии. В группе, использовавшей Лива-

рол в качестве профилактической противогрибковой терапии осложнение было всего у 3% пациенток.

**Выводы:** описанный опыт позволяет рекомендовать препарат Ливарол по 1 свече интравагинально в течение 10 дней для профилактики ВВК во время системной антибиотикотерапии урогенитальных инфекций.

*Печатается на правах рекламы.*

## 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.
- 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*.
- Активен в отношении грамположительных (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium minutissimum*) и грамотрицательных микроорганизмов (*Bacteroides spp.*, *Gardnerella vaginalis*), простейшие (*Trichomonas vaginalis*).
- Умеренная устойчивость у *Aspergillus spp.*, *Sporothrix schenckii*.
- Не влияет на *Mucor mucedo*, *Rhizopus spp.* и *Candida krusei*.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

Показания к применению и дозирование

- Кандидозный вульвовагинит интравагинально в течение 10–14 дней (**уровень доказательности IA**).
- Поддерживающая терапия при кандидозном вульвовагините 500 мг в сутки интравагинально 1 раз в месяц (рекомендации Британского Королевского общества акушеров-гинекологов; **уровень доказательности IA**).
- Интравагинально. Крем или гель в дозе 5 г вводят глубоко во влагалище 1 раз в день в течение 3 дней. Кандидозный вульвит, баланит — 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). Уретрит — инстилляции 1% раствора в течение 6 дней; далее — см. приложение ☉.

Противопоказания

- Беременность (I триместр), гиперчувствительность, менструальный период (для вагинальных форм).
- *С осторожностью!* Кормление грудью.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия

См. флуконазол, итраконазол.

Беременность

Рекомендации FDA — категория 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 ☉

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

**Местное и наружное применение**

- Клотримазол<sup>а</sup>, мазь для наружного применения 1% — 40 г №1; 1% — 15 г №1; Вертекс, ЗАО, РФ; далее — см. приложение ☉.

**Натамицин (Natamycin)**

Фармакологический/химический класс

- Противогрибковые средства / противогрибковый антибиотик.

**Терапевтический класс**

- Противогрибковый препарат для наружного применения.

**Механизм действия**

Противогрибковый полиеновый антибиотик группы макролидов, обладает широким спектром противогрибкового действия. Оказывает фунгицидное действие. Натамицин связывает стеролы клеточных мембран, нарушая их целостность и функции, что приводит к гибели микроорганизмов. К натамицину чувствительны большинство патогенных дрожжевых грибов, особенно *S. albicans*.

Менее чувствительны к натамицину дерматофиты. Резистентность к натамицину в клинической практике не наблюдалась.

**Фармакологические эффекты**

- Противогрибковый.
- Фунгицидный.

**Фармакокинетика**

При приеме внутрь натамицин практически не абсорбируется из ЖКТ. При нанесении на неповрежденную кожу и слизистые оболочки практически не подвергается системной абсорбции.

**Показания к применению и дозирование****Вагинальные суппозитории**

- Вульвовагинальный кандидоз — 100 мг (1 вагинальный суппозиторий) в течение 6–9 дней. Суппозиторий вводят во влагалище в положении лежа, как можно глубже, 1 раз в сутки на ночь. При упорном течении вагинитов, вызванных *S. albicans*, дополнительно назначают препарат внутрь (по 1 таблетке 4 раза в сутки в течение 7–10 дней).

**Крем**

- Инфекции кожи и слизистых, вызванные *Candida* или другими чувствительными дрожжевыми, дрожжеподобными грибами, дерматофитами (в том числе баланопоститы, отомикозы).

**Таблетки**

- Профилактика развития кандидоза после приема антибиотиков, кортикостероидов, цитостатиков.

**Противопоказание**

- Гиперчувствительность.

**Побочные эффекты**

- Со стороны пищеварительной системы: возможны тошнота, диарея (возникают в первые дни при приеме внутрь и проходят самостоятельно в ходе лечения).
- Местные реакции: возможны легкое раздражение, ощущение жжения.

## Беременность и кормление грудью

Возможно применение при беременности и в период лактации по показаниям в рекомендуемых дозах.

Отличительные характеристики — см. приложение ☉

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Для приема внутрь

- Пимафуцин, суппозитории вагинальные 100 мг №3, 6; таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 100 мг №20; крем для наружного применения 2% — тубы 30 г; Astellas Pharma, Нидерланды.

## 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*), а также в отношении грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium minutissimum*.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

**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.

Побочные эффекты — см. приложение ☞

**Передозировка**

Не установлена.

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☞

**Беременность**

Рекомендации FDA — категория C. Применять *с осторожностью!*

**Кормление грудью**

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Применять *с осторожностью!*

Отличительные характеристики — см. приложение ☞

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

**Местное и наружное применение**

- Залаин<sup>®</sup>, вагинальные суппозитории 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 и местного применения/производные триазола.

**Терапевтический класс**

- Противогрибковые средства для системного применения.

**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*.

#### Фармакокинетика — см. приложение ☉

#### 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 (рекомендации Британского Королевского общества акушеров-гинекологов).

#### Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, гиперчувствительность (в том числе к другим азолам).
- **С осторожностью!** Нарушение функций печени, ИБС, хроническая обструктивная болезнь легких, цирроз печени, ХПН, возникновение сыпи на фоне применения флуконазола у лиц с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными (системными) грибковыми инфекциями, одновременный прием терфенадина\* и флуконазола в дозе менее 400 мг/сут.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA — категория С.

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; Pfizer, Франция.
- Микосист\*, капсулы 100 мг №7; 150 мг №1; 50 мг №7; 100 мг №28; 150 мг №2; Gedeon Richter, Венгрия; далее — см. приложение ☉.

### Фентиконазол (*Fenticonazole*)

Фармакологический/химический класс

- Противогрибковый препарат широкого спектра действия для местного применения в гинекологии. Фентиконазол (действующее вещество Ломексина) является синтетическим производным имидазола (его рацемическая смесь в форме азотнокислой соли фентиконазола).

Терапевтический класс

- Противогрибковые средства для местного применения.

Механизм действия

Механизм действия заключается в ингибировании синтеза эргостерола, регулирующего проницаемость клеточной мембраны грибов.

В отличие от других известных азольных соединений (в частности, эконазола, миконазола и кетоконазола) фентиконазол ингибирует биосинтез протеаз *Candida spp.*

Фармакологические эффекты

- Фунгистатический, фунгицидный.

Спектр противомикробной активности

- Активен в отношении дрожжевых грибов *Candida spp.* (включая *C. albicans*) и грамположительных бактерий (*Sta-*

*phylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*), а также в отношении *Trichomonas vaginalis*.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

### Показания

- Вульвовагинальный кандидоз, вагинальный трихомониаз (в составе комплексной терапии).

### Способ применения и дозы

- Одну капсулу (600 мг или 1000 мг) вводят глубоко во влагалище в положении лежа, перед сном, однократно. При необходимости проводят повторное применение через 3 дня.
- Вагинальный трихомониаз. При лечении инфекций, вызванных *Trichomonas vaginalis*, возможно повторное введение капсулы (600 мг или 1000 мг) через 24 ч.
- Крем вагинальный 2% (5 г) вводят глубоко во влагалище в положении лежа, 1 раз в сутки, перед сном или, при необходимости, 2 раза в сутки — утром и вечером. Курс лечения 7 дней. Во избежание реинфицирования рекомендуется одновременно проводить лечение партнера кремом, который наносят на головку полового члена и крайнюю плоть.
- При необходимости курс лечения можно повторить через 10 дней.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к препарату, беременность, лактация, детский возраст. Препарат не рекомендуется назначать во время менструации.
- Для крема: повышенная чувствительность к препарату, беременность и лактация.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

### Передозировка

В связи с низкой степенью абсорбции в системный кровоток передозировка маловероятна.

### Применение при беременности и в период грудного вскармливания

В связи с недостаточностью данных безопасного применения препарата в периоды беременности и лактации, применение препарата в эти периоды не рекомендуется.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

### Для приема внутрь

- Ломексин<sup>+</sup>, капсулы 600 мг, 1000 мг — по 1–2 капсуле в блистер; Catalent Italy.
- Ломексин<sup>+</sup>, крем вагинальный 2%, 78 г; Milan Italy.

## Бутоконазол (*Butoconazole*)

Фармакологический/химический класс

- Противогрибковые средства.

Терапевтический класс

- Противогрибковые средства.

Механизм действия

Блокирует образование эргостерола из ланостерола в клеточной мембране гриба, увеличивает ее проницаемость, что приводит к лизису клетки. Активен *in vitro* в отношении грибов рода *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporium*, *Epidermophyton* и некоторых грамположительных бактерий. Клиническая эффективность продемонстрирована при вагинальных инфекциях, вызванных *Candida albicans* (преимущественно вызывающих вульвовагинальные кандидозы).

Фармакологические эффекты

- Фунгицидный.

Спектр противомикробной активности

- Обладает фунгицидной активностью против грибов *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporium*, *Epidermophyton* и некоторых грамположительных бактерий.

Фармакокинетика

Крем обладает высоким биоадгезивным свойством. При интравагинальном введении абсорбируется около 1,7% введенной дозы.  $C_{\max}$  в крови составляет 2–18,6 нг/мл и достигается через 13 ч. Бутоконазол подвергается интенсивному метаболизму, частично выводится с мочой и с желчью.

Показания

- Кандидоз влагалища, вызванный *Candida albicans*.

Способ применения

- Аппликатор предназначен для однократного применения. Нельзя использовать аппликатор, если колпачок удален. Осторожно вводят аппликатор как можно глубже во влагалище.
- Медленно надавливая на поршень, выдавливают из аппликатора крем.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к препарату, беременность, лактация.

### Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Возможно только в том случае, если потенциальная польза значительно превосходит вред, причиняемый плоду или ребенку.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

#### Интравагинально

- Гинофорт®, крем вагинальный 20 мг/г; аппликатор 5 г, Gedeon Richter (Венгрия); производитель: KV Pharmaceutical Co (США).

### 4.3. Противовирусные препараты, в том числе для профилактики и лечения ВИЧ-инфекции

Наименование препарата	РЛС		Критерии безопасности (FDA)	
	Разрешен		Беременность	Лактация
	при беременности	при лактации		
<b>Противовирусные ЛС</b>				
Ацикловир	Да	С осторожностью	В	С осторожностью
Валацикловир	Да	С осторожностью	В	С осторожностью
Валганцикловир	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Ганцикловир	Нет данных	Нет данных	С	Запрещен
Вирамун	С осторожностью	Нет	С	С осторожностью
Зидовудин	С осторожностью	С осторожностью	С	С осторожностью
Ламивудин	С осторожностью	С осторожностью	С	С осторожностью
Нелфинавир	С осторожностью	Нет	В	Запрещен
Фосфазид	После 14 нед	Нет	Нет данных	Запрещен

#### 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.

### Фармакологический эффект

- Противовирусный.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

Показания к применению и дозирование

### Внутри

- 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 (рекомендации Британского Королевского общества акушеров-гинекологов; **уровень доказательности А**).

### 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 недель беременности до родов (ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. June 2007. №82. P. 294–303).

## Противопоказания

- Гиперчувствительность (в том числе к валацикловиру).
- *С осторожностью!* Дегидратация, почечная недостаточность, неврологические нарушения (в том числе в анамнезе), вызванные внутривенным введением цитотоксических препаратов, беременность, кормление грудью.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

## Беременность

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

## Кормление грудью

Проникает в грудное молоко, обычно в низких концентрациях. Нарушения не зарегистрированы.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

## Для приема внутрь

- Ацикловир<sup>а</sup>, таблетки 200 мг №20; РФ; далее — см. приложение ☉.

## Валацикловир (*Valaciclovir*)

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

Фармакологическое действие — противовирусное. В организме быстро и почти полностью превращается в ацикловир, который после фосфорилирования приобретает специфическую активность. Ацикловир является структурным аналогом пуриновых нуклеозидов, взаимодействует с вирусной ДНК-полимеразой и блокирует размножение вирусов.

После приема внутрь валацикловир быстро абсорбируется 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.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

Показания к применению

- Инфекции слизистых оболочек, вызванные вирусом простого герпеса (в том числе генитальный герпес). Профилактика рецидивов заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса.

Противопоказания — см. приложение ☉

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

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 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 недель беременности до родов (ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. June 2007. №82. P. 294–303).

Беременность

Рекомендации FDA — категория В. Проходит через плаценту. Неблагоприятного действия на плод не выявлено.

Кормление грудью

Неблагоприятного действия на ребенка не выявлено.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

- Валтрекс, таблетки, покрытые оболочкой, 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 ацикловиримонофосфат, который избирательно накапливается в инфицированных вирусом клетках. Ацикловиримонофосфат под воздействием клеточных фосфорилаз превращается в ацикловири трифосфат, 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 — см. приложение ☉

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 — 900 мг 1 раз в сутки. При ухудшении течения курс индукционной терапии можно повторить.
- Профилактика цитомегаловирусной инфекции — 900 мг 1 раз в сутки с 10-х по 100-е сутки после вмешательства.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в том числе к ацикловиру, ганцикловиру).
- Гемоглобин ниже 80 г/л, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 10 мл/мин).
- Беременность, кормление грудью, детский возраст (до 12 лет).
- *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 — см. приложение ☉

### Беременность

Рекомендации FDA — категория C. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились. 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.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Для приема внутрь

- Вальцит\*, таблетки 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.

### Фармакологический эффект

- Противовирусный.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

**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 5 мг/кг с постоянной скоростью в течение 1 ч каждые 12 ч (суточная доза — 10 мг/кг). Курс лечения — 14–21 день. Длительное поддерживающее лечение — 6 мг/кг в сутки в течение 5 дней или 5 мг/кг в сутки ежедневно (проводят в том числе у больных из группы риска возникновения рецидива).
  - ✦ Профилактическое лечение — 1 г 3 раза в сутки.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность (в том числе к валганцикловиру\*).
- Врожденная или неонатальная цитомегаловирусная инфекция.
- Период лактации.
- *С осторожностью!* Беременность (возможно назначение только по жизненным показаниям).

Побочные эффекты — см. приложение ☞

Передозировка — см. приложение ☞

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☞

**Беременность**

Рекомендации FDA — категория C. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились. 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.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

**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

- Нунуклеозидный 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.

### Фармакологический эффект

- Противовирусный.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

### Показания к применению

- 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 двумя антиретровирусными препаратами).
- Для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку — однократно беременной женщине 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 эффекты — см. приложение ☉

Противопоказания — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

### Беременность

Рекомендации FDA — категория С. Проходит через плаценту, соотношение концентраций в крови матери и в плаценте — 1,0.

### Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Применение с осторожностью!

### Торговые наименования, формы выпуска

- Вирамун (Viramune). Международное непатентованное название (МНН): Невирапин (Nevirapine) таблетки 200 мг — 60 или 100 штук; суспензия для приема внутрь 50 мг/5 мл, флакон 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.

Фармакологический эффект

- Противовирусный.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

Противопоказания

- Гиперчувствительность, выраженная неэтропения, гипохромная анемия. Миопатия, гепатомегалия с жировой дистрофией.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Способ применения и дозы

- Внутрь. Взрослым начальная доза — 200 мг каждые 4 ч (1200 мг/сут). Диапазон дозировок — 500–1500 мг/сут. Поддерживающая доза — 1000 мг в день в 4–5 приемов.
- Назначение монотерапии зидовудином при беременности для профилактики вертикальной передачи ВИЧ возможно у женщин с сохраненным иммунитетом.

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% (рекомендации Британского Королевского общества акушеров-гинекологов; **уровень доказательности A**).

- Комбинированные схемы лечения во время беременности применяют при прогрессировании заболевания (снижение уровня CD4 клеток  $<350 \times 10^6/\text{л}$ ) или выявлении высокой вирусной нагрузки (10 000–20 000 копий/мл) (рекомендации Британского Королевского общества акушеров-гинекологов; **уровень доказательности A**).

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.

### Беременность

Рекомендации FDA — категория C. Проходит через плаценту, соотношение концентраций в крови матери и в плаценте — 0,85. Применяется в период беременности для профилактики передачи ВИЧ-инфекции ребенку от инфицированной матери. Ограниченные исследования показывают отсутствие тератогенного эффекта.

### Кормление грудью

Хорошо проникает в грудное молоко, в котором создает концентрации, равные плазменным. Применение с осторожностью!

### Торговые наименования, формы выпуска

- 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-трифосфат, 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.

Фармакологический эффект

- Противовирусный.

Фармакокинетика — см. приложение 🌐

Показания к применению

- ВИЧ-инфекция.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия

Триметоприм повышает концентрацию в крови.

Передозировка — см. приложение ☉

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 — категория C. Проходит через плаценту, соотношение концентраций в крови матери и в плаценте — 1,0.

Кормление грудью

*С осторожностью!*

Торговые наименования, формы выпуска

- Зеффикс, эпивир, эпивир ТриТиСи, таблетки 0,1 г и 0,15 г №14; 0,5% и 1,0% 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 инфицированию ВИЧ. Связывается с активным участком ВИЧ-протеиназы и обуславливает появление дефектных вирусных частиц, не способных инфицировать другие клетки. Активен в отношении широкого спектра лабораторных и клинических штаммов ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Фармакологический эффект

- Противовирусный.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

### Показание к применению

- ВИЧ-1 инфекции у взрослых.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность, кормление грудью.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

### Способ применения и дозы

- Внутрь, предпочтительно во время еды по 750 мг (3 таблетки по 350 мг) 3 раза в сутки.

### Беременность

Рекомендации FDA — категория В. Адекватные данные о безопасности отсутствуют.

### Кормление грудью

Грудное вскармливание запрещено!

### Торговое наименование, форма выпуска и производитель

- Вирасепт, таблетки 250 мг; порошок для приема внутрь 50 мг/г во флаконах 144 г; F. Hoffmann–La Roche Ltd, Швейцария.

## 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

### Фармакологический эффект

- Противовирусный.

Фармакокинетика — см. приложение ☉



**Показание к применению**

- Комбинированная терапия ВИЧ-инфекции в сочетании с противоретровирусными средствами.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность.

Побочные эффекты — см. приложение ☞

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☞

**Способ применения и дозы**

- Внутрь 1200 мг 3 раза в сутки, не позже чем через 2 ч после еды.

**Беременность**

Рекомендации FDA — категория В. Адекватные данные о безопасности отсутствуют.

**Кормление грудью**

Нет данных. Грудное вскармливание запрещено.

**Торговые наименования, формы выпуска и производители**

- Инвираса (Invirase®), таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг — 120 штук.
- Фортоваза (Fortovase), капсулы 200 мг — 180 штук.

**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*.

**Фармакологический эффект**

- Противовирусный.

Фармакокинетика — см. приложение ☞

## Показания к применению

- 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), гиперкреатинемия, нейтропения (ниже  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитопения (менее  $25 \times 10^9/\text{л}$ ).

## Побочные эффекты

- Тошнота, рвота, головная боль, редко диарея (на ранних стадиях лечения).

Передозировка — см. приложение ☉

## Способ применения и дозы

Внутрь перед едой, запивая стаканом воды, 2 раза в сутки.

Взрослым — 0,6–1,2 г/сут.

## Беременность

Запрещено применение в I триместре, в остальных — с осторожностью.

Фосфазид 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 применение.

## Торговые наименования, формы выпуска и производители

- Никавир, 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.

## 4.4. Противопаразитарные лекарственные средства

Наименование препарата	РЛС		Критерии безопасности (FDA)	
	Разрешен		Беременность	Лактация
	при беременности	при лактации		
<b>Противопротозойные ЛС</b>				
Метронидазол	Нет	Нет	В	Нет
Орнидазол*	Во II и III триместре	Нет	Нет данных	Нет данных
Тинидазол*	Во II и III триместре	Нет	С	

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

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*).

### Метронидазол (*Metronidazole*)

Фармакологический/химический класс

- Антибиотики и антисептики, исключая сочетания с глюкокортикостероидами/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

Пролекарство. 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 высокорекреотогенный 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

- Эффективен в отношении простейших: *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Lambliа spp.*, *Leishmania spp.*
- Эффективен в отношении возбудителей 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*.
- Не эффективен в отношении *Propionibacterium acnes*.
- Активен также против *Mobiluncus spp.*, *Mycoplasma hominis*, простейших — *Balantidium coli*; не эффективен 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 — см. приложение ☞

### Показания к применению и дозирование

- Урогенитальный трихомониаз — однократно внутрь 2 (**уровень доказательности IA**) или внутрь 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 не эффективен. Во время курса лечения избегать половых отношений.
- Неспецифический вагинит различной этиологии, подтвержденный клиническими и микробиологическими данными, — интравагинально однократно 2 г или 500 мг в сутки 2 раза в день в течение 10 дней.
- Трихомонадный вагинит — внутрь 250 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней или 400 мг 2 раза в сутки в течение 5–8 дней. Дополнительно назначают метронидазол в форме вагинальных свечей или таблеток, при необходимости курс лечения повторяют или повышают дозу до 0,75–1,0 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 — 2 г однократно.

Метронидазол — препарат выбора для лечения трихомонадного вагинита у беременных (**уровень доказательности A**), 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 трихомоноз 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 г (полный аппликатор) интравагинально 1 раз в сутки в течение 5 дней. Альтернативная схема — метронидазол 2 г однократно внутрь.
- Рецидивирующий бактериальный вагиноз — метронидазол 500 мг 2 раза в сутки 10–14 дней (**уровень доказательности IIIВ**).
- Метронидазол внутрь так же эффективен, как метронидазол в виде геля интравагинально (эффективность — 75–85%; **уровень доказательности IA**).
- Метронидазол 2 г так же эффективен, как и основные 2 схемы (около 85%), однако частота рецидивов выше составляет 35–50% против 20–33% (рекомендации Британского Королевского общества акушеров-гинекологов; **уровень доказательности IA**).
- Инфекции органов малого таза — внутрь 400 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней; далее — см. приложение ☉.

#### Противопоказания

- Беременность (I триместр), кормление грудью, гиперчувствительность; лейкопения в анамнезе, органические поражения ЦНС, в том числе эпилепсия, печеночная недостаточность (в случае назначения больших доз).
- *С осторожностью!* Беременность (II–III триместры), 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 — см. приложение ☉

#### Беременность

Рекомендации FDA — категория В. Препарат быстро проникает через плаценту.

#### Кормление грудью

Проникает в грудное молоко, возможно канцерогенное действие на ребенка.

Отличительные характеристики — 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; Gedeon Richter, Венгрия;
- 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 глюкокортикостероидами/производные 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 — см. приложение ☉

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 вагинальную таблетку следует вводить глубоко во влагалище).
- Профилактика анаэробных инфекций в оперативной 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 ☉.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка

- Симптомы — эпилептиформные судороги, депрессия, периферический неврит.
- Лечение симптоматическое; при судорогах — диазепам.

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке и животных не проводились. Препарат противопоказан в I триместре беременности.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Общие сведения

См. метронидазол.

Отличительные характеристики — см. приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители

**Для приема внутрь**

- Тиберал<sup>а</sup>, таблетки по 500 мг №10; 500 мг №3; F. Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария.
- Орнисид<sup>а</sup>, вагинальные таблетки 500 мг №3; 500 мг №10; Orion Pharma; далее — см. приложение ☉.

**Тинидазол (Tinidazole<sup>а</sup>)**

Фармакологический/химический класс

- Другие антибиотики/производные имидазола.
- Средства для лечения амебиоза 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

- Активен в отношении:
  - ♦ *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Lambliа*;

- ♦ возбудителей анаэробных инфекций: *Bacteroides spp.*, в том числе *B. fragilis*, *Prevotella melaninogenica*; *Clostridium spp.*, *Eubacter spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*

Фармакокинетика — см. приложение ☉

Показания к применению и дозирование

- Трихомониз уrogenитальный — 2 г однократно, 150 мг 3 раза в день 5 дней или 150 мг 2 раза в день 7 дней; вагинальный — необходимо дополнительное местное лечение, эффективность увеличивается при лечении обоих сексуальных партнеров.
- Неспецифический вагинит (внутри 2 г однократно) — 2 г однократно или 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

- Гиперчувствительность, органические заболевания ЦНС, нарушения кроветворения, беременность (I триместр), кормление грудью, детский возраст до 12 лет.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — 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 500 мг №4; Polpharma Pharmaceutical Works S.A., Польша.



- Тиниба\*, таблетки 300 мг №10; 500 мг №4; Cadila Pharmaceuticals Ltd, Индия.
- Тинидазол-акри\*, таблетки 500 мг №4; Акрихин ХФК, ОАО, РФ.

#### 4.5. Комбинированные противомикробные лекарственные средства

Наименование препарата	РЛС		Критерии безопасности (FDA)	
	Разрешен		Беременность	Лактация
	при беременности	при лактации		
Азитромицин + секнидазол + флуконазол	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Метронидазол + миконазол	Во II, III триместрах	Нет	Нет данных	Нет данных
Тернидазол + неомидина сульфат + нистатин + преднизолон	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных

#### Азитромицина дигидрат + секнидазол + флуконазол (Azithromycin + Secnidazole + Fluconazole)

##### Состав

Флуконазол, таблетки 150 мг; азитромицин, таблетки 1 г; секнидазол, 2 таблетки 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

- Трихомонадная, хламидийная, грибковая, сочетанные инфекции органов репродуктивной системы.
  - ♦ 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 — см. приложение ☺

Беременность и кормление грудью

Рекомендовано не применять!

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

#### Для приема внутрь

- Сафоцид, 4 таблетки в одном блистере; Лайка Лэбс Лимитед Индия, дистрибьюция ООО «Штада Маркетинг» .

### Метронидазол + миконазол (*Metronidazole + Miconazole*)

Состав

Метронидазол, таблетки 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.

### 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, суппозитории вагинальные №7, №14; Bayer Schering Pharma AG, Германия;
- Нео-Пенотран форте, суппозитории 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, преднизолона метасульфобензоат натрия 3 мг.

Фармакотерапевтический класс: противомикробное комбинированное средство для местного применения.

#### Фармакологические эффекты

- Противомикробный.
- Противовоспалительный.
- Противогрибковый (фунгистатический и фунгицидный).
- Противопротозойный.

#### Спектр противомикробной активности

- Тернидазол активен в отношении большинства анаэробов, как грамотрицательных, так и грамположительных: бактероидов (включая *B. fragilis*), клостридий (включая *C. difficile*), *Fusobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *P. niger*, *G. vaginalis*. Устойчивым является *P. acnes*.

- Неомидин эффективен по отношению ко многим грамположительным и грамотрицательным микробам (*Staphylococcus*, *Streptococcus* и т.д.), среднеэффективен против аэробных микроорганизмов (*Corinebacterium diphtheriae*, *Listeria monocitogenes*); энтеромикробов. Не активен в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, анаэробных микроорганизмов. Резистентность бактерий к неомидину 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.*
- Преднизолон — оказывает выраженное противовоспалительное и противоаллергическое действие.

#### 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 при оперативном лечении гинекологических заболеваний.
  - ◇ Интравагинально по 1 таблетке на ночь в течение 10 дней. В случае подтвержденного микоза продолжительность лечения 20 дней.

#### Противопоказания

- Гиперчувствительность к активным компонентам препарата, беременность, кормление грудью.

#### Побочные эффекты

- Аллергические реакции.
- Ощущение жжения во влагалище, местное раздражение.

#### Беременность и кормление грудью

Возможно применение препарата со второго триместра беременности.

Применение препарата в первом триместре беременности и в период лактации возможно только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает риск для плода или младенца.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

#### Для интравагинального введения

- Тержинан, таблетки вагинальные №6, №10; Laboratoires Bouchara-Recordati, Франция.

# Иммуотропные лекарственные средства. Лекарственные средства для профилактики резус-конфликта

Современная иммунология располагает средствами, позволяющими воздействовать на иммунную систему несколькими методами.

- Иммунокоррекция (иммуномодуляция) — наиболее часто используемый инструмент в практике врача. Коррекция (модуляция) иммунного ответа позволяет нормализовать нарушенные функции организма.
- Иммуностимуляция — метод интенсивного иммунологического лечения, направленный на временную активизацию некоторых компонентов иммунной системы, одномоментную мобилизацию ресурсов и возможностей как иммунной системы, так и организма в целом.
- Иммунотерапия (или вакцинотерапия) — самый старый метод иммунологического лечения (не путать с иммунопрофилактикой (вакцинацией)).
- Иммунореабилитация — это комплекс мер, направленных на восстановление работоспособности иммунной системы, начиная с перечисленных выше методов и заканчивая рекомендациями по изменению образа жизни и экологической обстановки в окружении каждого конкретного пациента.
- Иммуносупрессия — подавление активности иммунной системы и уничтожение клеток иммунной системы в организме.

Иммуотропные 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 этих препаратов несмотря на отсутствие доказательной базы.

Распространившаяся в последние годы иммунотерапия беременных, имеющая целью противoinфекционное и иммуности-

мулирующее 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, интраглобин, 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.

Что касается беременных, то с конца прошлого столетия традиционное использование антирезус RhD иммуноглобулина в послеродовом периоде сменилось активной иммунопрофилактикой резус конфликта при уже наступившей беременности, но при сохранении методологии профилактики резус-конфликта при последующих беременностях.

**Иммуномодуляторы** составляют группу разных по химическому строению и механизму действия лекарственных препаратов, оказывающих корригирующее действие на иммунную систему. Ситуация, когда собственные защитные механизмы организма дают сбой, может возникнуть при хронических воспалительных заболеваниях, вирусных инфекциях, а также 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 по происхождению.

- **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 каковым относят препараты *бактериального* происхождения, такие как пирогенал, продионозан, 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).

## 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 их 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.

Фармакологический эффект

- Иммуностимулирующий.

Показания к применению и дозирование

- Септические состояния, сопровождающиеся иммунодепрессией (акушерско-гинекологический, хирургический, ожоговый и раневой 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.
- 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.

### Противопоказания

- Беременность.
- Лактация.
- Гиперчувствительность.
- *С осторожностью!* Почечная и/или печеночная недостаточность, угнетение костно-мозгового 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, кардиомиопатия.
- 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

- Совместим с глюкокортикоидами, АКТГ. Интерфероны снижают активность ферментов, связанных с цитохромом Р450.
- Следует соблюдать осторожность при назначении вместе с лекарственными средствами, клиренс которых в значительной степени зависит от системы цитохрома Р450 (противоэпилептические препараты, антидепрессанты).

### Беременность

Рекомендации FDA — категория С. Не применять!

### Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Парентеральное введение

- Иммуноглобулин человека нормальный, раствор для внутримышечного введения 15 мл/доза; ампула 1,5 мл; Микроген, НПО ФГУП МЗ РФ, Россия.

## 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 суппозитория 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<sub>ss</sub> после внутривенного введения — 0,4 л/кг. При парентеральном введении подвергается метаболизму. Не проникает через ГЭБ. T<sub>1/2</sub> при внутримышечном введении — 6–8 ч, при внутривенной инфузии — 3,7–8,5 ч. T<sub>C<sub>max</sub></sub> 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, отека, 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

- Гиперчувствительность, в том числе к продуктам, содержащим какао (важно для назначения препарата в виде ректальных суппозиторий).
- Тяжелые формы аллергических заболеваний; беременность.

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. 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 1 млн МЕ — №1; 1 млн МЕ — №3; 1 млн МЕ — №5; далее — см. приложение ☉.

### Интерферон альфа-2а (*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).

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<sub>ss</sub> — 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<sub>1/2</sub> при внутримышечном введении — 6–8 ч (возможна кумуляция), при внутривенной инфузии — 3,7–8,5 ч (в среднем — 5,1). Максимальный эффект при лечении остроконечных кондилом отмечают через 4–8 нед после начала терапии. T<sub>C, max</sub> 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.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

**Передозировка**

- Повторное введение в больших дозах может сопровождаться глубокой летаргией, вялостью, протрацией 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 нейротоксическое и кардиотоксическое действие лекарственных средств, назначавшихся ранее или одновременно.

**Беременность**

Рекомендации FDA — категория C. Контролируемые исследования на человеке не проводились. При назначении непосредственно перед родами или кесаревым сечением следует помнить о токсическом 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 — 0,600000023841858 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 противоопухолевого 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) — 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 иммунодепрессивными препаратами (не считая заверченный кратковременный курс лечения глюкокортикоидами).

Побочные эффекты — см. приложение ☉

### Передозировка

Не описана.

### Беременность

Рекомендации FDA — категория 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; бутылочка 50 мл, 100 мл, 150 мл; Вектор-Медика, Россия.
- Альтевир, раствор для инъекции 1 млн МЕ — 0,5 мл №1, №5, №10; 5 млн МЕ — 1 мл №10; Фармапарк, ООО, РФ.
- Реаферон-ЕС, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения 1 млн МЕ — №10, №5, 3 млн МЕ — №10; Вектор-Медика, Россия.

**Меглюмина акридонацетат (*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  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -интерферонов (до 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 (курсовая доза — 2,5 г), повторный курс (для закрепления эффекта) — 5–7 инъекций или 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

- Гиперчувствительность, цирроз печени (в стадии декомпенсации).
- Беременность.
- Лактация.

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. Не применять!

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

## 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 полиморфно-ядерных 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 неизмененном виде.

Показания к применению и дозирование

- Герпетическая инфекция различной локализации (в том числе рецидивирующая):
  - ♦ внутрь по 6 таблеток одномоментно за 0,5 ч до еды (не разжевывать) на 1, 3, 6, 9 и 12-й день 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; 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

воспаления, 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, сопровождающиеся интоксикацией:
  - ◊ суппозитории ректальные (дополнительно): хронический рецидивирующий фурункулез, хроническая рецидивирующая герпес-вирусная 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 суппозиторияв);
  - ◊ 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

- Гиперчувствительность, беременность, кормление грудью.
- *С осторожностью!* Воспалительные заболевания прямой кишки.

### Клинически значимые взаимодействия

Не описаны.

### Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Не применять!

### Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### 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 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 иммуностимуляции 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 (2,5–10,0 г). В отдельных случаях, при тяжелых септических состояниях, суточная доза иммуноглобулина может быть увеличена до 1 г/кг массы тела. Курс лечения состоит из 3–10 инфузий, производимых 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!* Декомпенсированная ХСН, сахарный диабет, почечная недостаточность, обострение аллергического процесса, заболевания, в генезе которых ведущими являются иммунопатологические механизмы: коллагеноз, иммунные заболевания крови, нефрит; мигрень, беременность и кормление грудью.

### Побочные эффекты

- Гриппоподобный синдром: повышение температуры тела, озноб, головная боль, слабость.

См. приложение ☉.

### 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. Доказательных данных об использовании с целью профилактики и/или лечения инфекционно-воспалительных заболеваний при беременности нет.

### Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### 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

- Иммуностимулирующий.
- Противовирусный.

Фармакокинетика

Не изучена.

Показания к применению и дозирование

- При инфекционных урогенитальных заболеваниях — 8 мг 1 раз в 2 дня, курс лечения — 4 инъекции.
  - ◇ Для профилактики рецидивов — 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 и генитальном герпесе — 8 мг 1 раз в 3 дня, курс лечения — 3 инъекции.
  - ◇ Для профилактики рецидивов — 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.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность, печеночная и/или почечная недостаточность, беременность.

**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 (деринат, *Derinat*)****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

Деринат быстро всасывается и распределяется в органах и тканях с участием эндолимфатического пути транспорта. При внутримышечном введении дерината  $C_{\max}$  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 воспалительные рецидивирующие заболевания женских половых органов.
  - ◇ По 1 инъекции через день (всего 10 инъекций).
- Вирусные, бактериальные инфекции.

### Противопоказания

- Беременность.
- Лактация.
- Индивидуальная непереносимость.

### Побочный эффект

- 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!



Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### 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  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -интерферонов; стимуляция стволовых клеток костного мозга, усиление антителообразования, увеличение соотношения высокоавидные/низкоавидные 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 2 дней, затем по 125 мг через 48 ч. Курс лечения — 4 нед; далее — см. приложение ☉.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью; 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!

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

**Для приема внутрь**

- Лавомакс, таблетки, покрытые оболочкой, 125 мг №6; 125 мг №10; ОАО «Нижфарм», далее — см. приложение ☉.

**Инозин пранобекс (*Inosine pranobex*)**

Фармакологический/химический класс

- Иммуномодулятор.

Терапевтический класс

- 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 полиморфно-ядерных клеток; усиливает синтез РНК и рибосомального белка. Одновременно подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов посредством связывания с рибосомами клетки.

**Фармакологические эффекты**

- Иммуностимулирующий.
- 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 (втор-

рой 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 I и II, вирусом папилломы человека, цитомегаловирусная инфекция.
- 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: преходящее 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. Безопасность применения не исследовалась.

### Кормление грудью

На время лечения необходимо прекратить грудное вскармливание

### Торговые наименования, формы выпуска и производители

#### Для приема внутрь

- Изопринозин (оригинальный инозин пранобекс), таблетки 500 мг; Teva Pharmaceutical Works Private Co, Венгрия.

- Гроприносин, таблетки 500 мг; Grodziskie Zaklady Farmaceutyczne Polfa Sp. Z. O.O., Польша.

### Вобэнзим (*Wobenzym*)

Фармакологический/химический класс

- Иммуномодулятор

Терапевтический класс

- Противовоспалительное, иммуномодулирующее средство.

Механизм действия

Под действием препарата ускоряется распад медиаторов воспаления, нормализуется активность системы комплемента, осуществляется стимуляция и регуляция уровня функциональной активности моноцитов-макрофагов, естественных киллерных клеток, снижается уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ ) и способствует повышению продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), регулируется уровень иммуноглобулинов и антител, стимулируется интерфероногенез, оказывая иммуномодулирующий эффект.

Оптимизируется течение репаративных процессов, ускоряется лизис токсических продуктов и некротизированных тканей, нормализуется проницаемость стенок сосудов, улучшается микроциркуляция в зоне повреждения.

Создаются условия для повышения концентрации антибиотиков в очаге инфекции.

Энзимы снижают нежелательные побочные эффекты антибиотикотерапии (дисбиоз, синдром раздраженного кишечника).

Фармакологические эффекты

- Противовоспалительный.
- Иммуномодулирующий.
- Антиагрегантный.
- Фибринолитический.

Фармакокинетика

Поступая в организм, таблетки препарата, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, проходят транзитивно верхние отделы желудочно-кишечного тракта, не травмируя желудок и не участвуя в пищеварении. Защитная оболочка таблеток растворяется в тонком отделе кишечника, и энзимы препарата мигрируют через стенку кишечника (эндоцитоз, пиноцитоз). Часть протеолитических энзимов препарата всасывается путем резорбции интактных молекул и образует комплексы с транспортными белками крови — антипротеазами (альфа-2-макроглобулин и альфа-1-антитрипсин). Антипротеаза (альфа-2-макроглобулин) маскирует антигенные детерминанты макромолекул протеаз препарата, что обеспечивает перемещение энзимов по сосудистому

руслу без возникновения аллергической реакции иммунной системы и их доставку в отдаленные участки к очагу воспаления независимо от локализации патологического процесса в организме.

### Показания к применению и дозирование

- Хронические воспалительные заболевания женских половых органов.
  - ◇ Препарат назначают в минимальной терапевтической дозировке от 3 до 5 таблеток 3 раза в день курсом от 2 до 5 нед. В активной стадии заболевания препарат назначают в дозе 7 таблеток 3 раза в день, курс 3 нед. При улучшении состояния пациента доза препарата со 2-й недели может быть снижена до 3 таблеток 3 раза в день с продолжением курса до 1,5 мес. Длительность лечения определяется врачом. При хронических, длительно текущих заболеваниях может применяться по показаниям курсами от 3 до 6 мес с перерывами 2–4 нед.
  - ◇ Для повышения эффективности антибиотиков и уменьшения выраженности побочных эффектов, а также профилактики дисбиоза назначают на весь курс антибиотикотерапии в дозе 5 таблеток 3 раза в день. После завершения курса антибиотиков для восстановления микрофлоры кишечника препарат рекомендуется по 3 таблетки 3 раза в день, курс — 7–14 дней.
  - ◇ Таблетки следует принимать внутрь, не раскусывая, за 30 мин до еды или через 2 ч после приема пищи, запивать водой (150–200 мл).

### Противопоказания

- Индивидуальная непереносимость препарата.
- Заболевания, связанные с повышенной вероятностью кровотечений (гемофилия, тромбоцитопения и др.).
- Проведение гемодиализа.

### Побочные эффекты

В отдельных случаях отмечают незначительные изменения консистенции и запаха кала, кожные высыпания в виде крапивницы, которые проходят после снижения дозы препарата или его отмены. Синдрома отмены и привыкания не отмечено даже при длительном лечении высокими дозами препарата.

### Клинически значимые взаимодействия

При одновременном приеме с другими лекарствами случаи несовместимости не описаны. Повышает концентрацию антибиотиков в очаге воспаления.

### Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена.

Кормление грудью

Применять под контролем врача.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

**Для приема внутрь**

- Вобэнзим, таблетки (драже) в упаковке по 40, 200 или 800 штук; Mucos Pharma, Германия.

### **Пирогенал (*Pyrogenalum*)**

Фармакологический/химический класс

- Иммуномодулятор.

Терапевтический класс

- Иммуностимулирующее средство.

Механизм действия

Индукция синтеза интерферона, стимуляция фагоцитоза, стимуляция активности гиалуронидазы и подавление образования коллагеновых волокон.

Фармакологические эффекты

- Иммуностимулирующий.
- 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 или подкожно в верхней трети внутренней поверхности бедра 1 раз в сутки, начиная с 10–25 мкг, с постепенным повышением дозы до 100–150 мкг. Инъекции производят 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 суппозитория 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 суппозитория. Разовая доза — 1 суппозиторий в сутки.
- Стимулирование восстановительных процессов после повреждений и заболеваний центральной и периферической нервной системы.
- С целью рассасывания патологических рубцов, спаек после ожогов, травм, при спаечном процессе в брюшной полости.
- В комплексной терапии больных инфекционно-воспалительными заболеваниями, особенно при их затяжном, рецидивирующем течении.

#### Противопоказания

- Беременность.
- Лактация.
- Гиперчувствительность, печеночная и/или почечная недостаточность, беременность. 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.
- В ответ на введение пирогенала (см. также *Продигиозан*) врач должен оценить реакцию организма: общую — гипертермия; очаговую — болевой синдром в малом тазу, усиление выделений (необходимо взять материал для микробиологического исследования); местную — гиперемия, инфильтрат в месте введения препарата.

#### 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

- 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), оценивая реакцию организма пациентки.
- Стимулирование восстановительных процессов при хронических воспалительных заболеваниях, в послеоперационном периоде, после лечения 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, кроме повышения температуры 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. Не применять!

Торговое наименование, форма выпуска

### Парентеральное введение

- Продигиозан, ампулы по 1 мл 0,005% раствора для инъекций в упаковке, №10.

### **Полиоксидоний (*Polyoxidonium*) [Азоксимера бромид]**

Фармакологический/химический класс

- Иммуностимулятор.

Терапевтический класс

- Иммуностимулирующее средство.

### Механизм действия

Повышение иммунной резистентности организма в отношении локальных и генерализованных инфекций; антитоксическая

активность (определяется полимерной природой препарата): повышение устойчивости мембран клеток к цитотоксическому 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.  $TC_{max}$  — 1 ч.  $TC_{max}$  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, вагинит (бактериальный и неспецифический) и др.; профилактика инфекционных осложнений у хирургических больных.
  - ◇ *Подкожно или внутримышечно* — 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* — 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 суппозиторов. При необходимости курс повторяют через 3–4 мес.

#### Противопоказания

- Гиперчувствительность, беременность, кормление грудью.

#### Беременность

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

#### Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

#### 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. Левамизол в течение 2 дней полностью выделяется 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), хронический активный гепатит В, персистирующий вирусный гепатит.
- Иммунодефицитные состояния и аутоиммунные заболевания.
- Аскаридоз.
- Анкилостомидоз.

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 декариса 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.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

**Энтеральное введение**

- Декарис, таблетки 50 мг, 150 мг в упаковке; Gedeon Richter, Венгрия.

**Глюкозаминил мурамилдипептид (ликопид, *Licopid*)**

Фармакологический/химический класс

- Иммуномодулятор.

Терапевтический класс

- Иммуностимулирующее средство.

**Механизм действия**

Биологическая активность препарата обусловлена наличием специфических рецепторов (NOD-2) к глюкозаминил-мурамилдипептиду (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.

**Фармакологический эффект**

- Иммуностимулирующий.

**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 неизмененном 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 ☉.

**Противопоказания**

- Беременность.
- Лактация.
- Гиперчувствительность.

**Побочный эффект**

- Повышение температуры тела до субфебрильных цифр.

**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, таблетки 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, таблетки 1 мг №10; 1 мг №20; 10 мг №10; 10 мг №20; Пептек, ЗАО, РФ.

**Имунофан (Imunofan) [аргинил- $\alpha$ -аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин]**

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 сыворотке крови.

### Фармакокинетика

Полная абсорбция из места инъекции, быстрое разрушение до составляющих аминокислот.

### Показания к применению и дозирование

- Инфекции (ЦМВ- и герпетическая, хламидийная инфекция, токсоплазмоз, пневмоцистоз, криптоспоририоз) 1 мл 1 раз в 3 дня (курс – 10–15 инъекций, 10–15 суппозиториев); далее – см. приложение ☉.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность, беременность.

### Побочные эффекты

- Аллергические реакции (не зарегистрированы).

### Клинически значимые взаимодействия

Можно назначать в сочетании со стероидными и нестероидными ПВС.

### 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; 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 и дозирование

- Профилактика резус-конфликта.
  - ✦ У резус-отрицательных женщин, не сенсибилизированных 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 сроках 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 изоиммунизации 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 произведено 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 Rho(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 антирезус Rho(D), раствор для внутримышечного введения 0,15 мг/мл – 1 мл №20; РФ.
- Иммуноглобулин G антирезус Rho(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.



# Лекарственные средства, используемые для лечения экстрагенитальных заболеваний при беременности

Профилактика акушерских и перинатальных осложнений у больных беременных — важнейшая задача всей системы здравоохранения. Особую актуальность ей придает тот факт, что экстрагенитальные заболевания в течение ряда последних лет (начиная с 2007 года) занимают первое место в структуре причин материнской смертности (МС) в РФ. Порядок оказания акушерско-гинекологической помощи (приказ МЗ РФ №808) жестко регламентирует оказание помощи беременным, страдающим экстрагенитальными заболеваниями, профильными специалистами как на амбулаторном, так и на стационарном этапах оздоровления на протяжении всей беременности, включая родоразрешение.

В мире признано, что только такой подход, а не лечение больных женщин в отделениях патологии беременных, позволяет снизить МС в первую очередь от сердечно-сосудистых, а также нефрологических, эндокринных (сахарный диабет) и других заболеваний. Решению этой благородной задачи подчинена деятельность врачей многих специальностей: терапевтов, кардиологов, кардиохирургов, нефрологов, гематологов и т.д.

Отсутствие в отделениях патологии беременных возможности оказания специализированной помощи, прежде всего при сердечно-сосудистых заболеваниях, делает невозможным прогнозирование ее эффективности в снижении МС при соматических заболеваниях.

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. Акушер не должен лечить, к примеру, пороки сердца и связанные с этим нарушения кровообращения. От него требуется 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.

В то же время при компенсированном течении экстрагенитального заболевания, не требующего специализированной медицинской помощи, задачей акушера является выявление и профилактика перинатальных осложнений как следствия нарушений гомеостаза экстрагенитальным заболеванием (универсальная ангиопатия, в том числе сосудов матки при гипертонической болезни), так и обусловленных постоянно или временно назначаемым лечением (сахарный диабет, эпилепсия, хронические obstructивные заболевания легких и др.).

Поэтому в данной главе не содержатся сведения о патогенетической терапии экстрагенитальных заболеваний, а приводятся сведения о влиянии ЛС на состояние эмбриофетальной и фетоплацентарной систем.

Особенности применения лекарственных средств при экстрагенитальных заболеваниях во время беременности и лактации обязывают иметь четкое представление о характеристиках препаратов.

## 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	Во II и III триместрах	Да	B	Нет данных
Железа (III) гидроксид декстран	Во II и III триместрах	Да	Нет данных	Нет данных
Железа (III) гидроксид полимальтозат	Во II и III триместрах	Да	C	Нет данных
*Железа сульфат + аскорбиновая кислота	Да	Да	Нет данных	Нет данных
*Железа сульфат + фолиевая кислота + цианокобаламин	Во II и III триместрах	Да	Нет данных	Нет данных
*Железа сульфат + серин	Да	Да	Нет данных	Нет данных

\*Соли двухвалентного железа усваиваются лучше, чем соли трехвалентного железа, несмотря на то что последние 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]. In: 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.

Фармакологические эффекты

- Антианемический.
- Восполнение дефицита железа.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

Фармакодинамика — см. приложение ☉

Показания к применению

- Железодефицитная анемия у беременных<sup>1</sup>.
- Послеродовая железодефицитная анемия.
- Послеоперационная анемия.
- Неэффективность или непереносимость терапии пероральными препаратами железа.
- Парентеральное железо:
  1. Терапия второй линии при неэффективности перорального приема препаратов железа в течение 2 нед.
  2. Терапия первой линии при тяжелой железодефицитной анемии в любом триместре беременности после 14 нед.
  3. Терапия первой линии при железодефицитной анемии в III триместре.

Дозирование

- Дозу рассчитывают индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа в организме.
- Вводится внутривенно медленно капельно.
- 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 (для струйного введения) — 10 мл (200 мг железа), продолжительность — не менее

<sup>1</sup> *Prepartum anaemia: prevention and treatment. Milman N. Department of Obstetrics and Gynaecology, Gentofte Hospital, University of Copenhagen, Hellerup, Copenhagen, Denmark. nils.mil@dadlnet.dk*  
PMID: 18641987 [PubMed — indexed for MEDLINE]

10 мин. Для капельного введения (в зависимости от показаний) разовая доза (вводят 1 раз в неделю) может быть увеличена до 0,35 мл/кг (7 мг железа на 1 кг массы тела), но не более 500 мг железа.

- 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

- Беременность (I триместр).
- Анемия, не связанная с дефицитом железа.
- Признаки перегрузки железом (гемосидероз, гемохроматоз) или нарушение процесса его утилизации.

Побочные эффекты — см. приложение ☞

Передозировка — см. приложение ☞

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☞

#### Беременность

Рекомендации FDA — категория В. Не рекомендовано назначение на ранних сроках беременности. Опыт применения у беременных пациенток показал отсутствие нежелательного влияния на течение беременности и здоровье плода/новорожденного.

#### Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговое наименование, форма выпуска

#### Парентеральное введение

- Венофер<sup>®</sup>, раствор для внутривенного введения 20 мг/мл по 2,0 и 5,0; Vifor Inc., Швейцария.

### **Железа (III) гидроксид декстран (*Ferric hydroxide decstrane*)**

Фармакологический / химический класс

- Трехвалентное железо.

Терапевтический класс

- Антианемические препараты.

Фармакологические эффекты

- Антианемический.
- Восполнение дефицита железа.

Фармакокинетика — см. приложение ☞

Фармакодинамика — см. приложение ☞

Показания к применению

- Все формы железодефицитных состояний.

Дозирование

- Внутримышечно (только). Дозу рассчитывают индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа в организме.
- Перед началом лечения необходимо ввести тест-дозу. При отсутствии побочных реакций в течение 15 мин можно ввести оставшуюся часть суточной дозы.

Противопоказания

- Беременность (I триместр).
- Анемия, не связанная с дефицитом железа.
- Признаки перегрузки железом (гемосидероз, гемохроматоз) или нарушение процесса его утилизации; далее — см. приложение ☞.

Побочные эффекты — см. приложение ☞

Передозировка — см. приложение ☞

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☞

Беременность и кормление грудью

Препарат противопоказан в I триместре беременности. Во II и III триместрах и в период грудного вскармливания применение препарата возможно только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный вред для плода или младенца.

Торговое наименование, форма выпуска

**Парентеральное введение**

- Феррум лек<sup>+</sup>, раствор для внутримышечного введения 1 ампула 2 мл (100 мг); Лек, Словения.

**Железа (III) гидроксид полимальтозат (*Ferrous hydroxide polymaltosate*)**

Фармакологический / химический класс

- Железо трехвалентное / препараты для приема внутрь.

Терапевтический класс

- Антианемические препараты.

Механизм действия

Fe(III)<sup>+</sup> из кишечника поступает в кровь только путем активно-го всасывания, что объясняет невозможность передозировки (и интоксикации) препаратом в отличие от простых солей Fe, вса-

сывание которых происходит по градиенту концентрации. Всосавшееся железо депонируется в связанном с ферритином виде, главным образом в печени. Позже в костном мозге оно включается в гемоглобин.

#### Фармакологические эффекты

- Антианемический.
- Восполнение дефицита железа.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

Фармакодинамика — см. приложение ☉

#### Показания к применению

- Лечение и профилактика железодефицитных состояний.

#### 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 1 таблетке в сутки.
- Сироп.
  - ◇ Клинически выраженный дефицит железа — взрослым и кормящим женщинам 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 — см. приложение ☉

- 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 — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

### Беременность

Рекомендации FDA — категория С. В контролируемых исследованиях у беременных женщин после I триместра беременности не было отмечено возникновения нежелательных эффектов на мать и плод.

### Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

### Торговые наименования, формы выпуска

- Мальтофер, таблетки жевательные 100 мг, в блистере №10; сироп 10 мг/флакон; Vifor Inc., Швейцария.

## **Железа сульфат + аскорбиновая кислота** **(Ferrous sulfate + Ascorbic acid)**

Фармакологический / химический класс

- Железо в других комбинациях.

Терапевтический класс

- Антианемические препараты.

### Механизм действия

Комбинированный препарат. Железа сульфат восполняет недостаток железа в организме, аскорбиновая кислота улучшает его всасывание из ЖКТ.

### Фармакологические эффекты

- Антианемический — синтез гемоглобина, ферритина.
- Восполнение дефицита (дополнение) железа.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

Фармакодинамика — см. приложение ☉

### Показания к применению

- Железодефицитная анемия (латентная фаза, период манифестации).
- Повышенная потребность в железе (беременность, кормление грудью, период интенсивного роста и реконвалесценции после длительных тяжелых заболеваний).

### 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.
- *С осторожностью!* Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность и кормление грудью

Категория рекомендаций FDA не определена. Можно применять при беременности и кормлении грудью.

Торговые наименования, формы выпуска

#### Для приема внутрь

- Сорбифер дурулес\*, таблетки, покрытые оболочкой, 100 мг + 60 мг, 50 мг + 30 мг; Egis PLC, Венгрия.

### **Железа сульфат + фолиевая кислота + цианокобаламин (*Ferrous sulfate + Folic acid + Cyanocobalamin*)**

Фармакологический / химический класс

- Железо двухвалентное + поливитамины / 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.

Фармакодинамика — см. приложение ☉



### Показания к применению

- Анемия во время беременности и кормления грудью.
- Лечение сочетанных железо-фолиево-В<sub>12</sub>-дефицитных анемий.

### Дозирование

Внутри после еды.

- Анемия: легкая форма — по 1 капсуле 3 раза в день в течение 3–4 нед, при среднетяжелом течении — по 1 капсуле 3 раза в день в течение 8–12 нед, при тяжелой форме — по 2 капсуле 3 раза в день в течение 16 нед и более.
- Во время беременности — для профилактики недостатка фолиевой кислоты и железа по 1 капс. 3 раза в день во II и III триместрах, в послеродовом периоде во время кормления грудью.

### Противопоказания

- Анемия, не связанная с дефицитом железа (например, вызванная недостатком витамина В<sub>12</sub>).
- Печеночная недостаточность.
- Гемосидероз, гемохроматоз.
- Расстройство механизмов утилизации железа.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность и кормление грудью

Категория рекомендаций FDA не определена. Можно применять во II и III триместрах беременности и при кормлении грудью.

Торговое наименование, формы выпуска

#### Для приема внутрь

- Ферро-Фольгамма, капсулы в блистере №10; Worwag Pharma КС, Германия.

### **Железа сульфат + серин (*Ferrous sulfate + Serin*)**

Фармакологический / химический класс

Железо двухвалентное + поливитамины / 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.

Фармакокинетика — см. приложение ☞

Фармакодинамика — см. приложение ☞

**Показания к применению**

- Лечение и профилактика железодефицитных состояний.

**Противопоказания**

- Анемия, не связанная с дефицитом железа.
- Гемосидероз, гемохроматоз.
- Расстройство механизмов утилизации железа.

**Дозирование**

Препарат предпочтительно назначать в виде капсул, в начале терапии — по 1 капсуле 2–3 раза в сутки. При плохой переносимости препарата дозу постепенно снижают до максимальной переносимой. При этом длительность терапии (до нормализации гемоглобина) увеличивается.

Побочные эффекты — см. приложение ☞

Передозировка — см. приложение ☞

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☞

**Беременность и кормление грудью**

Категория рекомендаций FDA не определена. При установленном дефиците железа в организме при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) применение считается обоснованным и безопасным.

Торговое наименование, формы выпуска

**Для приема внутрь**

- Актиферрин, капсулы 113,85 мг + 129 мг, 20 или 50 штук; Merckle, Германия.

## **Дефицит магния — актуальная проблема современности**

Современный стиль жизни, характеризующийся высоким уровнем стресса, нерациональной диетой и наличием в диете большинства людей ненатуральных продуктов питания и напитков, создал проблему хронического дефицита магния<sup>1</sup>. Среди патологий элементного статуса у женщин недостаточность магния занимает лидирующую позицию<sup>2</sup>. При обследовании 16000 жителей Германии субоптимальный уровень  $Mg^{2+}$  был обнаружен у 33,7% процентов жителей, гипомagneзиемия — у 14,5%. Гипо-

магнезиemia чаще наблюдалась у женщин<sup>3</sup>. Согласно недавно опубликованным данным, 30% россиян получают в день менее 70% от суточной потребности железа и магния<sup>2</sup>. В любой стране существует популяция женщин, имеющих длительный и глубокий дефицит магния: например, пациентки, испытывающие состояние хронического количественного и качественного голода, живущие в состоянии повышенной нервной, физической и эмоциональной напряженности, страдающие депрессией, курением, алкоголизмом, инфекционными заболеваниями, бронхиальной астмой, остеопорозом, диабетом, ятрогениями<sup>2</sup>. Клиническим отражением хронических гестационных магниевых дефицитов у женщин могут быть преждевременные схватки, а также синдром внезапной смерти у младенцев, вызываемый дефицитом магния<sup>2</sup>. У женщин с дефицитом магния наблюдаются более высокая частота разрывов промежности. А наиболее драматичным быстроразвивающимся последствием дефицита магния у беременных является эклампсия<sup>2</sup>. Часто происходят самопроизвольное прерывание беременности в сроки от зачатия до 37 недель, самопроизвольный аборт<sup>2</sup>. Препаратами выбора для лечения хронического дефицита магния являются лекарственные формы для приема внутрь. При этом органические соли магния лучше усваиваются и легче переносятся больными. Лечение будет эффективнее, если вводить одновременно и магний, и магниофиксатор: витамины группы В. Особыми преимуществами наделен оригинальный препарат Магне В<sub>6</sub> Форте. Он содержит цитрат магния и пиридоксин (в каждой таблетке 618,34 мг и 10 мг соответственно, что равноценно 100 мг Mg<sup>2+</sup>). Цитрат — идеальный переносчик магния в клетку<sup>1</sup>, а витамин В<sub>6</sub> способствует проникновению магния в клетки и его сохранению внутри клеток<sup>2</sup>. Эффективность цитрата магния подтверждена с позиций доказательной медицины, в частности у беременных при купировании судорог икроножных мышц. Помимо Магне В<sub>6</sub> форте в форме таблеток, также существует Магне В<sub>6</sub> в ампулах (магния пидолат — 936 мг) — раствор для приема внутрь.

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р. Мировой опыт применения цитрата магния и пиридоксина в медицине // Фарматека, 2010:10.
2. Громова О.А., Серов В.Н., Торшин И.Ю. Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды // Трудный пациент. 2008; 8: 20–29.
3. Schimatschek H.F., Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals // Magnes Res. 2001; Dec. 14: 4: 283–290.
4. Young G.L., Jewell D. Interventions for leg cramps in pregnancy, Cochrane Database of Systematic Reviews 2002. Issue 1. Art. No.: CD000121. DOI: 10.1002/14651858.CD000121.

## 6.2. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Наименование препарата	Разрешен		Критерии безопасности (FDA)	
	при беременности	при лактации	Беременность	Лактация
Амоксициллин	Да	Нет	В	С
Амоксициллин + клавулановая кислота	Да	Да	В	Нет данных
Спирамицин	Да	Да	Нет данных	Нет данных
Канефрон Н	Да	Да	Нет данных	Нет данных
Фитолизин	Да	Да	Нет данных	Нет данных
Цефтриаксон	Нет	Нет	В	В
Цефуроксим	Нет	Нет	В	В
Нитрофурантоин	Нет	Нет	В	В
Фосфомицин	Нет	Нет	В	В

### Амоксициллин (*Amoxicillin*)

См. главу 4 «Противомикробные лекарственные средства».

### Амоксициллин + клавулановая кислота (*Amoxicillin + Clavulonic acid*)

См. главу 4 «Противомикробные лекарственные средства».

### Спирамицин (*Spiramycin*)

См. главу 4 «Противомикробные лекарственные средства».

### Канефрон® Н<sup>+</sup>

Состав (на 1 драже):

- Активные компоненты:
  - ◇ Измельченное лекарственное растительное сырье.
    - Золототысячника трава (*Centaurium umbellatum*, *Gentianaceae*) 18 мг.
    - Любисток 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.
- Детям школьного возраста: по 1 драже 3 раза в день.
- После ослабления остроты заболевания следует продолжить лечение канефроном Н<sup>\*</sup> в течение 2–4 нед.

## Побочные эффекты

- Возможны аллергические реакции.

## Передозировка

На настоящий момент данные о передозировке и интоксикации отсутствуют.

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

## Беременность и кормление грудью

Применение канефрона Н<sup>\*</sup> во время беременности и в период грудного вскармливания возможно только по назначению врача.

Особые указания — см. приложение ☉

- 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

- Канефрон Н, драже №20; Бионорика АГ.
- Канефрон Н, раствор для приема внутрь, 50 мл; Бионорика АГ.

### **Фитолизин<sup>▲</sup> (*Phytolysin*)**

Фармакотерапевтическая группа

- Диуретическое средство растительного происхождения.

Фармакологические эффекты

- 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 к применению

- Нефролитиаз, особенно в случае невозможности оперативного лечения.
- Уролитиаз и профилактика его рецидивов.
- Инфекционно-воспалительные заболевания мочевыводящих путей.

Способ применения и дозы

- Дозы для взрослых: 1 чайную ложку пасты разводят в 1/2 стакана теплой воды и принимают 3–4 раза в сутки после еды.

Побочные эффекты

- Иногда возможны аллергические реакции на компоненты препарата со стороны кожных покровов.

Противопоказания

- Гломерулонефрит.
- Фосфатный литиаз.

Форма выпуска и производитель

- Фитолизин, паста для приготовления суспензии для приема внутрь — в тубах, 100 г; Варшавский завод лекарственных растений «Гербаполь».

### **Цефотаксим<sup>▲</sup> (*Cefotaxime*<sup>▲</sup>)**

См. главу 4 «Противомикробные лекарственные средства».

### **Цефтриаксон<sup>▲</sup> (*Ceftriaxone*<sup>▲</sup>)**

См. главу 4 «Противомикробные лекарственные средства».

### **Цефуроксим<sup>▲</sup> (*Cefuroxime*<sup>▲</sup>)**

См. главу 4 «Противомикробные лекарственные 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

- Активен в отношении *Escherichia coli*, энтерококки, *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* и *Proteus spp.*, *Shigella spp.*
- Не активен в отношении *Pseudomonas spp.* Некоторые штаммы *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* резистентны.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

Показания к применению и дозирование

- Бактериальные инфекции мочевыводящих путей: пиелит, пиелонефрит, цистит, уретрит.
  - ◊ Пиелонефрит — 100 мг 3 раза в сутки.
  - ◊ Цистит — 100 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней или 100 мг 4 раза в сутки в течение 3 дней.
  - ◊ Уретрит — 100 мг 3 раза в сутки в течение 5 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 — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA — категория В. Препарат проходит через плаценту и может вызвать гемолитическую анемию у плода.

Кормление грудью

При использовании нитрофурантоина кормящей матерью у ребенка возможна гемолитическая анемия.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

**Для приема внутрь**

- Фурадонин<sup>а</sup>, 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 фенолпирувилтрансферазу, 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

- Активен в отношении большинства штаммов *Enterococcus faecalis* *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,  $\beta$ -лактамным антибиотикам и аминогликозидам не отмечена.

Фармакокинетика — 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.
  - ◇ Профилактика послеоперационных осложнений в коло-ректальной хирургии — в сочетании с метронидазолом.
  - ◇ 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 (внутримышечно 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).
- *С осторожностью!* Беременность, для парентерального применения — аллергические заболевания в анамнезе, заболевания печени, ХСН, ХПН, АГ.

### Побочные эффекты

- Вагинит, альгодисменорея; далее — см. приложение ☉.

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

### Беременность

Рекомендации FDA — категория В. Препарат проходит через плаценту.

### Кормление грудью

При использовании фосфомицина у кормящих женщин небольшие количества препарата были обнаружены в грудном молоке.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

### Для приема внутрь

- Монурал<sup>+</sup>, 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 Свитцерланд Лтд, Швейцария.

### Парентеральное введение

- Урофосфабол<sup>+</sup>, 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<sup>+</sup>, порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 1 г №1; 1 г №5; 1 г №50; Аболмед, ООО (г. Москва), РФ.

### 6.3. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Необходимость лекарственной терапии при АГ у беременных не вызывает сомнений, тогда как критерии начала антигипертензивной терапии остаются предметом дискуссий<sup>1</sup>.

Практически все антигипертензивные препараты проникают через плаценту и потенциально способны оказывать нежелательное влияние на плод, новорожденного и/или дальнейшее развитие ребенка. Спектр антигипертензивных препаратов, используемых при беременности, ограничен. Между зарубежными и Российскими рекомендациями по фармакотерапии имеется ряд отличий: в нашей стране не зарегистрированы, например, лабеталол, диазоксид, гидралазин для парентерального введения<sup>2</sup>.

В Российских рекомендациях указан более широкий спектр ЛС, разрешенных к применению в клинической практике. Основные ЛС для плановой терапии АГ у беременных: метилдопа, нифедипин, метопролол. Резервные ЛС для плановой терапии АГ у беременных: амлодипин, верапамил, бисопролол, клонидин, гидрохлортиазид, фуросемид, празозин.

При беременности противопоказаны ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, спиронолактон, резерпин, антагонисты кальция, дилтиазем и фелодипин<sup>3</sup>.

Наименование препарата	РЛС		Критерии безопасности (FDA)	
	Разрешен		Беременность	Лактация
	при беременности	при лактации		
<b>Антигипертензивные средства центрального действия</b>				
<i>Снижающие возбудимость вазомоторных центров и центров симпатической иннервации</i>				
Урапидил	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Клонидин	Да	Да	C	C
Метилдопа	Да	Да	B	B

<sup>1</sup> Применение антигипертензивной терапии уменьшает риск развития тяжелых форм АГ, однако существенно не влияет на частоту развития преэклампсии, преждевременных родов, перинатальные исходы [Abalos E., Duley L., Steyn D.W., et al. *Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. 2007;(1):CD002252*].

<sup>2</sup> Лабеталол, нифедипин, гидралазин могут быть использованы при гипертоническом кризе во время беременности (рекомендации Британского Королевского общества акушеров-гинекологов; **уровень доказательности А**).

<sup>3</sup> Атенолол, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина и диуретики не рекомендованы для лечения гипертонии во время беременности (рекомендации Британского Королевского общества акушеров-гинекологов; **уровень доказательности В**).

Продолжение табл.

Наименование препарата	РЛС		Критерии безопасности (FDA)	
	Разрешен		Беременность	Лактация
	при беременности	при лактации		
Гуанфацин	Да	Да	В	В
<i>Агонисты имидазолиновых рецепторов</i>				
Моксонидин	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
<b>Антигипертензивные средства периферического действия</b>				
<i>Ганглиоблокаторы</i>				
Пентамин	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
<i>Симпатолитики</i>				
Резерпин	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Октадин	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
<i>Альфа-адреноблокаторы</i>				
Празозин	Да	Да	С	Нет данных
<i>Бета-адреноблокаторы</i>				
Пропранолол	Нет	Нет	С	Нет данных
Небиволол	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Атенолол*	Да	Нет	С	Нет данных
Метопролол	Да	Нет	С	Нет данных
Бисопролол	Да	Да	С	Нет данных
Бетаксолол	Да	Да	С	Нет данных
<i>Альфа-, бета-адреноблокаторы</i>				
Лабетолол	Не зарегистрирован			
<b>Антигипертензивные средства миотропного действия</b>				
<i>Миотропные вазодилататоры</i>				
Нитропруссид натрия	Нет	Нет	С	Нет данных
Гидралазин	Да	Да	В	Нет данных
<i>Блокаторы кальциевых каналов</i>				
Дилтиазем	Нет	Нет	С	Нет данных
Нимодипин	Нет	Нет	С	Нет данных
Фелодипин	Нет	Нет	С	Нет данных
Амлодипин	Да	Да	С	С

Окончание табл.

Наименование препарата	РЛС		Критерии безопасности (FDA)	
	Разрешен		Беременность	Лактация
	при беременности	при лактации		
Верапамил	Да	Да	C	C
Нифедипин	Да	Да	C	C
<b>Антигипертензивные средства, влияющие на водно-солевой обмен</b>				
Салуретики				
Фуросемид	Да	Нет	C	Нет данных
Гидрохлоротиазид	Да	Нет	B	Нет данных
<i>Антагонисты альдостерона</i>				
Спиронолактон	Во II и III триместрах	Нет	C	Нет данных
<b>Антигипертензивные средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС)</b>				
<i>Ингибиторы РААС</i>				
Каптоприл	Нет	Нет	C, D	Нет данных
Эналаприл	Нет	Нет	C, D	Нет данных
Фозиноприл	Нет	Нет	C, D	Нет данных
<i>Антагонисты ангиотензиновых рецепторов</i>				
Лозартан	Нет	Нет	C	Нет данных
Валсартан	Нет	Нет	D	Нет данных

\*Американское общество акушеров и гинекологов не рекомендовало принимать атенолол при беременности (ACOG, 2001). Выявлена ассоциация приема атенолола на ранних сроках беременности с низкой массой тела новорожденного (*Butters L., Kennedy S., Rubin P.C. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. BMJ. 1990; 301: 587-589*).

### 6.3.1. Антигипертензивные средства центрального действия

**Снижающие возбудимость вазомоторных центров и центров симпатической иннервации**

#### **Клонидин (*Clonidine*)**

Фармакологический/химический класс

- Центральное антиадренергическое средство.

## Терапевтический класс

- Антигипертензивные средства.

## Механизм действия

Селективный агонист постсинаптических  $\alpha_{2A}$ -адренорецепторов и  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов вентролатерального отдела продолговатого мозга, отвечающих за тонический и рефлекторный контроль симпатической нервной системы. Частичный агонист  $\alpha_2$ -адренорецепторов сосудов. Прямая стимуляция  $\alpha_2$ -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.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

## Показания к применению

- Артериальная гипертензия (в том числе симптоматическая гипертензия при почечной патологии).
- Гипертонический криз.

## Дозирование

- Гипертонический криз — сублингвально (при отсутствии выраженной сухости во рту), или 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.
- Внутрь по 0,075 мг 3 раза в сутки независимо от приема пищи. При необходимости — постепенное увеличение средней суточной дозы до 0,9 мг. Максимальная разовая доза — 0,3 мг, максимальная суточная доза — 2,4 мг. Пожилым, больным церебральным атеросклерозом начальная доза по 0,0375 мг 3 раза в сутки. Отмена препарата постепенно, в течение 1–2 нед.

## Противопоказания

- Гиперчувствительность, депрессия, артериальная гипотензия, выраженная синусовая брадикардия, СССУ, АВ-блокада II–III степени.
- *С осторожностью!* ХПН; синдром Рейно, заболевания сосудов головного мозга, порфирия.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA — категория С.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Обнаруживается в плазме грудных детей. Не применять!

Торговые наименования, формы выпуска

**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  $\alpha_{2A}$ -адренорецепторов вентролатерального отдела продолговатого мозга, отвечающих за тонический и рефлекторный контроль симпатической нервной системы, ложный нейротрансмиттер, ингибитор ренина.

Фармакологический эффект

- Антигипертензивный.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

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 лицам начальная доза — 125 мг 1–2 раза в сутки, максимальная суточная доза — 2 г в 2 приема.

## Противопоказания

- Кормление грудью, гиперчувствительность, гемолитическая анемия, печеночная и/или почечная недостаточность, коллагенозы, депрессия.
- *С осторожностью!* При наличии в анамнезе гепатита, ХСН, диэнцефального синдрома, порфирии.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

## Беременность

Рекомендации FDA — категория В. Адекватные и хорошо контролируемые исследования в I и во II триместрах не проводились. Назначение в III триместре не выявило побочных эффектов.

## Кормление грудью

В грудное молоко проникает 0,02% дозы (19–30% плазменной концентрации), осложнения не сообщались. Американская педиатрическая академия считает метилдопу совместимой с кормлением грудью.

Торговое наименование, форма выпуска

## Для приема внутрь

- Допегит<sup>®</sup>, таблетки 250 мг №50, Egis PLC, Венгрия.

## Гуанфацин (*Guantacine*)

Фармакологический/химический класс

- Антигипертензивное средство центрального действия / альфа-адреномиметик.

Терапевтический класс

- Антигипертензивные средства.

Механизм действия — см. приложение ☉



### Фармакологические эффекты

- Антигипертензивный.
- Альфа-адреномиметический.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

### Показания к применению

- Артериальная гипертензия (в том числе симптоматическая гипертензия при почечной патологии).

### Дозирование

- Внутрь, начальная доза — 0,5–1,0 мг 1 раз в сутки перед сном. При необходимости суточную дозу увеличивают до достижения желаемого уровня понижения АД. Увеличивать и уменьшать дозу следует постепенно, не более чем на 1 мг (или 50% исходной) в неделю. Высшая суточная доза — 6 мг в 1 прием на ночь (реже в 2 приема).

### Противопоказания

- Гиперчувствительность, артериальная гипотензия, выраженная брадикардия, депрессия.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

### Беременность

Рекомендации FDA — категория В.

### Кормление грудью

Проникает ли гуанфацин в женское грудное молоко, неизвестно, однако каких-либо связанных с этим осложнений не зарегистрировано.

Торговое наименование, форма выпуска

### Для приема внутрь

- Эстулик, таблетки 1 мг в блистере №10.

## 6.3.2. Антигипертензивные средства периферического действия

### Ганглиоблокаторы

**Пентамин, *Pentamin* (азаметония бромид, *Azamethonium bromide*)**

Фармакологический/химический класс

- н-Холинолитики.

Терапевтический класс

- Антигипертензивные средства.

Механизм действия — см. приложение ☉

Фармакологические эффекты

- Антигипертензивный.
- Ганглиоблокирующий.

Показание к применению

- Гипертонический криз — управляемая гипотония.

Дозирование

- Артериальная гипертензия.
- Внутримышечно, внутривенно. При гипертонических кризах, отеке легких (мозга) вводят внутривенно медленно (под контролем АД) 0,2–0,5 мл 5% раствора (в разведении 20 мл 0,9% раствора NaCl или 5% раствора декстрозы) или внутримышечно до 2 мл 5% раствора. Для управляемой гипотензии — перед операцией, внутривенно капельно, вводят 40–60 мг (0,8–1,2 мл 5% раствора); при необходимости — 120–180 мг (2,4–3,6 мл 5% раствора).

Противопоказания

- Гиперчувствительность, артериальная гипотензия, тромбоз, флебит, дегенеративные изменения ЦНС, почечная и/или печеночная недостаточность.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность и кормление грудью

Данные о безопасности применения азаметония бромида при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) отсутствуют, широкое использование для лечения гипертонических синдромов в 1970–1980 годы осложнений не выявило.

Торговое наименование, формы выпуска

**Для приема внутрь**

- Пентамин, раствор для инъекций 5% (100 мг/2 мл), ампулы 5 или 10 штук.

## Альфа-адреноблокаторы

**Празозин (*Prazosin*)**

Фармакологический/химический класс

- Антагонист  $\alpha$ -адренорецепторов/производное пиперазинилхиназолина.

## Терапевтический класс

- Антиадренергические средства периферического действия.

## Механизм действия

Селективная конкурентная блокада постсинаптических  $\alpha_1$ -адренорецепторов, в том числе в артериолах, венах, гладких мышцах пузырярного треугольника, сфинктера мочевого пузыря.

## Фармакологические эффекты

- Сосудорасширяющий, антигипертензивный.

## Фармакокинетика — см. приложение ☺

## Показание к применению и дозирование

- Артериальная гипертензия (в комбинированной терапии) — начальная доза 0,5 мг 2–3 раза в сутки, постепенно увеличивают до 3–20 мг/сут.

## Противопоказания

- Гиперчувствительность (и к другим хиназолинам), артериальная гипотензия, ХСН (констриктивный перикардит, тампонада сердца, пороки сердца со сниженным давлением заполнения левого желудочка), гипонатриемия.

## Побочные эффекты — см. приложение ☺

## Передозировка — см. приложение ☺

## Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☺

## Беременность

Рекомендации FDA — категория C. Исследование на небольшой группе женщин (52 пациентки) не выявило токсического влияния на плод.

## Кормление грудью

В небольших количествах проникает в грудное молоко.

## Торговое наименование, форма выпуска

## Для приема внутрь

- Празозин, таблетки 1 мг №50; 1 мг №100; 5 мг №50; 5 мг №100.

## Бета-адреноблокаторы

### Атенолол (*Atenolol*)

## Фармакологический/химический класс

- Селективные блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов.

Терапевтический класс

- $\beta$ -Адреноблокаторы.

Механизм действия — см. приложение ☉

Фармакологический эффект

- Антигипертензивный.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

Показание к применению и дозирование

- Артериальная гипертензия — внутрь 25–50 мг однократно, при необходимости 100–200 мг 1–2 раза в сутки.

Противопоказания — см. приложение ☉

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA — категория D. Применяют только в тех случаях, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Кормление грудью

На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Торговое наименование, форма выпуска

**Для приема внутрь**

- Атенолол\*, таблетки 25 мг, 50 мг, 100 мг.

## **Метопролол (*Metoprolol*)**

Фармакологический/химический класс

- Селективные блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов.

Терапевтический класс

- $\beta$ -Адреноблокаторы.

Механизм действия

Вызывает конкурентную обратимую, относительно селективную блокаду  $\beta_1$ -адренорецепторов.

Фармакологические эффекты

- Антигипертензивный — снижение минутного объема сердца, уменьшение симпатической стимуляции периферических сосудов, подавление высвобождения ренина почками (блокада  $\beta_1$ -адренорецепторов).

- Усиление сокращений матки (спонтанных и вызванных средствами, стимулирующими миометрий), вызванное блокадой  $\beta_2$ -адренорецепторов.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

Показания к применению

- Артериальная гипертензия, гипертонический криз.

Дозирование

- Артериальная гипертензия — начальная суточная доза составляет 50–100 мг в 1–2 приема (утром и вечером). При недостаточном терапевтическом эффекте суточная доза может быть постепенно повышена до 100–200 мг.

Противопоказания — см. приложение ☉

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA — категория C.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Прием препарата совместим с грудным кормлением, но необходимо соблюдать осторожность.

Торговые наименования, формы выпуска

**Для приема внутрь**

- Беталок\*, таблетки 100 мг; таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 25 мг, 50 мг, 100 мг.
- Эгилон\*, таблетки 25 мг, 50 мг, 100 мг.

## **Бисопролол (*Bisoprolol*)**

Фармакологический/химический класс

- Селективные блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов.

Терапевтический класс

- $\beta$ -Адреноблокаторы.

Механизм действия

Вызывает конкурентную обратимую, относительно селективную блокаду  $\beta_1$ -адренорецепторов.

Фармакологические эффекты

- Антигипертензивный.

- Усиление сокращений матки (спонтанных и вызванных средствами, стимулирующими миометрий), вызванное блокадой  $\beta_2$ -адренорецепторов.

Фармакокинетика — см. приложение ☺

Показания к применению и дозирование

- Артериальная гипертензия — 5–10 мг/сут.

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 — категория C.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска

**Для приема внутрь**

- Арител\*, таблетки, покрытые оболочкой, 5 мг, 10 мг.
- Конкор\*, таблетки, покрытые оболочкой, 2,5 мг, 5 мг, 10 мг.

## **Бетаксолол (*Betaxolol*)**

Фармакологический/химический класс

- Селективные блокаторы  $\beta_1$ -адренорецепторов.

Терапевтический класс

- $\beta$ -Адреноблокаторы.

Механизм действия

Конкурентная обратимая, относительно селективная блокада  $\beta_1$ -адренорецепторов.

Фармакологические эффекты

- Антигипертензивный.
- Усиление сокращений матки (спонтанных и вызванных средствами, стимулирующими миометрий), вызванное блокадой  $\beta_2$ -адренорецепторов.

Фармакокинетика — см. приложение ☺

Показания к применению и дозирование

- Артериальная гипертензия — 20 мг 1 раз в сутки.

Противопоказания — см. приложение ☞

Побочные эффекты — см. приложение ☞

Передозировка — см. приложение ☞

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☞

Беременность

Рекомендации FDA — категория C. 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**

- Локрен<sup>а</sup>, таблетки, покрытые оболочкой, 20 мг.
- Бетак<sup>а</sup>, таблетки, покрытые оболочкой, 20 мг.

### 6.3.3. Антигипертензивные средства миотропного действия

#### Миотропные вазодилататоры

**Гидралазин (*Hydralazine*) [натрия нитропруссид (*Sodium nitroprusside*)]**

Фармакологический/химический класс

- Вазодилататоры.

Терапевтический класс

- Антигипертензивные средства.

Механизм действия — см. приложение ☞

Фармакологические эффекты

- Антигипертензивный.
- Вазодилатирующий.

Показание к применению и дозирование

- Артериальная гипертензия — внутрь после еды, начиная с 10–25 мг 2–4 раза в сутки, с постепенным повышением до 100–200 мг/сут (в 4 приема).

Противопоказания — см. приложение ☉

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA — категория В.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Обнаруживается в плазме грудных детей.

Торговое наименование, форма выпуска

**Для приема внутрь**

- Апрессин, таблетки 0,01 мкг, 0,025 мг №10.

## 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  $\alpha_1$ -субъединицы канала) гладких мышц.

Фармакологические эффекты

- Антиангинальный.
- Антигипертензивный.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

Показание к применению и дозирование

- Артериальная гипертензия — начальная доза 2,5 мг/сут; повышают до 5 мг/сут (у больных сахарным диабетом — до 10 мг/сут).

Противопоказания — см. приложение ☉

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность

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



## Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

## Торговые наименования, формы выпуска

### Для приема внутрь

- Амлодипин, таблетки 10 мг, 2,5 мг, 5 мг.
- Амловас<sup>а</sup>, таблетки 10 мг №30; 5 мг №20; 5 мг №30; 10 мг №28.
- Норваск<sup>а</sup>, 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<sup>а</sup>, таблетки 10 мг №30; 5 мг №10; 5 мг №30; 10 мг №7.

## 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 S<sub>6</sub>-сегментом IV домена α<sub>1</sub>-субъединицы канала) миокарда и гладких мышц сосудов.

### Фармакологический эффект

- Антигипертензивный — расширение периферических артерий и артериол.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

### Показания к применению

- Артериальная гипертензия, гипертонический криз.

### Дозирование

- Артериальная гипертензия — внутрь по 40–80 мг 2 раза в сутки (до 320 мг/сут), гипертонический криз — внутривенное введение.

Противопоказания — см. приложение ☉

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA — категория С.

Кормление грудью

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

Торговое наименование, форма выпуска

**Для приема внутрь**

- Верапамил, драже 40 мг №30; 40 мг №50; 80 мг №30; 80 мг №50.

**Нифедипин (*Nifedipine*)**

См. главу «Лекарственные средства, блокирующие сократительную активность миометрии».

### 6.3.4. Антигипертензивные средства, влияющие на водно-солевой обмен

#### Салуретики

**Фуросемид (*Furosemide*)**

Фармакологический/химический класс

- Диуретики.

Механизм действия

Петлевой диуретик. Нарушает реабсорбцию ионов натрия, хлора в толстом сегменте восходящей части петли Генле. Вследствие увеличения выделения ионов натрия происходит вторичное (опосредованное осмотически связанной водой) усиленное выведение воды и увеличение секреции ионов калия в дистальной части почечного канальца. Одновременно увеличивается выведение ионов кальция и магния.

Фармакологические эффекты

- Диуретический, натрийуретический.

Фармакокинетика — см. приложение ☞

Показания к применению

- Артериальная гипертензия.
- Эклампсия.
- Отечный синдром.

Дозирование

- Внутрь, внутривенно или внутримышечно (утром, до еды). Взрослым: в начальной дозе 20–40 мг; при необходимости возможно увеличение дозы на 20–40 мг через каждые 6–8 ч

(большие дозы разделяют на 2–3 приема); разовая доза при необходимости может быть увеличена до 600 мг. Детям: начальная разовая доза — 1–2 мг/кг, максимальная — 6 мг/кг. Внутримышечно или внутривенно — однократно 20–40 мг (при необходимости — повышение дозы на 20 мг каждые 2 ч). Струйное внутривенное введение производят медленно, в течение 1–2 мин. В высоких дозах (80–240 мг и более) вводят внутривенно капельно со скоростью не выше 4 мг/мин. Для детей начальная суточная доза для парентерального применения — 1 мг/кг.

Для разведения следует использовать изотонические растворы натрия хлорида или глюкозы с рН не ниже 5,5.

Противопоказания — см. приложение ☉

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA — категория С.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. На время лечения необходимо прекратить грудное вскармливание.

Торговое наименование, формы выпуска

**Для приема внутрь**

- Фуросемид, таблетки 40 мг: 50 штук; раствор для внутривенного и внутримышечного введения 20 мг/2 мл, ампулы 5.

**Гидрохлоротиазид (Hydrochlorothiazide)**

Фармакологический/химический класс

- Диуретики.

Механизм действия

Снижает реабсорбцию ионов натрия и хлора (в меньшей степени — калия и бикарбонатов) в проксимальных канальцах почек, увеличивает выведение ионов магния, уменьшает — ионов кальция, мочевой кислоты. Угнетает реактивность сосудистой стенки по отношению к сосудосуживающим влияниям медиаторов в связи со снижением концентрации ионов натрия в цитоплазме миоцитов сосудов, уменьшает ОЦК, понижает АД.

Фармакологические эффекты

- Диуретический.
- Антигипертензивный.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

**Показания к применению**

- Артериальная гипертензия.
- Отечный синдром.

**Дозирование**

- Внутрь, внутривенно или внутримышечно. При артериальной гипертензии — 25–50 мг 1 раз в сутки (некоторым больным достаточно начальной дозы 12,5 мг), при отечном синдроме — 25–100 (до 200) мг/сут.

Противопоказания — см. приложение ☉

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

**Беременность**

Рекомендации FDA — категория В.

**Кормление грудью**

Проникает в грудное молоко. На время лечения необходимо прекратить грудное вскармливание.

Торговое наименование, форма выпуска

**Для приема внутрь**

- Гипотиазид, таблетки 25 по 100 мг.

## 6.4. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Наименование препарата			Критерии безопасности (FDA)	
	Разрешен		Беременность	Лактация
	при беременности	при лактации		
<b>Антацидные средства</b>				
Натрия гидрокарбонат	Да	Да	C	Нет данных
Алгедрат + магнезия гидроксид	Да	Да	Нет данных	B
<b>Блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов</b>				
Ранитидин	Нет	Нет	B	C
Низатидин	Нет	Нет	B	C
<b>M-холинолитики</b>				
Пирензепин	Во II, III триместрах	Нет	Нет данных	Нет данных

Окончание табл.

Наименование препарата	Разрешен		Критерии безопасности (FDA)	
	при беременности	при лактации	Беременность	Лактация
<b>Блокаторы протонного насоса</b>				
Омепразол	Нет	Нет	C	Нет данных
<b>Прокинетики</b>				
Метоклопрамид	Да	Да	B	B
Галоперидол	Нет	Нет	C	C
<b>Средства, применяемые при запорах</b>				
Лактулоза	Да	Да	Нет данных	Нет данных
Макрогол	Да	Да	C	Нет данных
Тегасерод	Да	Да	B	Нет данных
Сеннозиды А и В	Нет	Нет	Нет данных	C
Бисакодил	Нет	Нет	Нет данных	C
Натрия сульфат	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
<b>Гепатопротекторные средства</b>				
Адеметионин	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Артишока листьев экстракт	Да	Да	Нет данных	Нет данных
Лигнин	Нет данных	Да	Нет данных	B
Урсодезоксихолиевая кислота	Нет	Нет	B	Нет данных

### 6.4.1. 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  $\text{CO}_2$ .

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 ☉.

Показания к применению

- Метаболический ацидоз (в том числе при инфекциях, интоксикациях, сахарном диабете, в послеоперационном периоде).
- ХПН.

Противопоказания

- 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, застойная сердечная недостаточность, нарушение функций почек, гипертензия; недиагностированное ректальное или желудочно-кишечное кровотечение.

Побочные эффекты — см. приложение ☺

Передозировка — см. приложение ☺

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☺

### Беременность

Рекомендации FDA — категория 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.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Для приема внутрь

- Натрия гидрокарбонат\*, порошок для приготовления раствора для приема внутрь и местного применения 50 г №1; РФ; далее — см. приложение ☺.

## **Алгелдрат + магния гидроксид (*Algeldrate + 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, магния гидроксид — 100–300 мг.

Механизм действия

Химическая нейтрализация хлористоводородной кислоты желудочного сока, повышение pH 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.

Магния гидроксид: связывание ионов кальция в ЖКТ.

### Фармакологические эффекты

- Абсорбирующий.
- Обволакивающий — образование защитной пленки на поверхности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Антацидный — начало действия быстрое (за счет магния гидроксида), продолжительность действия — длительная (за счет алгелдрата); далее — см. приложение ☺.

Фармакокинетика — см. приложение ☺

### Показания к применению и дозирование

- Симптоматическое лечение заболеваний и состояний, сопровождающихся повышенной кислотностью (в составе комплексной терапии), далее — см. приложение ☺.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность, беременность, 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, колостомия, илеостомия, дивертикулит, хроническая диарея.

Побочные эффекты — см. приложение ☺

Передозировка — см. приложение ☺

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☺

### Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Применение антацидов считается безопасным, за исключением длительного назначения в больших дозах. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились.

### 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 ☺.



## 6.4.2. 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<sup>®</sup>. Беременность, лактация являются противопоказанием к назначению препаратов из этой группы.

## 6.4.3. 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 ( $M_1$ -холиноблокатор)/трициклическое производное пиридобензодиазепина.

Терапевтический класс

- Средство для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Механизм действия

Относительно селективная блокада  $M_1$ -холинорецепторов, в том числе париетальных клеток слизистой желудка.

Фармакологические эффекты

- Торможение базальной и стимулированной секреции соляной кислоты, уменьшение секреции гастрина и пепсиногена.

Фармакокинетика — см. приложение ☞

### Показания к применению и дозирование

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (лечение — 100 мг в сутки, профилактика — 50 мг в сутки); далее — см. приложение ☉.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- *С осторожностью!* Тахикардия.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

### 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 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.

## 6.4.4. Фармакологическая характеристика группы блокаторов протонного насоса

Беременность, лактация являются противопоказаниями к назначению препаратов из этой группы.

## 6.4.5. 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 ( $5\text{-HT}_3$ ) рецепторы. С влиянием на серотониновые ( $5\text{-HT}_3$ ) рецепторы связано действие ондансетрона\*, трописетрона, эффективных при рвоте, вызванной противоопухолевыми препаратами.

Метоклопрамид\* также тормозит серотониновые ( $5\text{-HT}_3$ ) 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, тиэтилперазин (торекан) и другие средства, 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 ( $5\text{-HT}_3$ ) 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

- Прокинетики — 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 — см. приложение ☺

Показания к применению

- 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

- Гиперчувствительность, кровотечение из ЖКТ, стеноз привратника желудка, механическая кишечная непроходимость, перфорация желудка или кишечника, феохромоцитомы, экстрапирамидные нарушения, эпилепсия, пролактинзависимые опухоли, беременность, лактация.
- *С осторожностью!* Бронхиальная астма, АГ, болезнь Паркинсона, печеночная и/или почечная недостаточность, пожилой возраст.

Побочные эффекты — см. приложение ☺

Передозировка — см. приложение ☺

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☺

Беременность

Рекомендации FDA — категория 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**

- Меломид 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; АВДФарма ГмбХ и Ко. КГ — Германия; далее — см. приложение ☺.

### 6.4.6. 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.

#### 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

- Запор (при геморрое, необходимости хирургической операции на толстой кишке и/или анальном отверстии).
- Дисбактериоз кишечника.

## Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Подозрение на аппендицит.
- Непроходимость кишечника.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

## Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

## Беременность

Категория рекомендаций FDA — не определена.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

## Для приема внутрь

- Дюфалак<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, сироп 500 мг/мл — 200 мл №1; Доппель Фармацеутици С.Р.Л., Италия.
- Нормазе<sup>®</sup>, сироп 200 мл №1; Л. Молтени и К. деи Фрателли Алитти Социета ди Езерчицио С.П.А., Италия.
- Порталак<sup>®</sup>, сироп 667 мг/мл — 250 мл №1; 667 мг/мл — 500 мл №1; БЕЛУПО, Лекарства и косметика Д.Д., Хорватия.

Дюфалак<sup>®</sup> — слабительное средство основным действующим веществом которого является лактулоза. После приема внутрь Дюфалак доходит до толстого кишечника в неизмененном виде, где расщепляется кишечной флорой толстой кишки на низкомолекулярные органические кислоты, что приводит к понижению рН и повышению осмотического давления и, как следствие, увеличению объема кишечного содержимого. Указанные эффекты стимулируют перистальтику кишечника и оказывают влияние на консистенцию стула. Запор исчезает и восстанавливается физиологический ритм опорожнения толстого кишечника.

Лактулоза как пребиотическое вещество усиливает рост полезных бактерий, таких как бифидобактерий и лактобактерий, одновременно становится возможным подавление роста потенциально патогенных бактерий, таких как *Clostridium* и *Escherichia coli*, что обеспечивает более благоприятный баланс кишечной флоры.

Показаниями к применению служат: запор и регуляция физиологического ритма опорожнения толстой кишки; размягчение стула в медицинских целях (геморрой, состояния после

операции на толстой кишке и в области анального отверстия); печеночная энцефалопатия: лечение и профилактика печеночной комы или прекомы.

Противопоказания к применению Дюфалака®: галактоземия, кишечная непроходимость, повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.

Дюфалак® можно назначать во время беременности и в период грудного вскармливания.

Не предполагается никакого влияния на плод или грудного ребенка, так как системное воздействие лактулозы на беременную или кормящую женщину незначительно.

Дюфалак® можно принимать взрослым и детям с первых дней жизни. Все дозировки подбираются индивидуально и зависят от возраста пациента. Лактулозу можно принимать как в разведенном, так и в неразведенном виде.

Начальная доза может быть скорректирована до поддерживающей дозы в зависимости от реакции на прием препарата. Терапевтический эффект может проявиться через 2–3 дня после начала приема препарата. Дюфалак® выпускается в четырех формах: 200, 500 или 1000 мл и в пакетиках по 15 мл.

*Регулируется на правах рекламы.*

## **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 — см. приложение 📖

Показания к применению

- 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 — см. приложение ☞

### 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 — категория 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<sup>а</sup>, порошок для приготовления раствора для приема внутрь 2,95 г; 5,9 г. Лаборатория М. Ричард, Франция.
- Форлак<sup>а</sup>, порошок для приготовления раствора Для приема внутрь 10 г №10; 10 г №20; Бофур Ипсен Индастри, Франция.
- Фортранс<sup>а</sup>, порошок для приготовления раствора для приема внутрь 64 г — 73,6900024414063 г №4; Бофур Ипсен Индастри, Франция.

## 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-го типа (5-НТ<sub>4</sub>). Не взаимодействует с 5-НТ<sub>3</sub>- и D<sub>2</sub>-рецепторами, слабо связывается с 5-НТ<sub>1</sub>.

## Фармакологические эффекты

- В ЖКТ: стимуляция перистальтического рефлекса и кишечной секреции, снижение висцеральной чувствительности.
- Усиление базальной двигательной активности и нормализация перистальтики кишечника.
- В ЦНС: 5-НТ<sub>4</sub>-опосредованное высвобождение пептида, относящегося к кальцитонинному гену, из чувствительных нейронов.

Фармакокинетика — см. приложение ☞

## Показание к применению и дозирование

- Синдром раздраженного кишечника — внутрь перед едой по 6 мг 2 раза в сутки.

## Противопоказания

- Гиперчувствительность, тяжелая печеночная недостаточность.
- *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 — см. приложение ☞

## Клинически значимые взаимодействия

Не описаны.

## Беременность

Рекомендации FDA — категория 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 крыс.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Для приема внутрь

- Зелмак<sup>®</sup>, таблетки 6 мг №10; 6 мг №20; 6 мг №30; 6 мг №50; 6 мг №60; 6 мг №100; 6 мг №300; Novartis, 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.

Фармакологический эффект

- Слабительный (осмотический).

Фармакокинетика

Не изучена.

Показание к применению

- Подготовка к диагностическим исследованиям (эндоскопическое, рентгенологическое).

Противопоказание

- Гиперчувствительность.

Побочный эффект

- 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.

### 6.4.7. Гепатопротективные средства

В эту группу включены ЛС, способствующие усилению детоксикационных 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\*;

#### Эссенциале® Форте Н — возможности защитить печень

Такие неспецифические жалобы пациентов, как апатия, утомляемость, головокружение, головная боль, запоры могут быть связаны с метаболическим синдромом (МС)<sup>1</sup>. Своеобразной печеночной манифестацией МС является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)<sup>2</sup>. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и МС обычный стеатоз часто прогрессирует в НАЖБ, фиброз печени в цирроз печени и в финальную стадию печеночной недостаточности. При НАЖБП, особенно при ее сочетании с МС, патогенетически обосновано применение препаратов, содержащих «эссенциальные» фосфолипиды (ЭФЛ)<sup>3</sup>. Эссенциале® Форте Н отличается высоким содержанием полиненасыщенного фосфатидилхолина и оказывает нормализующее действие на метаболизм липидов и белков, дезинтоксикационную функцию печени, восстановительную функцию тканей печени и фосфолипидозависимых ферментных систем, что в конечном итоге способствует естественному восстановлению поврежденной печени путем укрепления ее клеток<sup>4</sup>. Это было доказано в экспериментальных исследованиях<sup>5</sup>. Эссенциале® Форте Н необходимо применять в составе комплексной терапии не менее 3 месяцев<sup>2</sup> по 2 капсулы 3 раза в день<sup>4</sup>.

1. Драпкина О.М. Компоненты метаболического синдрома: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени. Спр. полискл. вр. 2009; 10: 64–67.
2. Шульпекова Ю.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика и лечение // Фарматека. 2007: 48–53.
3. Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром // Спр. Полискл. Вр. 2008: 3: 77–80.
4. Инструкция по медицинскому применению Эссенциале Форте Н. (P N011496/01-10.08.10).
5. Gundermann K.J., Kuenker A., Kuntz E., Drozdzik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases: Pharmacol Rep 2011; 63: 643–659.

*Препарат зарегистрирован в правах рекламы.*

- препараты растительного и природного происхождения: расторопши пятнистой плодов экстракт (силибинин\*), прополис\*;
- препараты желчных кислот: урсодезоксихолевая кислота\*.

### **Артишока листьев экстракт (*Synara 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 гипокинетическому типу (в составе комплексной терапии) — внутрь 2–3 таблетки или 0,5–1,0 чайной ложки раствора 3 раза в день, перед приемом пищи, в течение 10–20 дней. Внутримышечно или внутривенно (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 — см. приложение ☞

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 для приема внутрь 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 hydrolysed*)**

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

- Острые и хронические заболевания пищеварительного тракта различной этиологии: диспепсические расстройства, гепатоз беременных, пищевая токсикоинфекция, диарея, дисбактериоз кишечника, вирусный гепатит, шигеллез, сальмонеллез, холера, колиты.

- Острые заболевания, сопровождающиеся интоксикацией, токсикоз беременности, печеночная и почечная недостаточность.
- Аллергические заболевания (крапивница, отек Квинке, пищевая и лекарственная аллергия), нарушения липидного обмена (атеросклероз, ожирение), состояние после химио- и лучевой терапии.

#### Противопоказания

- Гиперчувствительность, запоры, анацидный гастрит, мегаколон, кишечная непроходимость.
- *С осторожностью!* Сахарный диабет (для гранул, они содержат сахар).

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

#### 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

- Полифан<sup>а</sup>, порошок 100 г №1; 500 г №1; 1000 г №1; СТИ-Мед-Сорб, ОАО, РФ.
- Полифепан<sup>а</sup>, гранулы 50 г №1; 100 г №1; Сайнтек, ЗАО, РФ.
- Фильтрум-СТИ<sup>а</sup>, таблетки 400 мг №10; 400 мг №20; 400 мг №30; 400 мг №50; 400 мг №60; 400 мг №100; СТИ-Мед-Сорб, ОАО, РФ.

#### Урсодезоксихолевая кислота (*Ursodeoxycholic acid*)

Проведенные исследования не выявили уменьшения проявлений холестатического гепатоза беременных на фоне приема урсодезоксихолевой кислоты (рекомендации Британского Королевского общества акушеров-гинекологов; **уровень доказательности А**).

## 6.5. БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Наименование препарата	Разрешен		Критерии безопасности (FDA)	
	при беременности	при лактации	Беременность	Лактация
<b>β-Адреномиметики</b>				
Гексопrenalин	Во II, III триместрах	Нет	Нет данных	Нет данных
Фенотерол	Во II, III триместрах	Нет	Нет данных	Нет данных
Сальбутамол	Нет	Нет	C	Нет данных
Сальбутамол + ипратропия бромид	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Сальметерол + флутиказон	Да	Да	C	Нет данных
Формотерол	Да	Да	C	Нет данных
<b>Глюкокортикоиды</b>				
Метилпреднизолон	Да	Да	C	Нет данных
Беклометазон	Да	Да	C	Нет данных
Будесонид	Да	Да	C	Нет данных
Флутиказон	Да	Да	C	Нет данных
<b>M-холинолитики</b>				
Ипратропия бромид	Во II, III триместрах	Да	B	Нет данных
Ипратропия бромид + фенотерол	Во II, III триместрах	Да	B	Нет данных
Тиотропия бромид	Во II, III триместрах	Да	C	Нет данных
<b>Стабилизаторы мембран тучных клеток</b>				
Кромоглициевая кислота	Во II, III триместрах	Да	B	Нет данных
Недокромил натрия	Во II, III триместрах	Нет данных	B	Нет данных
<b>Диметилксантины</b>				
Теofilлин	Да	Да	C	C
<b>Прочие средства</b>				
Ацетилцистеин	Нет	Да	B	Нет данных
Дорназа альфа	Да	Да	B	Нет данных

### 6.5.1. $\beta$ -Адреномиметики

#### Гексопреналин (*Hexoprenaline*)

См. главу 1 раздел 1.1 «Лекарственные средства, блокирующие сократительную активность миометрия».

#### Фенотерол (*Fenoterol*)

См. главу 1 раздел 1.1 «Лекарственные средства, блокирующие сократительную активность миометрия».

#### Сальбутамол (*Salbutamol*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Средства, влияющие на адренергические синапсы, для ингаляционного применения/селективные  $\beta_2$ -адреномиметики.
- Средства, влияющие на адренергические синапсы, для системного применения/селективные  $\beta_2$ -адреномиметики.

Терапевтический класс АТХ

- Средства для лечения обструктивных заболеваний легких.

Механизм действия

Избирательно возбуждает  $\beta_2$ -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 — см. приложение ☉

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, 0,8–1,0 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 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.
- При приеме внутрь и внутривенном введении (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 триместрах беременности).
- *С осторожностью!* Тахикардия, тяжелая ХСН, артериальная гипертензия, тиреотоксикоз, феохромоцитома, беременность, кормление грудью, ИБС (стенокардия, ИМ), миокардит, пороки сердца, сахарный диабет, эпилепсия, судороги, стеноз ЖКТ (в том числе пилородуоденальный).

Побочные эффекты — см. приложение ☺

Передозировка — см. приложение ☺

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☺

### Беременность

Рекомендации FDA — категория C. Может вызывать у беременной женщины 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 — см. приложение ☺

Торговые наименования, формы выпуска 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

- Бронхообструктивные заболевания (лицам, получающим поддерживающую терапию агонистами  $\beta_2$ -адренорецепторов длительного действия и ингаляционными глюкокортикоидами; с сохраняющимися симптомами заболевания на фоне терапии ингаляционными глюкокортикоидами; регулярно использующим бронходилататоры, которым показана терапия глюкокортикоидами).

Дозирование

- Ингаляционно. Начальную дозу определять на основании дозы флутиказона, рекомендуемой для данной степени тяжести. Затем постепенно снижать до минимальной эффективной дозы. Две ингаляции по 25 мкг салметерола и 50 мкг флутиказона 2 раза в сутки или две ингаляции по 25 мкг салметерола и 125 мкг флутиказона 2 раза в сутки и т.д.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью.
- См. салметерол, флутиказон.

Побочные эффекты — см. приложение ☞

Передозировка — см. приложение ☞

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☞

Беременность

Рекомендации FDA — категория С. 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 выпуска и производители

### Ингаляционное применение:

- Серетидазер\*, аэрозоль для ингаляций дозированный 25 мкг + 0,125 мг/доза №1; 25 мкг + 0,25 мг/доза №1; 25 мкг + 50 мкг/доза №1; GlaxoSmithKline, Великобритания.
- Серетидазер\*, аэрозоль для ингаляций дозированный 25 мкг + 0,25 мг/доза №1; 25 мкг + 50 мкг/доза №1; 50 мкг + 0,1 мг/доза №1; GlaxoSmithKline, Польша.
- Серетид Мультидискпор\*, аэрозоль для ингаляций дозированный 50 мкг + 0,25 мг/доза №1; 50 мкг + 0,5 мг/доза №1; GlaxoSmithKline, Великобритания.

## Формотерол (*Formoterol*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Средства, влияющие на адренергические синапсы, для ингаляционного применения/селективные  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -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 — см. приложение ☞

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 4,5–9,0 мкг 1–2 раза в сутки; максимальная разовая доза — 18 мкг, максимальная суточная доза 36 мкг.
- Применять не более 2 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.
- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью, сахарный диабет

Побочные эффекты — см. приложение ☺

Передозировка — см. приложение ☺

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☺

#### Беременность

Рекомендации FDA — категория C. При системном применении  $\beta_2$ -адреномиметики снижают сократительную активность матки и могут вызвать задержку родов, 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.
- Аллергия на салметерол, флутиказон.
- См. 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.

## 6.5.2. Глюкокортикоиды

### 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 глюкокортикоидчувствительными регуляторными элементами ДНК — специфическое влияние на экспрессию генов (активация и подавление). Взаимодействие с другими белковыми факторами транскрипции, в том числе NF- $\kappa$ 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 — см. приложение ☉

Показания к применению и дозирование — см. приложение ☉

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 (виремическая фаза), ветряная оспа; поствакцинальный период (8 нед до и 2 нед после вакцинации), амебиаз, системный микоз, активный туберкулез, СПИД, латентный туберкулез, кишечный анастомоз (в ближайшем анамнезе), застойная сердечная недостаточность, АГ, тяжелое наруше-

ние 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.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия

См. преднизолон.

Беременность

Рекомендации FDA — категория С. Хорошо контролируемые клинические исследования не проводились.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Нарушения не зарегистрированы.

Торговые наименования, формы выпуска

**Для приема внутрь**

- Метипред\*, таблетки 16 мг №100; 4 мг №30; 4 мг №100; 40 мг/мл — 1 мл №1.
- 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.

**Парентеральное введение**

- Депо-медрол\*, суспензия для инъекций 40 мг/мл — 2 мл №1; 125 мг №1.

## **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 глюкокортикоидчувствительными регуляторными элементами ДНК — специфическое влияние на экспрессию генов (активация и подавление). Взаимодействие с другими белковыми факторами транскрипции, в том числе NF- $\kappa$ 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 — см. приложение ☉

## 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.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☞

### 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 — категория C. Средство выбора во время беременности в США (большой опыт использования). Тератогенный эффект не подтвержден.

### Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Вопрос об использовании препарата во время кормления грудью решается на основании сопоставления риска и пользы.

Торговое наименование, форма выпуска

### 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 — см. приложение ☉

### 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
- При интраназальном применении: беременность, кормление грудью, гиперчувствительность, грибковые, бактериальные и вирусные инфекции органов дыхания, туберкулез легких.
- При приеме внутрь: гиперчувствительность, инфекционные заболевания кишечника (бактериальная, грибковая, амебная, вирусная инфекции), тяжелая печеночная недостаточность, кормление грудью.
- При наружном применении: гиперчувствительность.
- *С осторожностью!* Наружно: глаукома, тяжелая печеночная недостаточность, гипотиреоз, недавно перенесенный инфаркт миокарда, бактериальные, грибковые, паразитарные и вирусные инфекции (в том числе амебиаз, туберкулез, герпес глаз).

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

### Беременность

Рекомендации FDA — категория C. Средство выбора время беременности в США в связи с большим клиническим опытом его использования. Тератогенный эффект не подтвержден.

**Кормление грудью**

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Вопрос об использовании препарата во время кормления грудью решается на основании сопоставления риска и пользы.

Торговое наименование, форма выпуска

**Для приема внутрь**

- Буденофальк, капсулы 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 ☉.

**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 глюкокортикоидчувствительными регуляторными элементами ДНК — специфическое влияние на экспрессию генов (активация и подавление). Взаимодействие с другими факторами транскрипции, регулирующими экспрессию многих белков иммунной системы, что приводит к подавлению экспрессии генов, кодирующих некоторые цитокины, коллагеназу и стромелизины.

**Фармакологические эффекты**

См. преднизолон.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

**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 — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

### Лечение

На фоне постепенной отмены препарата поддержание жизненно важных функций, коррекция электролитного баланса — антациды, фенотиазины; при синдроме Иценко-Кушинга — аминоглютетимид<sup>®</sup>.

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

### Беременность

Рекомендации FDA — категория С. Тератогенный эффект не подтвержден.

### Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Вопрос об использовании препарата во время кормления грудью решается на основании сопоставления риска и пользы.

Торговые наименования, формы выпуска

### Местное и наружное применение

- Кутивейт<sup>®</sup>, крем для наружного применения 0,05% — 15 г; 0,005% — 15 г.

### Ингаляционное применение

- Фликсотид<sup>®</sup>, аэрозоль для ингаляций дозированный 0,125 мг/доза; 0,25 мг/доза; 50 мкг/доза.

## 6.5.3. 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  $\beta_2$ -адренорецепторов бронхов (фенотерол).

### Фармакологический эффект

- Бронхолитический.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

### Показания к применению

ХОБЛ, бронхиальная астма (лечение и профилактика острых приступов удушья), подготовка дыхательных путей для аэрозольного введения препаратов (антибиотиков, муколитических средств, глюкокортикоидов и др.).

### Дозирование

- Ингаляции аэрозоля — 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

- Гиперчувствительность (в том числе к атропину и его соединениям), беременность (I триместр).
- Коронарная недостаточность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, недавно перенесенный инфаркт миокарда, тяжелые органические заболевания сердца и сосудов,

тиреотоксикоз, феохромоцитомы, муковисцидоз, закрытоугольная глаукома.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA — категория В.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Применение возможно, если ожидаемый эффект терапии у матери превышает потенциальный риск для ребенка.

Торговое наименование, форма выпуска

**Ингаляционное применение**

- Беродуал<sup>а</sup>, раствор для ингаляций 0,25 мг + 0,5 мг/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 — см. приложение ☉

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.

- Пробы на обратимость бронхообструкции (у пациентов с ХОБЛ).
- Для подготовки дыхательных путей перед введением в аэрозолях антибиотиков, муколитических средств, кортикостероидов, хромоглициевой кислоты.

### Дозирование

- Ингаляции аэрозоля: 0,4–0,6 мг (2–3 дозы) 3–4 раза в сутки, не более 12 ингаляций в сутки.
- Раствор для ингаляций: 250–500 мкг 3–4 раза в сутки.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность (I триместр).

Побочные эффекты — см. приложение ☞

Передозировка — см. приложение ☞

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☞

### Беременность

Рекомендации FDA — категория 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

#### **Ингаляционное применение**

- Атровент<sup>®</sup>, раствор для ингаляций 0,25 мг/мл — 20 мл; 20 мкг/доза — 10 мл.
- Ипратент<sup>®</sup>, 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<sub>3</sub>-холинергических рецепторов.

#### Фармакологические эффекты

- Бронхолитический: начало действия через 30 мин, длительность действия не менее 24 ч.

Фармакокинетика — см. приложение ☞

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

- Гиперчувствительность.
- Беременность (I триместр).

Побочные эффекты — см. приложение ☞

Передозировка — см. приложение ☞

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☞

Беременность

Рекомендации FDA — категория C. В исследованиях на крысах и кроликах ингаляционное введение тиотропия бромид в дозах, превышающих рекомендуемые для человека суточные дозы в 6–660 раз (из расчета 1 мг на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела), не сопровождалось появлением пороков развития у плода.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Торговое наименование, форма выпуска

**Ингаляционное применение**

- Спирива\*, капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг.

#### 6.5.4. Стабилизаторы мембран тучных клеток

**Кромоглициевая кислота (*Cromoglicic acid, Cromoglicate, Cromolyn*)**

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 *P*, приводящий к ингибированию фактора активации тромбоцитов.

## Фармакологические эффекты

- Противоаллергический: профилактика бронхоспазма, связанного с воздействием аллергена или физической нагрузкой.
- Противовоспалительный.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

## Показания к применению и дозирование

- Профилактика при бронхиальной астме, хроническом бронхите с бронхообструктивным синдромом — 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 триместры), кормление грудью.

### 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 — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

## Беременность

Рекомендации FDA — категория В.

## Кормление грудью

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



Торговые наименования, формы выпуски и производители

### Для приема внутрь

Налкром<sup>а</sup>, капсулы 100 мг №100; 5 мг №1; ITC Farma S.S.L., Италия.

### Ингаляционное применение

Интал<sup>а</sup>, капсулы с порошком для ингаляций 20 мг №30; 2% — 5 мл №1; ITC Farma S.S.L., Италия.

### Интраназальное введение

Кромоглин<sup>а</sup>, 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 — см. приложение ☉

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 нагрузкой 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 — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA — категория 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.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

**Ингаляционное применение**

Тайлед минт\*, аэрозоль для ингаляций дозированный 2 мг/доза №1; Aventis Pharma International, Великобритания.

## 6.5.5. Диметилксантины

**Теofilлин (*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 ☉.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

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 — 300 мг 2 раза в сутки (10–15 мг/кг/сут с интервалом 12 ч), при необходимости — 300 мг 3 раза в сутки 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 ☺.

### Противопоказания

- 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 ☺.
- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью.

Побочные эффекты — см. приложение ☺

Передозировка — см. приложение ☺

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☺

### Беременность

Рекомендации FDA — категория С.

### 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.

## 6.5.6. 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 — см. приложение ☉

### Показания к применению

- Нарушение отхождения мокроты: бронхит (ХОБЛ), трахеит, бронхиолит, 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, введенные 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

- Гиперчувствительность.
- Беременность, кормление грудью; далее — см. приложение ☉.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность

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

Кормление грудью

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

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

**Для приема внутрь**

- Ацестин<sup>®</sup>, 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 ДНК до олигонуклеотидов, высвобождающейся из разрушившихся лейкоцитов, содержащейся в большом количестве в вязком бронхиальном секрете у больных муковисцидозом.

Фармакологический эффект

- Муколитический.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

Показания к применению и дозирование

- Муковисцидоз (при ФЖЕЛ не менее 40% нормы, у больных старше 5 лет, в составе комплексной терапии).
- 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. У лиц старше 21 года — до 2 раз в сутки.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- *С осторожностью!* Кормление грудью.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA — категория В.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. *С осторожностью!*

Торговые наименования, формы выпуска и производители

Не представлены.

## 6.6. СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОФИЛИЙ

Наименование препарата	РЛС		Критерии безопасности (FDA)	
	Разрешен		Беременность	Лактация
	при беременности	при лактации		
Абциксимаб	Да	Нет	С	Нет данных
Варфарин	Нет	Да	Х	Нет данных
Далтепарин натрия	Да	Да	В	Нет данных
Клопидогрел	Нет	Да	В	Нет данных
Тирофибан®	Да	Да	В	Нет данных
Эноксапарин натрия	Да	Нет	В	Нет данных
Ацетилсалициловая кислота	Во II триместре	Нет	D	Нет данных
Гепарин натрия	Да	Да	С	Нет данных
Дипиридамо́л	Да	Да	В	Нет данных
Надропарин кальция	Да	Нет	Нет данных	Нет данных
Стрептокиназа	Во II, III триместрах	Да	С	Нет данных
Урокиназа	Во II, III триместрах	Да	В	Нет данных
Аценокумарол	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Фениндион	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Этил бискумацетат	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Алтеплаза	Нет	Нет	С	Нет данных

## Абциксимаб (*Abciximab*®)

Фармакологический/химический класс

- Антитромботические средства/ингибиторы агрегации тромбоцитов, исключая гепарин.

Терапевтический класс

- Антитромботические средства.

Механизм действия

Связывается с гликопротеиновым рецептором GPIIb/IIIa тромбоцитов, блокирует связывание фибриногена, фактора Виллебранда с рецепторным участком на активированных тромбоцитах, уменьшает агрегацию.

Фармакологический эффект

- Антиагрегантный.

Фармакокинетика

Предположительно, катаболизируется, как и все другие белки. Исходный  $T_{1/2}$  — 10 мин,  $T_{1/2}$  II фазы — 30 мин.

Показания к применению и дозирование

- Профилактика ишемии миокарда у больных группы повышенного риска, которым планируется чрескожная коронарная баллонная ангиопластика, имплантация стента или атерэктомия (в составе комбинированной терапии на фоне гепарина\* и ацетилсалициловой кислоты).
- Склонность к тромбозам, тромбоз периферических артерий в сочетании с гепарином\*.
- Нестабильная стенокардия (у пациентов с отсутствием эффекта на традиционную терапию), если коронарная ангиопластика планируется в ближайшие 24 ч.
- Внутривенно болюсно 0,25 мг/кг за 10–60 мин до коронарной ангиопластики (продолжительность болюсной инъекции не менее 1 мин) с последующей непрерывной внутривенной инфузией со скоростью 0,01 мг/мин в течение 12 ч (с помощью насоса для непрерывной инфузии, оснащенного встроенным стерильным апириногенным слабо связывающим белки фильтром с порами 0,2/0,22 мкм). При нестабильной стенокардии болюсное введение в аналогичной дозе (с последующей инфузией в течение 12 ч) начинают за 24 ч до планируемой ангиопластики.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Кормление грудью.
- Аневризма крупных сосудов, пороки развития артерий/вен, внутреннее кровотечение, недавнее (в последние 6 нед)

клинически значимое кровотечение в пищеварительном тракте или мочеполовой системе, нарушения мозгового кровообращения (в анамнезе за последние 2 года), остаточные явления после нарушения мозгового кровообращения с неврологическим дефицитом, геморрагический васкулит, АГ (кризовое течение), внутричерепное новообразование, обширная хирургическая операция или травма (в том числе недавняя — в течение последних 6 нед), тромбоцитопения (менее 100 000/мкл), васкулит.

- *С осторожностью!* Соотносить потенциальные риск и выгоду использования абциксимаба<sup>®</sup> при следующих состояниях:
  - ✦ беременность;
  - ✦ заболевания пищеварительного тракта в анамнезе;
  - ✦ прием антикоагулянтов внутрь в течение предшествующих 7 сут с уменьшением ПВ в 1,2 раза и более по сравнению с исходным уровнем;
  - ✦ внутривенное введение декстрана перед коронарной ангиопластикой, при чрескожном коронарном вмешательстве (не удавшемся, продолжительностью >70 мин, в течение 12 ч после развития ОИМ);
  - ✦ масса тела <75 кг, возраст >65 лет.

### Побочные эффекты

- Гипотензия (14,4%), небольшие кровотечения (4,0–16,8%), значительные кровотечения (1,1–14,0%), тошнота (13,8%), боль в спине (17,6%), гипокальциемия, тромбоцитопения (3,7%).

### Передозировка

- Профузные кровотечения, сосудистый коллапс, тромбоцитопения.
- Лечение: введение тромбоцитарной массы.

### Клинически значимые взаимодействия

- Антикоагулянты для приема внутрь — высокий риск развития кровотечений.
- Антикоагулянты, тромболитические средства, гепарин<sup>\*</sup>, антиагрегантные средства (ацетилсалициловая кислота, тиклопидин, дипиридамол, декстраны) — повышение риска развития кровотечений.

### Беременность

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

### Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!



Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Парентеральное введение

- РеоПроБ<sup>®</sup>, раствор для внутривенного введения 2 мг/мл — 5 мл №1; Сентокор Б.В., Нидерланды.

### 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  $\gamma$ -карбоксилирование белков-предшественников в печени.

Фармакологический эффект

- Антикоагулянтный.

После однократного приема пиковое удлинение ПВ через 36–48 ч, продолжительность — 2–5 сут. Начало удлинения ПВ — в течение 24 ч.

Фармакокинетика — 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 2,8–3,0.
- Рецидивирующий венозный тромбоз или повторная эмболия легочной артерии.
- Послеоперационный тромбоз.
- Перед предстоящим хирургическим вмешательством (при высоком риске тромбоземболических осложнений) начинать прием следует за 2–3 сут до операции.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, беременность, тромбоцитопения, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, почечная недостаточность,

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка

- Кровоточивость, кровотечения.
- Лечение — см. приложение ☉.

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

### Беременность

Рекомендации FDA — категория 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 неделе 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\*, таблетки 1 мг №30; 1 мг №100; 3 мг №30; 3 мг №100; 5 мг №30; 5 мг №100; Гриндекс Акционерное общество, Латвия.
- Варфарин Никомед\*, таблетки 2,5 мг №50; 2,5 мг №100; Никомед Дания АпС, Дания.
- Мареван\*, таблетки 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 — см. приложение ☉

### Показания к применению и дозирование

- Острый тромбоз глубоких вен, ТЭЛА. Внутривенно капельно (в 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы\*) или подкожно — 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 инъек-

ции и менее 1,5 МЕ/мл через 3–4 ч после инъекции. При внутривенной инфузии — 0,5–1,0 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 и при операциях на бедре — 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 ☉.

### 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 — см. приложение ☉

### 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 — категория В. Не проникает через плаценту; преимущества 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

- ФрагминБ\*, раствор для внутривенного и подкожного введения 2,5 тыс., анти-Ха МЕ — 0,200000002980232 мл №10; 25 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,300000011920929 мл №10; 25 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,400000005960464 мл

№5; 25 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,5 мл №5; 25 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,600000023841858 мл №5; 25 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,720000028610229 мл №5; 5 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,200000002980232 мл №10; Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ, Германия.

- ФрагминБ<sup>а</sup>, раствор для внутривенного и подкожного введения 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).

Фармакологический эффект

- Антиагрегантный. Развивается через 2 ч после приема (40% ингибирование) начальной дозы 400 мг. Максимальный эффект (60% подавление агрегации) — на 4–7-е сутки постоянного приема в дозе 50–100 мг/сут. Продолжительность эффекта — 7–10 сут.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

Показание к применению

- Для профилактики тромбоэмболических осложнений при хирургических операциях; далее — см. приложение ☉.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, геморрагический синдром, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, неспецифический язвенный колит, туберкулез, опухоли легких, гиперфибринолиз, острое кровотечение (в том числе при пептической язве и внутричерепном кровоизлиянии), беременность, 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 — см. приложение ☉

### Клинически значимые взаимодействия

- НПВС — повышение риска кровотечений из пищеварительного тракта.

### Беременность

Рекомендации FDA — категория В. Адекватные, хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились. Рекомендуется соотносить риск и пользу.

### Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко у человека. Рекомендуется соотносить риск и пользу.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Для приема внутрь

- Агрегаль\*, таблетки, покрытые оболочкой, 75 мг №7000; Оболенское фармацевтическое предприятие, ЗАО, РФ; далее — см. приложение ☉.

### Тирофибан<sup>®</sup> (Tirofiban<sup>®</sup>)

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.

### Фармакологический эффект

- Антиагрегантный.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

Показания к применению и дозирование — см. приложение ☉

### Противопоказания

- Гиперчувствительность, острый перикардит, АГ (систолическое АД >180 мм рт.ст., диастолическое >110 мм рт.ст.), аневризма сосудов головного мозга, злокачественные опу-

холи головного мозга, артериовенозная дискинезия, коагулопатии (в том числе гемофилия), недавние (в течение 6 нед) хирургические вмешательства или травмы, геморрагический инсульт, внутричерепное или внутриглазное кровоизлияние, кровотечения из мочеполовых путей или пищеварительного тракта, расслаивающая аневризма коронарной артерии и другие острые патологические кровотечения (в период 30 сут), беременность, кормление грудью.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA — категория В. Адекватные хорошо контролируемые исследования на человеке не проводились. Рекомендуются 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.

### **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 — см. приложение ☉

Показания к применению и дозирование

- Профилактика тромбозов и тромбоэмболий.  
Умеренный риск развития тромбоэмболий — 20 мг/сут, высокий риск — 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.
- Профилактика гиперкоагуляции в системе экстракорпоральной циркуляции при проведении гемодиализа. В начале гемодиализа препарат вводят в дозе 0,5–1,0 мг/кг (для проведения процедуры длительностью 4 ч).
- 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.
- Ишемический инсульт.
- Нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда без зубца Q на ЭКГ (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой) — 1 мг/кг каждые 12 ч до стабилизации состояния (обычно 2–8 сут).

### Противопоказания

- Гиперчувствительность, нарушения в системе свертывания крови (в том числе гемофилия, тромбоцитопения, гипокоагуляция, болезнь Виллебранда и др.), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, внутричерепное кровоизлияние, аневризма (в том числе вызванная гепарином\* в анамнезе), неконтролируемая АГ (увеличивается риск внутричерепного кровоизлияния), повторные неврологические или офтальмологические операции, проведение спинномозговой анестезии (потенциальная опасность развития гематомы), диабетическая ретинопатия,
- *С осторожностью!* Беременность, угрожающий аборт, кормление грудью.

Побочные эффекты — см. приложение ☞

### Передозировка

- Кровотечения. Лечение: 1 мг протамина сульфата.

### Клинически значимые взаимодействия

- Алтеплаза, анистреплаза<sup>®</sup>, стрептокиназа, урокиназа — увеличение риска кровотечений.
- Ацетилсалициловая кислота, сульфинпиразон<sup>®</sup>, тиклопидин — повышение агрегации тромбоцитов, увеличение риска кровотечений.
- Пликамицин<sup>®</sup>, вальпроевая кислота — могут вызывать гипопротромбинемию, увеличить риск кровотечений.

### Беременность

Рекомендации FDA — категория В. Не рекомендован для профилактики тромбозов при наличии протезов клапанов сердца; возможно развитие тромба, блокирующего клапан со смертельным исходом для матери и плода.

**Кормление грудью**

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

**Парентеральное введение**

- КлексанБ<sup>а</sup>, раствор для подкожного введения 10 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,200000002980232 мл №2; 10 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,200000002980232 мл №10; 10 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,400000005960464 мл №2; 10 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,400000005960464 мл №10; 10 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,600000023841858 мл №2; 10 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,800000011920929 мл №2; 10 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,800000011920929 мл №10; 10 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 1 мл №2; Авентис Интерконтиненталь, Франция.

**Ацетилсалициловая кислота (*Acetylsalicylic acid*; аспирин<sup>а</sup>, *Aspirin*<sup>а</sup>)**

Фармакологический/химический класс АТХ

- Антитромботические средства/ингибиторы агрегации тромбоцитов, исключая гепарин<sup>а</sup>.
- 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 А<sub>2</sub> 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 ко 2–3-й неделе постоянного применения).
- Антиагрегантный.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

**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 — 0,5–1,0 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 — 0,25–1,0 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.
- При инфаркте миокарда, а также для вторичной профилактики у больных, перенесших инфаркт миокарда, — 40–325 мг 1 раз в сутки (чаще 160 мг). В качестве ингибитора агрегации тромбоцитов — 300–325 мг/сут длительно.

### Противопоказания

- 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, беременность (I и III триместры), кормление грудью.
- *С осторожностью!* 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, полипоз носа, лекарственная аллергия, одновременный прием метотрексата в дозе менее 15 мг/нед, сопутствующее лечение антикоагулянтами, беременность (II триместр).

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA — категория D.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

**Для приема внутрь**

- Аспирин\*, таблетки 500 мг №10; 500 мг №20; 500 мг — №100; Байер Биттерфельд ГмбХ, Германия.
- Ацетилсалициловая кислота, таблетки 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 анти-тромбина 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.

Фармакологический эффект

- 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 — см. приложение ☉

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

- 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).
- Местно 0,5–1,0 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.
  - ♦ Трофические язвы голени — смазывать 2–3 раза в сутки до купирования воспаления.
  - ♦ Поверхностный перифлебит.
  - ♦ Лимфангит.
  - ♦ Поверхностный мастит.
  - ♦ Локализованные инфильтраты и отеки.
  - ♦ Травмы и ушибы (в том числе мышц, сухожилий, суставов) (в составе гепатромбина<sup>а</sup>).
  - ♦ Подкожная гематома.
- Парентерально (профилактика и лечение). Начальная доза — 5000 МЕ внутривенно, затем подкожно или внутривенно в виде инфузии. Поддерживающие дозы: непрерывно внутривенно 1000–1250 МЕ/ч, 1000 мл изотонического раствора натрия хлорида; регулярно внутривенно — 5000–10 000 МЕ каждые 4–6 ч; подкожно — каждые 6 ч по 5000 МЕ.

### 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<sup>а</sup>, заболевания, проявляющиеся повышенной кровоточивостью (гемофилия, тромбоцитопения и др.), кровотечение, эрозивно-язвенные поражения органов пищеварительного тракта, геморрагический инсульт, тяжелая АГ, цирроз печени, сопровождающийся варикозным расширением вен пищевода, ХПН, менструальный период, угрожающий выкидыш, недавно проведенные хирургические вмешательства на глазах, мозге, предстательной железе, печени и желчных путях, состояние после пункции спинного мозга.
- *С осторожностью!* Беременность.

Побочные эффекты — см. приложение ☞

Передозировка — см. приложение ☞

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☞

Беременность

Рекомендации FDA — категория 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.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

**Парентеральное введение**

- Гепарин, раствор для внутривенного и подкожного введения 5 тыс. МЕ/мл — 5 мл №5; РФ; далее — см. приложение ☞.

**Дипиридамо́л (*Dipyridamole*)**

Фармакологический/химический класс АТХ

- Антитромботические средства/ингибиторы агрегации тромбоцитов, исключая гепарин.

Терапевтический класс АТХ

- Антитромботические средства.

Механизм действия

Оказывает влияние как на первичную, так и на вторичную агрегацию тромбоцитов. Тормозит их адгезию, потенцирует антиагрегационный эффект простаглицина. В механизме действия существенное значение имеет ингибирование фосфодиэстеразы и повышение содержания цАМФ в тромбоцитах, что приводит к торможению их агрегации. Кроме этого, стимулируется высвобождение простаглицина эндотелиальными клетками, угнетается образование тромбоксана А<sub>2</sub>. Оказывает вазодилатирующее действие на коронарные сосуды путем ингибирования аденозиндезаминазы (это свойство используется для проведения фармакологических проб), тормозится обратный захват аденозина эритроцитами (возможно, путем влияния на специальный нуклеозидный транспортер в клеточной мембране) и повышается его концентрация в крови.

Фармакологические эффекты

- Антиагрегантный.
- Антиадгезивный.
- Сосудорасширяющий.

Фармакокинетика — см. приложение ☞

### Показания к применению и дозирование

- Профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности — 300 мг/сут.
- Тромбоз и тромбоэмболия (профилактика), в качестве монотерапии и в сочетании с антикоагулянтами для приема внутрь или с ацетилсалициловой кислотой — внутрь (натощак 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

- Гиперчувствительность, распространенный склерозирующий атеросклероз коронарных артерий, нестабильная стенокардия, декомпенсированная сердечная недостаточность, артериальная гипотензия, аритмии, склонность к кровотечениям, обструктивные заболевания легких, тяжелая АГ, хроническая почечная и печеночная недостаточность.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

### Беременность

Рекомендации FDA — категория В. Возможно применение препарата при беременности по показаниям.

### Кормление грудью

Применение препарата в период лактации возможно только в случае, если ожидаемая польза от лечения превышает возможный риск.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Для приема внутрь

- Курантил 25, драже 25 мг №120; Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп, Германия; далее — см. приложение ☉.

## КУРАНТИЛ®

Фирма-производитель: Берлин-Хеми АГ, Германия

**МНН: Дипиридамо́л**

Форма выпуска: Курантил® 25 (драже), Курантил® N 25 (таблетки), Курантил® N 75 (таблетки)

Фармакотерапевтическая группа

Вазодилатирующее средство.

### Показания

- лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу;
- дисциркуляторная энцефалопатия;
- профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений;
- профилактика тромбозов после операции протезирования клапанов сердца;
- профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности;
- в составе комплексной терапии при нарушениях микроциркуляции;
- в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ;
- первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты.

### Фармакологические свойства

Курантил® оказывает тормозящее влияние на агрегацию тромбоцитов, улучшает микроциркуляцию, обладает мягким сосудорасширяющим действием.

Как производное пиримидина является индуктором интерферона.

Сосудорасширяющее действие дипиридамола обусловлено двумя механизмами ингибирования.

*Подавление захвата аденозина.* Дипиридамол тормозит обратный захват аденозина клетками эндотелия, эритроцитами и тромбоцитами, повышает концентрацию в крови аденозина и усиливает обусловленную аденозином вазодилатацию, в более высоких дозах тормозит агрегацию тромбоцитов, вызываемую аденозином, и уменьшает тромбообразование.

*Угнетение фосфодиэстеразы.* Угнетая цГМФ-фосфодиэстеразу, увеличивает мощность синтеза цАМФ.

### Способ применения и дозы

Для уменьшения агрегации тромбоцитов рекомендуется использовать Курантил® в дозе 75–225 мг в сутки на 2–3 приема.

Курантил® рекомендуется принимать натощак, не разламывая и не раскусывая, запивая небольшим количеством жидкости.

Курантил® подходит для проведения длительного курса лечения.

**Разделы:** Противопоказания, Побочные действия, Взаимодействие, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.

*Печатается на правах рекламы.*

## Надропарин кальция (*Nadroparin calcium*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Антитромботические средства/группа гепарина<sup>А</sup>.

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 — см. приложение ☉

Показания к применению и дозирование

- Лечение тромбозов и тромбоэмболий — 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 общей 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

- Гиперчувствительность, острый бактериальный эндокардит, тромбоцитопения (у лиц с положительным тестом агрегации *in vitro* в присутствии препарата), кровоточивость (кроме ДВС-синдрома), геморрагический инсульт, перикардит, васкулит, АГ, ортостатическая гипотензия, обморочные состояния, хориоретинопатия, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, тяжелая почечная, печеночная недостаточность, тяжелый сахарный диабет, травмы ЦНС, состояние после спинномозговой пункции, проведение лучевой терапии, использование внутриматочной контрацепции, послеродовой период.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

- Кровотечение, кровоточивость (1,5%).
- Лечение: при малом кровотечении (13–17%) перенести прием очередной дозы; в более серьезных случаях — вну-

тривенно протамина сульфат (0,6 мл протамина сульфата нейтрализуют около 0,1 мл препарата, т.е. 950 МЕ). Для предупреждения гипотензии и анафилактических реакций скорость введения протамина сульфата не должна превышать 20 мг/мин.

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

### Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватных контролируемых клинических исследований не проводилось. 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.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Парентеральное введение

- Фраксипарин, раствор для подкожного введения 9,5 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,300000011920929 мл №2; 9,5 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,300000011920929 мл №10; 9,5 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,400000005960464 мл №2; 9,5 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,400000005960464 мл №10; 9,5 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,600000023841858 мл №2; 9,5 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,600000023841858 мл №10; 9,5 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,800000011920929 мл №2; 9,5 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 0,800000011920929 мл №10; 9,5 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 1 мл №2; 9,5 тыс., анти-Ха МЕ/мл — 1 мл №10; Глаксо Вэллком Продакшен, Франция.

## Стрептокиназа (*Streptokinase*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Противотромботическое (фибринолитическое) средство/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.

Фармакологический эффект

- Тромболитический.



Максимальный эффект — через 45 мин (после окончания инфузии сохраняется в течение нескольких часов, удлинение тромбинового времени — до 24 ч). При интракоронарном введении тромболизис наступает через 1 ч.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

Показания к применению и дозирование

- Тромбоэмболия 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, первые 10 дней после родов или искусственного прерывания беременности.
- Гиперчувствительность; далее — см. приложение ☉.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA — категория С. Контролируемые исследования на человеке не проводились. Предполагают, что введение тромболитических средств в первые 18 нед беременности способствует повышению риска преждевременного отделения плаценты, поскольку последняя крепится к матке преимущественно с помощью фибрина, но о введении стрептокиназы в I–II триместре беременности 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 женщинам следует с осторожностью.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Парентеральное введение

- СтрептокиназаБ, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутриартериального введения 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 болезней крови и кроветворных органов/противотромботическое (фибринолитическое) средство.

Механизм действия

Активирует пламиноген, способствует превращению пламиногена в пламин, разрушению фибрина, фибриногена, факторов V и VIII.

Фармакологический эффект

- Тромболитический. Длительность эффекта после парентерального введения — 3–6 ч.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

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 — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия

См. стрептокиназа.

## Беременность

Рекомендации FDA — категория В. Контролируемые исследования на человеке не проводились. Предполагают, что введение тромболитических средств в течение первых 18 нед беременности может повысить риск преждевременного отделения 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 женщинам следует с осторожностью.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

## Парентеральное введение

- Урокиназа Медак\*, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 100 тыс. МЕ — №1; 50 тыс. МЕ — №1; 500 тыс. МЕ — №1; 10 тыс. МЕ — №1; Грин Кросс Корпорейшен, Корея.

## 6.7. ВИТАМИНЫ, МИНЕРАЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Наименование препарата	РЛС		Критерии безопасности (FDA)	
	Разрешен		Беременность	Лактация
	при беременности	при лактации		
<b>Витаминные препараты</b>				
Аскорбиновая кислота	Да	Да	С	В
Фолиевая кислота	Да	Да	А	В
Витамин Е	Да	Да	Нет данных	В
Пиридоксина гидрохлорид* В <sub>6</sub>	Да	Нет данных	А, С	Нет данных
Рибофлавин	Да	Да	Нет данных	В
Тиамина гидрохлорид*	Да	Да	А, С	Нет данных
Магний В <sub>6</sub>	Да	Да	Нет данных	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 гидроксирования пролина и лизина в молекуле коллагена, биосинтеза карнитина, гидроксирования дофамина (с образованием норэпинефрина) при участии допамин- $\beta$ -гидроксилазы, метаболизма тирозина и добавления амидной группы к пептидным гормонам (что повышает их устойчивость).

### Фармакологические эффекты

- Участие в регуляции иммунологических реакций (активация синтеза антител, С3-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 В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, А, Е, фолиевой и пантотеновой кислот.
- Участие в регуляции углеводного обмена (использование глюкозы в цикле трикарбоновых кислот), образовании тетрагидрофолиевой кислоты, свертывания крови; далее — см. приложение ☉.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

### Показания к применению

- Гипо- и авитаминоз С.
- Повышенная потребность в витамине С (грудное вскармливание, интенсивный рост, напряженная работа); далее — см. приложение ☉.

### Дозирование

- Для профилактики: взрослым — 50–100 мг/сут; во время беременности и кормления грудью — 300 мг/сут в течение 10–15 дней, далее — 100 мг/сут.
- С лечебной целью: взрослым — 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 — 60 мл. Максимальная разовая доза — 0,2 г, суточная доза — 0,5 г.
- Анемия при гемодиализе — 300 мг внутривенно при каждой процедуре гемодиализа.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.

- При приеме больших доз: гиперкоагуляция, тромбофлебит, склонность к тромбозам, сахарный диабет, мочекаменная болезнь.
- *С осторожностью!* Гипероксалурия, почечная недостаточность, гемохроматоз, талассемия, полицитемия, лейкопения, сидеробластная анемия, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, серповидноклеточная анемия, прогрессирующие злокачественные новообразования.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA — категория C (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

**Для приема внутрь**

- Асвитол\*, таблетки жевательные 200 мг; 1000 мг.
- Аскорбиновая кислота, драже 50 мг; далее — см. приложение ☉.

**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 — см. приложение ☉

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 — 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 — 1 мг/сут (внутри). Поддерживающее лечение: для новорожденных — 0,1 мг/сут, для детей в возрасте до 4 лет — 0,3 мг/сут, для детей старше 4 лет и взрослых — 0,4 мг, при беременности и лактации — 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.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- *С осторожностью!* Пернициозная и другие мегалобластные анемии, сопровождающиеся дефицитом цианокобаламина.

Побочные эффекты — см. приложение ☞

Передозировка — см. приложение ☞

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☞

### Беременность

Рекомендации FDA — категория 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

### Для приема внутрь

- Фолацин\*, таблетки 1 мг; 5 мг.
- Фолиевая кислота, таблетки 1 мг.
- Фемибион (фолиевая кислота + метафолин), таблетки 0,6 г и капсулы 0,8 г; 6 таблеток и 6 мягких капсул в блистере, по 5 блистеров.

## 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 свободнорадикальные 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 — см. приложение ☉

Показания к применению и дозирование

- Дисменорея, угрожающий аборт (по 100–150 мг/сут в течение 7–14 дней), климакс, ухудшение условий внутриутробного развития плода (в первые 2–3 мес беременности ежедневно или через день).
- Гиповитаминоз.
- Анемия.
  - ◇ Внутрь и внутримышечно по 100–300 мг/сут; при необходимости — до 1 г/сут.
  - ◇ В составе комплексной терапии назначают по 50–100 мг 1–2 раза в сутки курсами по 1–3 нед.
  - ◇ Дозы для парентерального введения соответствуют такому при приеме внутрь. Вводят в подогретом виде ежедневно или через день; далее — см. приложение ☉.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- *С осторожностью!* Кардиосклероз, инфаркт миокарда, гипопротромбинемия на фоне гиповитаминоза К.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

## Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Частично проникает через плаценту; плод получает от 20 до 30% концентрации витамина в крови матери.

## Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. При применении в рекомендуемых суточных дозах осложнения не зарегистрированы.

## Резюме и дополнительные сведения

- Общие сведения.
  - ◇ Жирорастворимый витамин.
- Отличительные характеристики.
  - ◇ Суточная потребность витамина E: новорожденные — 4–5 мг, дети до 5 лет — 7–10 мг, взрослые — 12–30 мг, беременные и кормящие — 15–30 мг.
  - ◇ Источники витамина E: растительные масла (подсолнечное, хлопковое, кукурузное, арахисовое, соевое, облепиховое), зародыши пшеницы, хлебные злаки с цельным зерном, зеленые овощи и зеленые части растений; далее — см. приложение ☉.

## Торговые наименования и формы выпуска

### Для приема внутрь

- Альфа-токоферола ацетат, капсулы 200 мг №15; 200 мг №25; 100 мг №10; РФ; далее — см. приложение ☉.

## Пиридоксин (*Pyridoxine*)

### Фармакологический/химический класс АТХ

- Витамин в чистом виде, другой (водорастворимый).

### Механизм действия

В организме фосфорилируется в пиридоксаль-5-фосфат — кофермент реакций декарбоксилирования, трансаминирования и дезаминирования аминокислот.

### Фармакологические эффекты

- Восполнение дефицита витамина B<sub>6</sub>: участие в обмене триптофана, метионина, цистеина, глутаминовой кислоты, глицина, g-аминомасляной кислоты, гистамина, серотонина и других; обеспечение нормального функционирования центральной и периферической нервной системы.
- Нормализация липидного обмена.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

### Показания к применению

- Токсикоз беременных.
- Предменструальный синдром.



- Лечение и профилактика гиповитаминоза В<sub>6</sub>; далее — см. приложение ☉.

### Дозирование

- Токсикоз беременных. Уменьшает тошноту и рвоту при назначении в дозе 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 В<sub>6</sub>. Профилактика — 2–5 мг/сут (внутрь), лечение — 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 — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

### Беременность

Рекомендации FDA — категории А и С (если доза превышает рекомендуемую).

Торговые наименования, формы выпуска

### Для приема внутрь

- Пиридоксин\*, таблетки 2 мг; 5 мг; 10 мг; 10 мг/мл — 1 мл.

### Парентеральное введение

- Пиридоксин, раствор для инъекций 10 мг, 50 мг/мл — 1 или 2 мл.

## Рибофлавин (*Riboflavin*)

Фармакологический/химический класс

- Водорастворимый витамин.

### Механизм действия

Кофермент двух флавопротеиновых ферментов (ФАД и флавин-мононуклеотид), необходимых для тканевого дыхания (перенос Н<sup>+</sup>).

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 — см. приложение ☉

Показания к применению

- Гиповитаминоз, авитаминоз В<sub>2</sub>; далее — см. приложение ☉.

Дозирование — см. приложение ☉

Противопоказания

- Гиперчувствительность, нефролитиаз.

Побочные эффекты, передозировка, клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность

Категория рекомендаций FDA — не определена.

Кормление грудью

Совместим с грудным вскармливанием.

Торговые наименования и формы выпуска

**Для приема внутрь**

- Рибофлавин, таблетки 2 мг; 5 мг; 10 мг.

**Парентеральное введение**

- Рибофлавин, раствор для внутримышечного введения 10 мг/мл — 1 мл.

## **Тиамин (Thiamine)**

Фармакологический/химический класс

- Водорастворимый витамин в чистом виде (витамин В<sub>1</sub>) или в комбинации с витамином В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>.

Механизм действия

Активная форма тиамина (тиамина пирофосфат) является коферментом пируватдекарбоксилазного (гликолиз) и кетоглутаратдекарбоксилазного комплексов (цикл Кребса), а также транскетолазы  $\alpha$  (пентозофосфатный путь).

Фармакологический эффект

- Метаболический: участие в углеводном, белковом и жировом обмене.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

### Показания к применению

- Гиповитаминоз и авитаминоз В<sub>1</sub> (в том числе у пациентов, получающих зондовое питание, находящихся на гемодиализе, с синдромом мальабсорбции).
- Первичная дисменорея; далее — см. приложение ☉.

Дозирование — см. приложение ☉

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

### Беременность

Рекомендации FDA — категория 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.

Торговое наименование, формы выпуска

### Для приема внутрь

- Тиамин, таблетки 2 мг; 2,58 мг; 5 мг; 6,45 мг; 10 мг; 12,9 мг; 100 мг; далее — см. приложение ☉.

## Магний В<sub>6</sub> (Magne В<sub>6</sub>)

### Фармакологическая группа

- Макро- и микроэлементы в комбинациях.

### Фармакологическое действие

- Восполнение дефицита магния.

### Фармакодинамика

Магний является жизненно важным элементом, который находится во всех тканях организма и необходим для нормального функционирования клеток, участвует в большинстве реакций обмена веществ. В частности, он участвует в регуляции передачи нервных импульсов и в сокращении мышц. Организм получает магний вместе с пищей. Недостаток магния в организме может наблюдаться при нарушении режима питания (диета) или при увеличении потребности в магнии (при повышенной физической и умственной нагрузке, стрессе, беременности, применении диуретиков).

Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>) участвует во многих метаболических процессах, в регуляции метаболизма нервной системы. Витамин В<sub>6</sub> улучшает всасывание магния из ЖКТ и его проникновение в клетки.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

#### Показания к применению

- Установленный дефицит магния, сопровождающийся такими симптомами, как повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания в мышцах.

#### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата; далее — см. приложение ☉.

#### Применение при беременности и кормлении грудью

В период беременности может применяться только по рекомендации врача.

Магний проникает в грудное молоко. Следует избегать применения препарата в период кормления грудью.

#### Способ применения и дозы

##### Для приема внутрь

Таблетки, покрытые оболочкой: взрослым рекомендуется принимать по 6–8 табл./сут.

#### Торговое наименование, форма выпуска и производитель

##### Для приема внутрь

- Магне В<sub>6</sub>®, таблетки, покрытые оболочкой; блистер 10, Sanofi-Winthrop Industrie (Франция).
- Магне В<sub>6</sub>®форте, таблетки, покрытые пленочной оболочкой; блистер 15, Sanofi-Winthrop Industrie (Франция).

## 6.8. БОЛЕЗНИ СУСТАВОВ И СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ, В ТОМ ЧИСЛЕ СИМФИЗИОПАТИИ

Наименование препарата	РЛС		Критерии безопасности (FDA)	
	Разрешен		Беременность	Лактация
	при беременности	при лактации		
<b>НПВС</b>				
Диклофенак	В I, II триместрах	Да	В	Нет данных
Ибупрофен	Да	Да	В	Нет данных
Кетопрофен	В I, II триместрах	Да	С	Нет данных
Нимесулид	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Пироксикам	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
<b>Глюкокортикоиды</b>				
Бетаметазон	Да	Да	С	Нет данных
Гидрокортизон	Да	Да	С	Нет данных
Преднизолон	Да	Да	Нет данных	Нет данных
<b>Ферменты</b>				
Гиалуронидаза	Да	Да	С	Нет данных
Глюкозамин	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
<b>Противоревматические</b>				
Хондроитина сульфат	Да	Да	Нет данных	Нет данных
<b>Витамины</b>				
Витамин Е	Да	Да	Нет данных	В

### **Диклофенак (*Diclofenac*)**

См. главу 8, раздел 8.2 «Нестероидные противовоспалительные средства».

### **Ибупрофен (*Ibuprofen*)**

См. главу 8, раздел 8.2 «Нестероидные противовоспалительные средства».

### **Кетопрофен (*Ketoprofen*)**

См. главу 8, раздел 8.2 «Нестероидные противовоспалительные средства».

### **Бетаметазон (*Betamethasone*)**

См. главу 7, раздел 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- $\kappa$ B и AP-1, регулирующими 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 высвобождение 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 — см. приложение ☉

Показания к применению

- Реактивный синовит, ревматоидный артрит, острые и подострые бурситы, острые подагрические артриты, эпикондилиты, острые неспецифические тендосиновиты, синдром запястного канала, посттравматические остеоартриты.
- Аденогитальный 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 — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA — категория С. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке 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 вызывает нарушений со стороны ребенка.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

**Для приема внутрь**

- Кортэф, таблетки 10 мг №50; 10 мг №100; 20 мг №50; 20 мг №100; 5 мг №50; 5 мг №100; Патеон Инк, Канада.

**Парентеральное введение**

- Гидрокортизон, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 100 мг №5; 100 мг №10; 25 мг №5; 25 мг №10; РФ; далее — см. приложение ☉.

**Преднизолон (*Prednisolone*)**

См. главу 7, раздел 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<sub>1</sub> атома глюкозамина и C<sub>4</sub> 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

- Послеоперационные рубцы; длительно не заживающие язвы (в том числе лучевые); контрактура Дюпюитрена; тугоподвижность суставов, контрактуры суставов (после воспалительных процессов, травм), остеоартроз, анкилозирующий спондилоартрит, тяжелые заболевания поясничных дисков; хронический тендовагинит, склеродермия (кожные проявления), гематома мягких тканей поверхностной локализации; подготовка к кожно-пластическим операциям по поводу рубцовых стяжений.
  - ◇ Подкожно (под рубцово-измененные ткани) или внутримышечно (вблизи места поражения) по 64 МЕ (1 мл) ежедневно или через день (курс 10–20 инъекций); далее — см. приложение ☉.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность, острые инфекционно-воспалительные заболевания.
- Сопутствующий прием эстрогенов.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

### Беременность

Рекомендации FDA — категория С. Адекватных и хорошо контролируемых исследований на животных и человеке не проводилось. *С осторожностью!*

### Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. *С осторожностью!*

Торговое наименование, форма выпуска

### Парентеральное введение

- Лидаза, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения 64 УЕ №5; 64 УЕ №10; 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 3 мес 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.
  - ◇ Межпозвоночный остеохондроз.
  - ◇ Первичный артроз.
- Для местных форм.
  - ◇ Мазь и гель: дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника — первичный артроз, остеоартроз с преимущественным поражением крупных суставов, межпозвоночный остеохондроз, остеопороз, пародонтопатия; 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 3 мес по окончании лечения. Запивать водой.
    - Внутримышечно 0,1 г через день; при хорошей переносимости дозу увеличивают, 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. Для местных форм — беременность, кормление грудью.

## 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.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

#### Для приема внутрь

- Артра хондроитин, капсулы 250 мг; 500 мг; 750 мг — №30; №60; №1000; Юнифарм Инк, США; далее — см. приложение ☉.

#### Витамин E (*Tocopherol*)

См. раздел 6.7 «Витамины».

## 6.9. БОЛЕЗНИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. ЭПИЛЕПСИЯ

Наименование препарата			Критерии безопасности (FDA)	
	Разрешен		Беременность	Лактация
	при беременности	при лактации		
<b>Транквилизаторы</b>				
Диазепам	Во II, III триместрах	Нет	D	Нет данных
Клоназепам	Во II, III триместрах	Нет	D	Нет данных
Оксазепам	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Нитразепам	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
<b>Снотворные средства (гипнотики)</b>				
Доксиламин	Да	Нет	B	Нет данных
<b>Седативные средства</b>				
Натрия бромид	Да	Нет	Нет данных	Нет данных
Калия бромид	Да	Нет	Нет данных	Нет данных
<b>Антидепрессанты</b>				
Пароксетин	Нет	Нет	C	Нет данных
Сертралин	Нет	Нет	C	Нет данных
Флувоксамин	Нет	Нет	C	Нет данных
Флуоксетин	Нет	Нет	C	Нет данных
<b>Ноотропы (церебропротекторы)</b>				
Меклофеноксат	Нет данных	Нет	Нет данных	Нет данных
Пиритинол	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Пирацетам	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Гамма-аминомасляная кислота	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Аминофенилмасляная кислота	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных

### Диазепам (*Diazepam*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Анксиолитики/производные бензодиазепина.

Терапевтический класс АТХ

- Психолептики.

Механизм действия

Производное бензодиазепина длительного действия; вызывает угнетение ЦНС от легкой седации до комы в зависимости от дозы, точный механизм неизвестен; предполагается усиление эффектов  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК, основного ингибиторного нейротрансммиттера ЦНС) путем более прочного ее связывания с

рецепторами типа А (ГАМК<sub>A</sub>). Агонист бензодиазепиновых рецепторов, известных как бензодиазепин-ГАМК<sub>A</sub>-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 — см. приложение ☉

### 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 лицом, ухаживающим за больным, способным дифференцировать припадок и обученный 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, тяжелая ХОБЛ (прогрессирование дыхательной недостаточности).

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

### Беременность

Рекомендации FDA — категория 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, нарушений 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, таблетки 5 мг №20; Гедеон Рихтер–РУС ЗАО, РФ.
- Сибазон, таблетки 5 мг №10; 5 мг №20; 5 мг №50; РФ.

#### Парентеральное введение

- Реланиум, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 5 мг/мл — 2 мл №5; 5 мг/мл — 2 мл №10, №5; далее — см. приложение ☉.

### Клоназепам (*Clonazepam*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Производное бензодиазепаина.

Терапевтический класс АТХ

- Противозепилептическое средство.

Механизм действия

См. диазепам.

Фармакологические эффекты

- Противосудорожный.
- Антипанический (по 2 мг/сут), анксиолитический.
- Седативно-снотворный.
- Миорелаксирующий.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

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–Гасто).
  - ◇ 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 (0,5–1,0 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 электроэнцефалографии, частоты дыхания и артериального давления. Клоназепам может частично адсорбироваться поливинилхлоридными ма-

териалами, 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).
- *С осторожностью!* Спинальная или мозжечковая атаксия, гиперкинезы, гипопротеинемия (заболевания, приводящие к ее развитию), лекарственная зависимость в анамнезе, склонность к злоупотреблению психоактивными препаратами, почечная и/или печеночная недостаточность, ХСН, органические заболевания головного мозга, бронхоспастический синдром, психозы (парадоксальное усиление симптомов), синдром ночного апноэ (установленное или предполагаемое), пред- и послеоперационный периоды (подавление кашлевого рефлекса).

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия

См. диазепам.

Беременность

Рекомендации FDA — категория D.

Кормление грудью

Предположительно проникает в грудное молоко, как и другие бензодиазепины. Вероятно, может вызвать осложнения у грудного ребенка, аналогичные таковым при применении диазепам. См. диазепам.

Пациентку необходимо информировать о следующем — см. приложение ☉

Резюме и дополнительные сведения — см. приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители

### Для приема внутрь

- Клоназепам, таблетки 0,5 мг №30; 2 мг №30; Ремедика Лтд, Кипр.
- Клоназепам, таблетки 0,5 мг №30; 2 мг №30; Тархоминский фармацевтический завод «Польфа» А.О., Польша.

## Доксиламин (*Doxylamine*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Антигистаминные средства для системного применения/этаноламины.

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 — см. приложение ☉

Показания к применению и дозирование

- Бессонница — 15–25 мг за 15–30 мин до сна (низкая клиническая эффективность).
- Аллергические реакции 12,5–25,0 мг 4–6 раз в сутки, максимальная суточная доза — 150 мг.
- Кожный зуд.
- Простудные заболевания, кашель — в составе комбинированных препаратов (эффект сомнителен).

Противопоказания

- Гиперчувствительность, ЗУГ, гиперплазия предстательной железы, задержка мочи, кормление грудью.
- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA — категория 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, таблетки п.о. 15 мг №15; 15 мг №30; Бристол-Майерс Сквибб, Франция.
- Донормил, таблетки шипучие 15 мг №20; Бристол-Майерс Сквибб, Франция.

### 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 — см. приложение ☞

Показания к применению и дозирование

- Раздражительность, бессонница.
  - ◊ Внутрь до еды по 0,1–1,0 г 3–4 раза в сутки.
- Неврастения, невроз, истерия, хорея, 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 соли 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 — см. приложение ☞

Передозировка — см. приложение ☞

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке 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 — см. приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производители

**Для приема внутрь**

- Натрия бромид, раствор для приема внутрь 30 мг/мл №1; РФ.
- Натрия бромид, раствор для приема внутрь (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 — см. приложение ☉

Показания к применению и дозирование

- Раздражительность, бессонница.
  - ◇ Внутрь до еды по 0,1–1,0 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 бромида 4–5 г).

### Противопоказания

- Гиперчувствительность, депрессия.
- *С осторожностью!* Болевой синдром, острая порфирия, печеночная, почечная, дыхательная недостаточность.

Побочные эффекты — см. приложение ☞

Передозировка — см. приложение ☞

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☞

### Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке 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 — см. приложение ☞

Торговые наименования, формы выпуска и производители

### Для приема внутрь

- Калия бромид, раствор для приема внутрь (для детей) 10 мг/мл №1; 20 мг/мл №1; 30 мг/мл №1; РФ.
- Калия бромид, таблетки 500 мг №1; РФ.

## 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 3 раза в день.
- Травма головы.
- Хроническое нарушение мозгового кровообращения (положительный эффект, аналогичный другим ноотропам).

### 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 — см. приложение ☉

Резюме и дополнительные сведения — см. приложение ☉

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Для приема внутрь

- Ацефен, таблетки, покрытые оболочкой, 100 мг №50; РФ.

## 6.10. СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ КОЖИ

Наименование препарата	РЛС		Критерии безопасности (FDA)	
	Разрешен		Беременность	Лактация
	при беременности	при лактации		
Декспантенол	Да	Да	Нет данных	Нет данных
<b>Противогрибковые</b>				
Бифоназол	Во II, III триместрах	Да	Нет данных	Нет данных
Эконазол	Во II, III триместрах	Нет	В (С)	Нет данных
<b>Витамины</b>				
Витамин А (ретинол)	Во II, III триместрах	Да	Х	Нет данных
<b>Препараты цинка</b>				
Цинка гиалуронат	Да	Нет	Нет данных	Нет данных
Цинка оксид	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
<b>Гормональные</b>				
Ципротерон	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
<b>Противоопухолевые/иммуносупрессивные</b>				
Метотрексат	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

- Асептические послеоперационные раны, трещины и воспаление сосков молочной железы у кормящих матерей.
  - ✦ 5% мазь 2–3 раза в день наносят на пораженную поверхность тонким слоем и слегка втирают.

### 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 при применении рекомендуемых суточных доз не зарегистрированы.

### Пациентку необходимо информировать о следующем

- Состояния, влияющие на лечение.
  - ✦ Гиперчувствительность.
  - ✦ Беременность и кормление грудью (о воздействии на плод сведений нет).
- 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.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Местное и наружное применение

- Епантен, крем для наружного применения 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 Р450) грибковых клеток: нарушает синтез эргостерина, участвующего в построении мембран грибов. Накапливающиеся 14 $\alpha$ -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 *S. albicans*.

Фармакологические эффекты

- Противогрибковый.
  - ◊ Фунгистатический.
  - ◊ Фунгицидный (зависит от концентрации).
- Слабое неконкурентное ингибирование системы цитохрома Р450 печени (СYP3A4).
- Противопротозойный (предполагают).

Спектр противомикробной активности

- Активен в отношении дерматофитов (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Malassezia furfur*), дрожжевых грибов *Candida spp.* (включая *S. albicans*, *S. glabrata*, *S. 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 — см. приложение ☉

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 — см. приложение ☉

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 ☉

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

**Местное и наружное применение**

- Бифоназол, крем для наружного применения 1% — 30 г №1; РФ; далее — см. приложение ☉.

**Эконазол (*Econazole*)**

Фармакологический/химический класс АТХ

- Противогрибковые средства для местного применения/производные имидазола и триазола.
- Противомикробные средства и антисептики, исключая комбинации с глюкокортикоидами/производные имидазола.

Терапевтический класс АТХ

- 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: вызывает нарушение синтеза эргостерина, участвующего в построении мембран грибов, нарушение накапливающимися 14 $\alpha$ -метилстеролами 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).
- Противопротозойный (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; кожные инфекции, вызванные грамположительными микроорганизмами; онихомикозы).

- ◊ 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 (наносят 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.

- ✧ При микозах слухового канала закапывают 1–2 капли раствора или вставляют в канал марлевую турунду.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- *С осторожностью!* Беременность (I триместр), кормление грудью.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

### Передозировка

- Сердечно-легочная недостаточность.
- Лечение симптоматическое.

### Клинически значимые взаимодействия

См. флуконазол.

### Беременность

Рекомендации FDA — категория 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-ПеварилБ, суппозитории вагинальные 150 мг №3; 50 мг №15; Силаг АГ, Швейцария.

### Местное и наружное применение

- ЭкодаксБ, крем для наружного применения 1% — 10 г №1; 1% — 20 г №1; Юник Фармасьютикал Лабораториз (отделение фирмы «Дж. Б. Кемикалс энд Фармасьютикалс Лтд»), Индия.

## Ретинол (*Retinol*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Витамин А, жирорастворимый.

Терапевтический класс АТХ

- Витамин, ретиноид для местного применения при угревой сыпи.
- Средство местного действия.

## Механизм действия

Является предшественником ретиналя — светочувствительного элемента родопсина (зрительного пигмента) и ретиновой кислоты — сигнальной молекулой.

## Фармакологические эффекты

- Ретинол и ретиновая 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 — см. приложение ☉

## Показания к применению и дозирование

- Гипо- и авитаминоз А (легкой и средней степени): взрослым по 33 тыс. МЕ/сут.; далее — см. приложение ☉.

## Противопоказания

- Гиперчувствительность, беременность (I триместр), гипервитаминоз А, острые воспалительные заболевания кожи.
- *С осторожностью!* Нефрит, сердечная недостаточность II–III степени.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

## Беременность

Рекомендации FDA — категория 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 ☉

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### 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

- 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).
- Раны кожи и мягких тканей (ускорение заживления), лечение плохозаживающих, инфицированных ран, язв голени, пролежней, свищей (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.

### 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.

Пациентку необходимо информировать о следующем

Нет сведений.

### 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 Фармакопеях США и Великобритании.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

### Местное и наружное применение

- Куриозин, гель для наружного применения 0,103% — 15 г №1; Гедеон Рихтер А.О., Венгрия.
- КуриозинБ, раствор для наружного применения 0,2% — 10 мл №1; Гедеон Рихтер А.О., Венгрия.

### Цинка оксид (*Zinc oxide*)

Показания к применению

- Дерматит, язва кожи, опрелости.

Противопоказание

- Гиперчувствительность.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

### Местное и наружное применение

- Деситин, мазь для наружного применения 40% — 57 г №1; Пфайзер, США.
- Циндол, суспензия для наружного применения 100 г №1; 125 г №1; РФ.
- Цинковая мазь, мазь для наружного применения 10% — 25 г №1; Ярославская фармфабрика, ЗАО, РФ.

- Цинковая паста, паста для наружного применения 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.

## 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.
- Противоревматический (модифицирующее средство в ревматологии).
- Иммуносупрессивный (умеренный).

Фармакокинетика — см. приложение ☉

Показания к применению и дозирование

- Прерывание эктопической беременности (у отдельных пациенток при раннем диагнозе, 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/м<sup>2</sup>: 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, винбластина, доксорубицина 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/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни), циклофосфида (по 400 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни) и фторурацила (по 400 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни), применяемая каждые 4 нед, приблизительно сопоставима по эффективности с монотерапией мелфаланом (по 3,5 мг/м<sup>2</sup> 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<sup>B1</sup>. Комбинация метотрексата (в дозе 260 мг/м<sup>2</sup> в сочетании с кальция фолинатом), фторурацила (в дозе 600 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день) и мелфалана (по 8 мг/м<sup>2</sup> в 1–4-й дни) сопоставима по эффективности с последовательной терапией этими же препаратами (мелфалан по 8 мг/м<sup>2</sup> в 1–4-й дни каждые 4–6 нед, затем фторурацил в дозе 360 мг/м<sup>2</sup> еженедельно и метотрексат в дозе 360 мг/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни в комбинации с циклофосфамидом (внутри по 100 мг/м<sup>2</sup> в 1–14-й дни) и фторурацилом (внутривенно по 600 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни) каждые 4 нед (режим CMF); далее — см. приложение ☉.

#### Противопоказания

- Гиперчувствительность, иммунодефицитное состояние, беременность, кормление грудью; далее — см. приложение ☉.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

#### Беременность

Рекомендации FDA — категория X. Метотрексат проникает через плаценту, вызывает побочные эффекты у плода и провоцирует прерывание беременности. 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

Во время лечения метотрексатом кормление грудью рекомендовано прекращать.

Резюме и дополнительные сведения — см. приложение ☉

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

#### Парентеральное введение

- Метотрексат, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 50 мг №5; 5 мг №5; 100 мг №5; РФ; далее см. приложение ☉.

## 6.11. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Распространенность гестационного сахарного диабета (ГСД) во всем мире неуклонно растет. Распространенность ГСД в общей популяции разных стран варьирует от 1 до 14%, составляя в среднем 7%.

Исследование гипергликемии и неблагоприятных исходов беременности (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes — HAPO study), проведенное в 2000–2006 г., показало, что используемые критерии диагностики ГСД требуют пересмотра. Так, среди наблюдаемых женщин, неблагоприятные исходы беременности



прямо пропорционально возрастали, начиная со значительно более низкого уровня гликемии, чем принятый в настоящее время в качестве критерия ГСД.

ГСД — это гипергликемия, впервые выявленная во время беременности, но не соответствующая критериям «манифестного» СД. Если глюкоза венозной плазмы натощак  $<5,1$  ммоль/л и через 1 ч в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ)  $<10,0$  ммоль/л, а через 2 ч  $\geq 7,8$  ммоль/л и  $<8,5$  ммоль/л (что соответствует нарушенной толерантности к глюкозе у небеременных), то для беременных это будет вариантом нормы.

### Показания к инсулинотерапии

- Невозможность достижения целевых уровней гликемии (два и более нецелевых значений гликемии) в течение 1–2 нед самоконтроля.
- Наличие признаков диабетической фетопатии (ДФ) по данным экспертного УЗИ, которая является косвенным свидетельством хронической гипергликемии.

Госпитализация в стационар при выявлении ГСД или при инициации инсулинотерапии не обязательна и зависит лишь от наличия акушерских осложнений.

Дородовая госпитализация беременных с ГСД, компенсированных на диете и без признаков ДФ у плода, производится в 37 нед гестации. Беременных, получающих инсулинотерапию, или при наличии признаков ДФ у плода госпитализируют в 36 нед.

Родоразрешение при ГСД целесообразно проводить не позднее 38–39 нед гестации. Акушер определяет показания к типу родоразрешения. ГСД не является показанием к плановому кесаревому сечению (КС), за исключением ситуаций, обусловленных крупным размером плода и/или его тазовым предлежанием (Проект Российского консенсуса «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение», 2012).

Наименование препарата	РЛС		Критерии безопасности (FDA)	
	Разрешен		Беременность	Лактация
	при беременности	при лактации		
Инсулин растворимый	Да	Да	C	Нет данных
Инсулин аспарт	Да	Да	C	Нет данных
Инсулин гларгин	Да	Да	C	Нет данных
Инсулин детемир	Да	Да	C	Нет данных
<b>Синтетические гипогликемические средства</b>				
Метформин	Да	Нет	B	Нет данных

## 6.11.1. Инсулин — см. приложение ☉

# Гормональные средства, применяемые в акушерстве и гинекологии, их аналоги и антагонисты

### 7.1. ЭСТРОГЕНЫ, ГЕСТАГЕНЫ, ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

#### Эстрогены (эстрадиол, эстриол)

##### 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).
- Профилактика остеопороза.
- Коррекция овариальной недостаточности.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

## Показания к применению и дозирование

- Общие сведения.
  - ✦ Трансдермальные системы с эстрадиолом назначают только женщинам (климара).
  - ✦ При эстрогенной недостаточности у женщин, перенесших экстирпацию матки, целесообразно назначать монотерапию эстрогенами (эстрофем, прогинова).
- Эстрогенная недостаточность (после овариоэктомии).
  - ✦ Внутрь по 0,5–2,0 мг/сут (500–2000 мкг/сут) в циклическом или непрерывном режиме (в виде эстрадиола валерата<sup>®</sup>, 17β-эстрадиола).
  - ✦ Внутримышечно (в виде эстрадиола валерата<sup>®</sup>) в дозе 10–20 мг каждые 4 нед.
  - ✦ Трансдермально: 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<sup>\*</sup> в масле) в дозе 0,5–1,0 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 0,5–2,0 мг/сут (500–2000 мкг/сут) в циклическом или непрерывном режиме.
  - ✦ Внутримышечно (в виде эстрадиола ципионата<sup>®</sup>) в дозе 1,5–2,0 мг ежемесячно.
  - ✦ Внутримышечно (в виде эстрадиола валерата<sup>®</sup>) 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 ☉.

## Возможные режимы назначения эстрадиола

- Внутрь (в виде эстрадиола валерата<sup>®</sup> (прогинова), 17β-эстрадиола (эстрофем) 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 в течение 10–14 дней. Если стойкий клинический эффект отсутствует, то курс лечения повторяют.

### Противопоказания

- Беременность, грудное вскармливание.
- Гиперплазия эндометрия, эндометриоз, миома, вагинальные кровотечения неясного генеза, отосклероз с обострением в период предыдущей беременности, беременность.
- Доброкачественные или злокачественные опухоли печени (в том числе в анамнезе), тяжелые нарушения функции печени.
- Гиперчувствительность к эстрогенам или любому из компонентов лекарственной формы.
- Рак молочной железы или подозрение на него, другие гормонозависимые новообразования или подозрение на них.
- Тромбоэмболические процессы (в том числе в анамнезе), сахарный диабет, врожденные нарушения жирового обмена, гипертриглицеридемия, синдромы Дабина-Джонсона и Ротора.

Побочные эффекты — см. приложение ☞

Передозировка — см. приложение ☞

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☞

### Беременность

Рекомендации FDA — категория 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\*<sup>Б</sup>, драже 2 мг №21; *Bayer Schering Pharma, AG*, Германия).
- Эстрофем\*<sup>Б</sup>, таблетки, покрытые оболочкой, 2 мг №28; Ново Нордиск А/С, Дания.

### Парентеральное введение

- Эстрадиол\*<sup>Б</sup>, раствор для внутримышечного введения (масляный) 1 мг/мл №10; РФ.

### Местное и наружное применение

- Дивигель<sup>АБ</sup>, 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<sup>АБ</sup>, трансдермальная терапевтическая система 3,9 мг/12,5 см<sup>2</sup> — №4; 7,8 мг/25 см<sup>2</sup> — №4; Шеринг ГмбХ и Ко. Продукционс КГ, Германия.
- Эстрожель<sup>АБ</sup>, 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, молочной железы, печени) и проникает в клеточное ядро, где вызывает усиление синтеза ДНК, РНК и белка.

Фармакологические эффекты

- Эстрогенный (локальный).
- Коррекция урогенитальной атрофии.

Фармакокинетика — см. приложение 🔄

Показания к применению и дозирование

- Климактерический синдром.
- 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.
- Пред-, постоперационная терапия у женщин в постменопаузе при оперативном вмешательстве влагалищным доступом.
- Диспареуния, сухость влагалища, зуд, учащенное болезненное 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 нед, далее 1–2 раза в неделю.

#### Противопоказания

- Генитальное или маточное кровотечение (может затруднить диагностику).
- Нарушение функции печени.
- 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 тромбоэмболические 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 — см. приложение ☞

#### Передозировка

- Тошнота, рвота, в некоторых случаях метроррагия.
- Лечение симптоматическое.

#### Беременность

Рекомендации FDA — категория X.

#### Кормление грудью

Не рекомендовано.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

#### Для приема внутрь

- Овестин<sup>АБ</sup>, драже 2 мг №30; Органон, Нидерланды.

#### Местное и наружное применение

- Овестин<sup>АБ</sup>, суппозитории вагинальные, крем; Органон, Нидерланды.
- Эстрокад<sup>АБ</sup>, суппозитории вагинальные 0,5 мг №10; Dr. Kade, Германия.

## **Гестагены (прогестерон, медроксипрогестерон, дидрогестерон, левоноргестрел, дезогестрел, диеногест, этногестрел, линэстренол)**

Назначение гестагенных препаратов при спонтанном невынашивании не имеет доказательной базы. Использование их при привычном невынашивании на ранних сроках беременности вызывает большое количество споров среди специалистов. В на-

стоящее время обоснованными показаниями для назначения гестагенов в I триместре беременности считаются следующие.

- Прерывание беременности вследствие недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла.
- Прерывание беременности, обусловленное наличием хронического эндометрита.
- Угроза прерывания беременности при наличии ретрохориальной гематомы.
- Наличие антител к прогестерону.
- Невынашивание вследствие несовместимости супругов по антигенам гистосовместимости.

## **Прогестерон (*Progesterone*)**

Фармакологический/химический класс АТХ

- Прогестагены/производные прегнена.

Терапевтический класс АТХ

- Гормоны мочевыделительной и половой систем/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 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.
  - ✦ Снижение активности гладкой мускулатуры матки и половых путей.
  - ✦ 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. Не обладает андрогенной активностью.
- 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. вызывает секреторную трансформацию пролиферирующего под влиянием эстрогенов эндометрия.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

#### Показания к применению и дозирование

- Профилактика привычного и угрожающего выкидыша, обусловленного гестагенной недостаточностью желтого тела, угроза привычного прерывания беременности.
  - ◇ Интравагинально (утрожестан) по 100–200 мг 2 раза в сутки ежедневно до 12-й недели беременности, по показаниям возможно применение до конца II триместра беременности (до 26 нед).  
Применение прогестерона интравагинально и в более поздние сроки снижает, по данным метаанализа, частоту преждевременных родов (*Romero R., Nicolaides K., Conde-Agudelo A. et. al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. Am. J. Obstet. Gynecol. 2012 Feb; 206(2):124. e1–19. Epub 2011 Dec 11*). (**Уровень доказательности А-1а.**)
- Недостаточность желтого тела (поддержка лютеиновой фазы у женщин).
  - ◇ Для поддержки лютеиновой фазы во время проведения цикла экстракорпорального оплодотворения: интравагинально (утрожестан) по 400–600 мг/сут, начиная со дня инъекции хорионического гонадотропина, до 12-й недели беременности.
  - ◇ Интравагинально (крайнон) в дозе 90 мг (один аппликатор 8% геля) 1 раз в сутки до 10–12-й недели беременности.
  - ◇ Частичная или полная овариальная недостаточность: интравагинально (крайнон) в дозе 90 мг (один аппликатор 8% геля) 2 раза в сутки до переноса донорского овоцита.
  - ◇ При донорстве яйцеклеток (на фоне эстрогенной терапии): интравагинально (утрожестан) в дозе 100 мг/сут на 13-й и 14-й дни цикла, затем по 100 мг 2 раза в сутки с 15-го по 25-й день цикла. С 26-го дня и в случае опреде-



ления беременности дозу увеличивают на 100 мг/сут каждую неделю, достигая максимальной (600 мг в 3 приема на протяжении 60 дней).

- Вторичная аменорея, обусловленная гормональным дисбалансом, при отсутствии органической патологии.
  - ✦ Внутрь в дозе 400 мг 1 раз в сутки, вечером, в течение 10 дней.
  - ✦ Внутримышечно по 5–10 мг/сут в течение 6–10 последовательных дней.
  - ✦ Внутримышечно однократно в дозе 100–150 мг.
  - ✦ Интравагинально (в виде вагинального геля) в дозе 45 мг (один аппликатор 4% геля) через день, 6 приемов.
- Дисфункциональные маточные кровотечения.
  - ✦ Внутримышечно по 5–10 мг/сут (15 мг/сут) в течение 6–8 последовательных дней.
  - ✦ Внутрь по 400 мг/сут в течение 10 дней.
- Профилактика гиперплазии эндометрия у пациенток в постменопаузе, получающих гормонозаместительную терапию эстрогенами.
  - ✦ Внутрь в дозе 200 мг 1 раз в сутки, перед сном, в течение 14 дней (с 8-го по 21-й день 28-дневного цикла или с 12-го по 25-й день 30-дневного цикла).
- Эндометриоз.
- Олигоменорея и дисменорея.
  - ✦ Внутрь в дозе 200–300 мг в течение 10 дней (с 17-го по 26-й день цикла).
- Предменструальный синдром.
  - ✦ Внутрь в дозе 200–300 мг в течение 10 дней (с 17-го по 26-й день цикла)<sup>1</sup>.
- Фиброзно-кистозная болезнь молочной железы, мастодия.
  - ✦ Наружно (в виде геля). Одну аппликацию геля на кожу молочных желез аппликатором-дозатором 1–2 раза в сутки каждый день, или с 16-го по 25-й день менструального цикла. Курс до трех циклов.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к прогестинам.
- Капсулы: выраженные нарушения функции печени, склонность к тромбозам, острые формы флебита или тромбоэмболических заболеваний, вагинальные кровотечения неустановленного генеза, неполный аборт, порфирия.
- Маточные или генитальные кровотечения (прогестины могут затруднить диагностику и маскировать различные состояния, включая злокачественные опухоли).

<sup>1</sup> 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**).

- Масляный раствор: рак молочной железы и половых органов (для монотерапии), выраженные нарушения функции печени, беременность (II и III триместры), склонность к тромбозам, острые формы флебита или тромбоэмболических заболеваний, вагинальные кровотечения неустановленного генеза, несостоявшийся выкидыш, порфирия.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Прогестеронсодержащие таблетки, инъекции, имплантаты 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

Показан к применению в I и во II триместрах беременности.

Кормление грудью

Не рекомендовано применение высоких доз прогестинов в период кормления грудью.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

**Для приема внутрь**

- Утрожестан<sup>а</sup>, капсулы 100 мг; 200 мг; Laboratoires Besins International, Франция. Только вне беременности.

**Парентеральное введение**

- Прогестерон<sup>а</sup>, раствор для внутримышечного введения (масляный) 25 мг/мл — 1 мл №10; 10 мг/мл — 1 мл №5; Дальхимфарм, ОАО, РФ.
- Прогестерон<sup>а</sup>, 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<sup>а</sup>, 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**

- Утрожестан<sup>а</sup>, капсулы 100 мг; 200 мг; Laboratoires Besins International, Франция.
- Крайнон<sup>а</sup>, гель вагинальный 90 мг/доза — 1,13 г №6; 90 мг/доза — 1,13 г №15; Fleet Laboratories Limited.

**Гель для наружного применения**

- Прожестожель<sup>а</sup>, гель 1% — 80 г; Laboratoires Besins International, Франция.

## 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 — см. приложение ④

### Показания к применению и дозирование

- Вторичная аменорея, обусловленная гормональным дисбалансом, при отсутствии органической патологии.
  - ✦ Внутрь по 5–10 мг/сут (2,5 мг/сут, провера) в течение 5–10 дней, начиная в любой день цикла.
  - ✦ 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 дни 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.
  - ✦ Парентеральное введение медроксипрогестерона при дисфункциональных маточных кровотечениях не рекомендовано производителем; далее — см. приложение ④.

### Противопоказания

- Беременность (диагностированная или предполагаемая), применение для диагностики беременности.
- Тромбофлебиты или тромбоэмболии в острой фазе, недиагностированные кровотечения из мочевыводящих путей.
- Недиагностированные 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 метроменоррагия, меноррагия, кровомазание, снижение либидо, эрозия шейки матки; далее — см. приложение ☉.

#### Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

#### Беременность

Для парентеральных форм категория FDA — X; для приема внутрь категория рекомендаций FDA не определена.

#### Кормление грудью

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.
- Провера\*, таблетки 500 мг №30; 500 мг №50; 500 мг №100; 150 мг/мл — 1 мл №1; Pfizer, Италия.

#### Парентеральное введение

- Депо-провера\*, суспензия для внутримышечного введения 150 мг/мл — 3,3 мл №1; 150 мг/мл — 6,7 мл №1; Pfizer, Италия.
- Медроксипрогестерон-ЛЭНС\*<sup>Б</sup>, 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.

### Дидрогестерон (*Dydrogesterone*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Прогестагены/производные прегнандиена.

## Терапевтический класс АТХ

- Половые гормоны и модуляторы половой системы.

### Механизм действия

Дидрогестерон — это прогестаген, активный при приеме внутрь, по своей молекулярной структуре, химическим и фармакологическим свойствам весьма близкий к природному прогестерону. В связи с тем что дидрогестерон не является производным тестостерона, он не обладает побочными эффектами, характерными для большинства синтетических прогестагенов, т.н. «андрогенных» прогестагенов. Не обладает эстрогенной, андрогенной, анаболической, глюкокортикостероидной и термогенной активностью. Выступая в роли прогестагенного компонента заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в менопаузе, дидрогестерон способствует сохранению благоприятного действия эстрогенов на липидный профиль крови, не оказывает влияния на показатели коагуляции. Селективно воздействует на эндометрий, предотвращая повышенный риск развития его гиперплазии и/или карциногенеза в условиях избытка эстрогенов. Он показан во всех случаях эндогенной недостаточности прогестерона. Препарат не имеет контрацептивного действия. При лечении дидрогестероном терапевтический эффект достигается без подавления овуляции или нарушения менструальной функции. Дидрогестерон делает возможным зачатие и сохранение беременности во время лечения.

### Фармакологические эффекты

См. прогестерон.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

### Показания к применению и дозирование

Применяется внутрь при состояниях, характеризующихся дефицитом прогестерона:

- Эндометриоз — 10 мг 2–3 раза в день с 5-го по 25-й день цикла или непрерывно.
- Бесплодие (обусловленное лютеиновой недостаточностью) — 10 мг в день с 14-го по 25-й день цикла. Лечение следует проводить непрерывно в течение 6, как минимум, следующих друг за другом циклов. Лечение рекомендуется продолжать в первые месяцы беременности так, как это рекомендовано при привычном аборте.
- Угрожающий аборт — 40 мг однократно, затем по 10 мг через каждые 8 ч до исчезновения симптомов.
- Привычный аборт — 10 мг 2 раза в день до 20-й недели беременности, с последующим постепенным снижением дозы.
- Предменструальный синдром — 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла.
- Дисменорея — 10 мг 2 раза в день с 5-го по 25-й день цикла.

- Нерегулярные менструации — 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла.
- Аменорея — эстрогенный препарат 1 раз в день с 1-го по 25-й день цикла вместе с 10 мг дюфастона 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла.
- Дисфункциональные маточные кровотечения (для остановки кровотечения) — 10 мг 2 раза в день в течение 5 или 7 дней.
- Дисфункциональные маточные кровотечения (для предупреждения кровотечения) — 10 мг два раза в день с 11-го по 25-й день цикла.

**ЗГТ в сочетании с эстрогенами.** При непрерывной схеме приема эстрогенов — по 1 таблетке дидрогестерона 10 мг в день в течение 14 дней в рамках 28-дневного цикла.

При циклической схеме приема эстрогенов — по 1 таблетке дидрогестерона 10 мг в день в течение последних 12–14 дней приема эстрогенов.

Если биопсия или ультразвуковое исследование свидетельствует о недостаточной реакции на прогестагенный препарат, суточная доза дидрогестерона должна быть повышена до 20 мг.

#### Противопоказания

- Гиперчувствительность к дидрогестерону или другим компонентам препарата.
- *С осторожностью!* Кожный зуд во время предшествовавшей беременности.

#### Побочные эффекты

См. прогестерон.

#### Передозировка

См. прогестерон.

#### Клинически значимые взаимодействия

См. прогестерон.

#### Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена.

На фоне применения дидрогестерона наблюдается уменьшение вероятности самопроизвольного аборта на 47%, по сравнению со стандартной терапией, абсолютное снижение частоты самопроизвольного аборта на 11% (*Howard Carp A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. Gyn. Endocrinology, 2012; Early Online: 1-8*).

#### Кормление грудью

Не применять!

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Для приема внутрь

- Дюфастон<sup>а</sup>, таблетки 10 мг №20; Abbott Biol, Нидерланды.

## 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 доли гипофиза.
- Контрацептивный эффект, обусловленный изменениями эндометрия и утолщением цервикальной слизи, затрудняющими имплантацию, достигается через 24 ч.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

### Показания к применению и дозирование

- Контрацепция.
  - ◇ Внутрь в дозе 150–250 мкг (в составе монофазных комбинированных оральных контрацептивов).
  - ◇ Внутрь в дозе 50–125 мкг (в составе трехфазных комбинированных оральных контрацептивов).
  - ◇ 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).

- ❖ Экстренная или срочная гормональная контрацепция применяется после незащищенного полового контакта (случайный половой контакт без предохранения, пропуск таблеток, экспульсия спирали, разрыв презерватива, изнасилование и т.д.). Постинор следует принять в течение 48 ч после незащищенного полового контакта, затем — через 12 ч. Эскапел применяется: 1 таблетка не позднее 72 ч после полового контакта.
- ❖ 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 производить 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 производить в любой день менструального цикла.
  - ❖ При отсутствии эффекта в течение 3–6 мес назначают другое лечение; далее — см. приложение ☉.

Применение левоноргестрелсодержащих 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. приложение ☉

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК), содержащие левоноргестрел и норэтистерон, имеют ниже риск венозного тромбоза, чем содержащие дезогестрел или гестоден (рекомендации Британского Королевского общества акушеров-гинекологов; **уровень доказательности В**).



Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA — категория X. Применение при беременности не рекомендовано.

Кормление грудью

Производитель рекомендует начинать применение подкожных имплантатов левоноргестрела кормящими женщинами через 6 нед после родов. При применении в течение 3 лет дополнительное побочное действие на ребенка не описано.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

**Для приема внутрь**

- Постинор<sup>а</sup>, таблетки 0,75 мг №2; 1,5 мг №1; Gedeon Richter, Венгрия.
- Эскапел<sup>б</sup>, таблетки 1,5 мг №1; Gedeon Richter, Венгрия.

**Интравагинальное применение**

- Мирена<sup>а</sup>, 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

Контрацептивный эффект достигается в основном за счет подавления овуляции. Другие эффекты включают увеличение вязкости цервикальной слизи. После приема внутрь дезогестрел быстро всасывается и превращается в биологически активный метаболит этоноргестрел, оптимален для применения во время кормления грудью и для женщин, которым противопоказаны или которые не хотят принимать эстрогены. Эффективность контрацепции (индекс Перля) сравнима с эффективностью комбинированных пероральных контрацептивов в общей популяции принимающих пероральные контрацептивы. Прием этоноргестрела приводит к снижению уровня эстрадиола в сыворотке до значений, характерных для ранней фолликулярной фазы. При этом не выявлено клинически значимых изменений со стороны углеводного, липидного обмена и показателей гемостаза.

### Фармакологический эффект

- Контрацептивный (системный).

Фармакокинетика — см. приложение ☞

### Показания к применению

- Контрацепция.
  - ◇ Внутрь в дозе 75 мкг/сут однократно в одно и то же время ежедневно в течение 28 дней в порядке, указанном на упаковке (чарозетта, лактинет). Прием каждой последующей упаковки начинают после окончания предыдущей без какого-либо перерыва.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к прогестинам.
- Установленная или предполагаемая беременность; наличие в данный момент или в анамнезе венозной тромбоэмболии (в том числе тромбоз глубоких вен голени, тромбоэмболия легочной артерии). наличие в данный момент или в анамнезе тяжелого заболевания печени (до тех пор, пока показатели функции печени не нормализуются); печеночная недостаточность, в том числе в анамнезе; установленные или предполагаемые злокачественные гормонозависимые опухоли; кровотечение из влагалища неясной этиологии; далее — см. приложение ☞.

Побочные эффекты — см. приложение ☞

Передозировка — см. приложение ☞

### Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Во время беременности применение противопоказано.

### Кормление грудью

Прогестины экскретируются с грудным молоком. Прием дезогестрела не влияет на количество или качество грудного молока. Разрешен к применению.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

### Для приема внутрь

- Чарозетта, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, №28; №84; Н.В.Органон, Нидерланды.
- Лактинет<sup>аБ</sup>, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, №28; Геден Рихтер, ОАО, Венгрия.

Согласно статистике Минздрава в России курят 13,3 млн женщин репродуктивного возраста, ежедневно курят более 10 млн из них [1]. В связи с этим вопросы безопасности при вы-

боре метода контрацепции для женщин, которые курят, становятся актуальными.

Доказано, что контрацепция без эстрогенов (Чарозетта 75 мкг) не увеличивает риски сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе у женщин, которые курят.

В соответствии с критериями приемлемости методов контрацепции ВОЗ (2009) [2] и Национальными критериями приемлемости методов контрацепции (2012) [3], курение  $\geq 15$  сигарет в день одновременно с приемом КОК является абсолютно неприемлемым для женщин старше 35 лет из-за увеличения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности (категория 4) [2, 3]. Для женщин старше 35, которые курят менее 15 сигарет в день, возможный риск от приема КОК превосходит их пользу (категория 3) [2, 3]. Более того, КОК не рекомендованы курящим женщинам, даже если их возраст меньше 35 лет. Курение и одновременное применение эстрогенсодержащих контрацептивов является опасным, так как увеличивает в **20 раз** риск развития **инфаркта миокарда, ишемического инсульта, венозной тромбозболии и тромбозболии легочной артерии** у женщин старше 35 лет [4]. Риск сердечно-сосудистых заболеваний, связанный с курением, снижается через 1–5 лет после отказа от курения. Если с момента отказа от курения прошло менее 1 года, то такой женщине не рекомендован прием КОК (категория 3) [2, 3].

Таким образом, контрацепция без эстрогенов (Чарозетта 75 мкг дезогестрела) — наиболее приемлемый метод контрацепции для курящих женщин старше 35 лет.

Чарозетта® (75 мкг ДЗГ) доказала свою 99% эффективность наравне с КОК, и в случае пропуска очередного приема таблеток у женщины есть 12 часов [5, 6], чтобы принять пропущенную таблетку сразу, как только женщина вспомнит об этом. То есть «правило пропущенной таблетки» 12 часов [5, 6] как у КОК.

Женщину следует информировать о рисках курения и одновременного приема КОК, а также об эффективности и безопасности КОК, например Чарозетты® (75 мкг ДЗГ). Чарозетта является оригинальным препаратом с доказательной базой более 200 женщин на протяжении более чем 12 лет.

## Литература

1. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака. РФ, 2009.
2. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 4th ed.; 2009.
3. Медицинские критерии приемлемости методов контрацепции РФ, 2012.
4. Schwimgl P.J., Ory H.W., Visness C.M. Estimates of the risk of cardiovascular death attributable to low-dose oral contraceptives in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180 (1 Pt 1): 241–249.



венозные тромбозы в настоящее время, сахарный диабет с сосудистыми осложнениями.

- Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, 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)].

### Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Противопоказан беременным женщинам.

### Кормление грудью

Прием в период грудного вскармливания противопоказан.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Для приема внутрь

- Визанна, таблетки 2 мг № 28, 84 или 168; Schering. GmbH.

## Этоногестрел (*Etonogestrel*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Эстрогены, гестагены; их гомологи и антагонисты.

Терапевтический класс АТХ

- Гормональный контрацептив.

### Механизм действия

Этоногестрел является биологически активным метаболитом дезогестрела, прогестагена, широко применяемого в качестве перорального контрацептива. Структурно он является производным 19-нортестостерона и в органах-мишенях с высоким сродством связывается с рецепторами прогестерона. Средние концентрации эстрадиола остаются выше значения, которое наблюдается на ранней фазе образования фолликула. Этоногестрел не влияет на изменение минеральной плотности костной ткани и метаболизм липидов.

Контрацептивный эффект в основном достигается за счет угнетения овуляции. Помимо угнетения овуляции вызывает изменение вязкости цервикальной слизи, препятствующее прохождению сперматозоидов.

### Фармакологические эффекты

- Подавление овуляции.
- Повышение вязкости цервикальной слизи.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

## Показания к применению

- Контрацепция.

Имплантат является длительно действующим гормональным контрацептивом (3 года). Подкожно вводится один имплантат. Женщину необходимо проинформировать о возможности его удаления в любое время по ее желанию, но имплантат нельзя оставлять в месте введения в течение более 3 лет. Только врач, знакомый с методикой удаления, должен проводить удаление имплантата по желанию женщины или в конце 3-летнего периода применения. После удаления имплантата немедленное введение другого имплантата приведет к продолжению контрацептивной защиты. Введение имплантата должно проводиться в асептических условиях и только врачом, владеющим этой методикой. Введение имплантата производится специальным аппликатором.

## Противопоказания

- Беременность.
- Венозный тромбоз/тромбоэмболия, в том числе в анамнезе; рак молочной железы, в том числе в анамнезе; тяжелое заболевание печени (до нормализации показателей функции печени), в том числе в анамнезе; кровотечение из влагалища неясной этиологии; гиперчувствительность.

Побочные эффекты — см. приложение

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение

Беременность

Не применять.

Кормление грудью

Согласно имеющимся данным, применение этоногестрела во время кормления грудью возможно, но под наблюдением врача.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

**Для подкожного введения**

- Импланон, имплантат 68 мг: 1; помещен в иглу стерильного одноразового аппликатора; Н.В. Органон, Нидерланды.

Со времени появления гормональных контрацептивов (в форме таблеток) в 1960-х годах комбинированные оральные контрацептивы (КОК) стали самым популярным методом контрацепции для многих женщин мира. Однако в последние годы важной тенденцией явилось создание ряда методов контрацепции, удовлетворяющих потребности женщины. Так, были разработаны контрацептивы, не требующие ежедневного контроля со стороны женщины, если она не может или не хочет использовать таблетки ежедневно и не планирует беременность в ближайшие несколько лет или входит в группу риска по незапланированным беременностям. Это, например,

студентки вузов, предпочитающие длительную контрацепцию; молодые женщины, занимающиеся своей карьерой и желающие отложить рождение детей; матери, желающие увеличить интервал между беременностями или ограничить количество беременностей [1]. С развитием синтетических полимеров стало возможным создание релизинг-систем для доставки в организм лекарственных средств, непрерывно высвобождающихся в определенной дозе. Импланон® — гормональный контрацептив, созданный компанией MSD; представлен в виде одностержневого подкожного имплантата, содержащего высокоселективный прогестаген — этоногестрел (ЭНГ) [2]. Поскольку Импланон® не содержит эстрогены, он может быть показан женщинам, которым эстрогены противопоказаны или нежелательны [3, 4]. Применение Импланона® не противопоказано при грудном вскармливании [2].

Контрацептивная эффективность и быстрая обратимость Импланона® была представлена в обзоре клинических исследований и практического опыта применения авторами O. Graesslin, T. Korver за период с 1998 по 2007 г. [5]. Анализ включал 923 женщины в 11 международных исследованиях. Индекс Перля составил 0,05 и не зависит от пользователя [3, 5]. Количество нежелательных явлений было минимальным. Из 942 пациенток у 56 было зарегистрировано 77 нежелательных явлений, 10 из которых рассматривались как вероятно или достоверно связанные с применением препарата. Осложнения при введении имплантата наблюдались у 1% пациенток, при извлечении имплантата — у 1,7% пациенток, что наглядно демонстрирует удобство и простоту процедуры его установки и удаления. Восстановление овуляции обычно наблюдается в течение 3 нед после извлечения имплантата [6]. Из 50 беременностей, наступивших после прекращения использования Импланона®, 6 наступили в течение 14 дней после извлечения имплантата.

Таким образом, Импланон® является высокоэффективным, обратимым, длительно действующим методом гормональной контрацепции, сочетающим в себе постоянное действие, не зависящее от правильного использования метода пациенткой, и эффективную контрацепцию [5].

### **Литература**

1. Frost J.J., Darroch J.E., Remez L. Improving contraceptive use in the United States. In Brief. New York: Guttmacher Institute; 2008; no. 1:1–8.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Импланон.
3. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 4th ed.; 2009.
4. Медицинские критерии приемлемости методов контрацепции РФ, 2012.

5. Graesslin O., Korver T. The contraceptive efficacy of Implanon®: a review of clinical trials and marketing experience. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2008;13(S1):4–12.

6. Mäkäräinen L., van Beek A., Tuomivaara L., Asplund B., Coelingh Bennink H. Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant. Fertil Steril. 1998;69(4):714–721.

7. Funk S., Miller M.M., Mishell D.R. Jr. et al. Implanon™ US Study Group. Safety and efficacy of Implanon™, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. Contraception. 2005;71(5):319–326. doi:10.1016/j.contraception.2004.11.007.

*Печатается на правах рекламы.*

## Линэстренол (Lynestrenol)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Прогестагены.

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 — см. приложение 🌐

Показания к применению и дозирование

- Дисфункциональные маточные кровотечения.
- Аменорея (первичная, вторичная), олигоменорея.
- При нарушениях менструального цикла и при ряде других заболеваний линэстренол применяется по одной таблетке в день с 14-го по 25-й день менструального цикла (первым днем считается первый день наступления менструального кровотечения).
- Для лечения выраженных или продолжительных менструальных кровотечений линэстренол обычно принимается по 2 таблетки в день в течение 10 дней.



- В качестве дополнения к заместительной терапии эстрогенами препарат линэстренол принимается по 0,5–1,0 таблетки в день в течение 12–15 дней каждый месяц, например, ежедневно каждые первые две недели каждого календарного месяца. При некоторых других заболеваниях линэстренол назначается для ежедневного приема в длительном непрерывном режиме без ежемесячных перерывов в приеме препарата.
- 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.
- С целью контрацепции: таблетки необходимо принимать внутрь в порядке, указанном на упаковке, каждый день приблизительно в одно и то же время, при необходимости запивая небольшим количеством воды. Ежедневно в течение 28 последовательных дней по одной таблетке. Каждую следующую упаковку следует начинать сразу после завершения предыдущей упаковки.

### Противопоказания

- Тяжелые нарушения функции печени, внутрипеченочный холестаз, врожденные нарушения обмена билирубина, маточные кровотечения неясной этиологии; зуд, атеросклероз, сердечная недостаточность, АГ, депрессия, тромбофлебит.
- Инсулинзависимый сахарный диабет, беременность, в том числе внематочная (в анамнезе), порфирия.

Побочные эффекты — см. приложение ☞

### Передозировка

- Тошнота, рвота.
- Лечение симптоматическое.

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☞

### Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена (для прогестерона — рекомендации FDA — категория D). Не применять.

### Кормление грудью

Линэстренол не влияет на количество и качество грудного молока, но известно, что небольшое количество прогестагена выводится с молоком; далее — см. прогестерон.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

### Для приема внутрь

- Оргаметрил<sup>АБ</sup>, таблетки 5 мг №30; Н.В. Органон, Нидерланды.
- Экслютон<sup>АБ</sup>, таблетки 0,5 мг №28; 0,5 мг №84; Н.В. Органон, Нидерланды.

## Глюкокортикоиды

Применение глюкокортикоидов (бетаметазон, дексаметозон) при беременности в настоящее время в подавляющем большинстве случаев обусловлено мероприятиями по профилактике РДС (респираторного дистресс-синдрома) плода у пациенток с угрозой преждевременных родов<sup>1</sup>.

Имеющаяся доказательная база убедительно подтверждает целесообразность проведения такого рода профилактических курсов<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Антенатальная терапия глюкокортикоидами ассоциирована со значительным снижением уровня неонатальной смертности, РДС, внутрижелудочковых кровоизлияний, безопасна для матери, **уровень доказательности А** (*Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity and Mortality. Green-top Guideline No. 7. October 2010*).

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 риска инфицирования матери и плода (рекомендации Британского Королевского общества акушеров-гинекологов; **уровень доказательности А**).

Повторное введение глюкокортикоидов не улучшает исхода (рекомендации Британского Королевского общества акушеров-гинекологов; **уровень доказательности А**).

Однократный курс лечения глюкокортикоидами не связан с серьезными побочными эффектами для матери и новорожденного (рекомендации Британского Королевского общества акушеров-гинекологов; **уровень доказательности А**).

При начавшихся преждевременных родах и раскрытии маточного зева более 3 см профилактика РДС не проводится, так как эффективная экспозиция глюкокортикоидов составляет не менее суток (**уровень доказательности IV**).

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**).

<sup>2</sup> Roberts D., Dalziel S. *Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;(3):CD004454.*

Нет доказательств эффективного применения при беременности у женщин с предшествовавшей беременности гиперандрогенией.

Наименование препарата	РЛС		Критерии безопасности (FDA)	
	Разрешен		Беременность	Лактация
	при беременности	при лактации		
<b>Глюкокортикоиды</b>				
Преднизолон	Да	Ограничено	C	Нет данных
Бетаметазон	Да	Ограничено	C	Нет данных
Дексаметазон	Да	Ограничено	C	Нет данных
Метилпреднизолон	Да	Ограничено	C	Нет данных

## 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 глюкокортикоидчувствительными 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

- Аллергические реакции (острые, тяжелые формы), гемолитический шок, анафилактический шок, анафилактические реакции; далее — см. приложение ☺.

Противопоказания

- Системное применение. Единственное противопоказание для кратковременного применения по «жизненным» показаниям — гиперчувствительность; далее — см. приложение ☺.

Побочные эффекты — см. приложение ☺

Передозировка — см. приложение ☺

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☺

Беременность

Рекомендации FDA — категория C. Хорошо контролируемые клинические исследования не проводились.

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Нарушения не зарегистрированы. Назначение физиологических или низких фармакологических доз (эквивалентно  $\leq 25$  мг кортизона или 5 мг преднизона) не вызывает нарушений здоровья ребенка. Назначение более высоких доз не рекомендуют вследствие возможных нарушений со стороны ребенка (задержка роста, нарушение выработки собственных ГК).

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

**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 глюкокортикоидчувствительными регуляторными элементами ДНК — специфическое влияние на экспрессию генов (активация и подавление). Взаимодействие с другими белковыми факторами транскрипции, в том числе NF- $\kappa$ 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 — см. приложение ☉

## Показания к применению

- Профилактика РДС-синдрома у новорожденных при преждевременных родах
- Доказана эффективность профилактики респираторного дистресс-синдрома при сроке беременности 24–34 нед (**уровень доказательности 1A**). На курс: 2 дозы бетаметазона по 12 мг с интервалом 24 ч.

Дексаметазон и бетаметазон являются одинаково эффективными с целью профилактики РДС-синдрома (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 зависит 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  $\text{Li}^+$ ; при синдроме Иценко–Кушинга — аминоглутетимид<sup>®</sup>.

#### Клинически значимые взаимодействия

См. преднизолон.

#### Беременность

Рекомендации FDA — категория C. Адекватные и хорошо контролируемые исследования на человеке 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 вызывает 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 — см. приложение ☉

#### Резюме и дополнительные сведения

- Общие для всех системных ГК.
  - ✦ См. преднизолон.
  - ✦ Мониторинг: функции надпочечников (концентрация АКТГ (адренокортикотропных гормонов) 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 бета-метазона при HELLP-синдроме у беременных.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

#### Парентеральное введение

- Бетаметазон, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 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; далее — см. приложение ☉.

## Дексаметазон (*Dexamethasone*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- ГК для системного применения, в чистом виде/ГК; далее — см. приложение ☉.

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 глюкокортикоидчувствительными регуляторными элементами ДНК — специфическое влияние на экспрессию генов (активация и подавление). Взаимодействие с другими белковыми факторами транскрипции, в том числе NF- $\kappa$ 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 (внутрисуставное введение, ацетат).

Фармакокинетика — см. приложение ☉

Показания к применению и дозирование — см. приложение ☉

Профилактика РДС-синдрома у новорожденных при преждевременных родах

Доказана эффективность профилактики респираторного дистресс-синдрома при сроке беременности 24–34 нед (**уровень доказательности IA**). На курс 4 дозы дексаметазона по 6 мг с интервалом 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 for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct 8; (4):CD006764. Уровень доказательности IA).*

#### Противопоказания

- Для кратковременного применения по жизненным показаниям — гиперчувствительность.

Побочные эффекты — см. приложение ☞

Передозировка — см. приложение ☞

Клинически значимые взаимодействия

См. преднизолон.

#### Беременность

Рекомендации FDA — категория 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.

Торговые наименования, формы выпуска

#### 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*)

См. главу 6, раздел 6.5 «Болезни органов дыхания».



## 7.2. ГОНАДОТРОПИНЫ (ЛУТРОПИН АЛЬФА, МЕНОТРОПИНЫ, ФОЛЛИТРОПИН АЛЬФА, ХОРИОГОНАДОТРОПИН АЛЬФА, ФОЛЛИТРОПИН БЕТА)

### 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 используют 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<sub>1/2</sub> — 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)<sup>А</sup>.
  - ❖ Препарат (луверис) 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 37,5–75,0 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 совершать 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

- 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, эстрогенозависимые опухоли (рак яичников, рак матки, РМЖ), первичная недостаточность яичников, беременность, кормление грудью.
- *С осторожностью!* Заболевания коры надпочечников, щитовидной железы, опухоли (внутричерепные или гормонозависимые), бронхиальная астма.

Побочные эффекты — см. приложение ☞

Передозировка — см. приложение ☞

### Беременность

Рекомендации FDA — категория X. Хорошо контролируемые клинические исследования не проводились. Не применять!

### Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Парентеральное введение

- Луверис<sup>а</sup>, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 75 МЕ №1; 75 МЕ №3; 75 МЕ №10; Индустрия Фармасьютика Сероно С.Л.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, олигоаменорея, гипоменструальный синдром).
- Синдром Шихана — послеродовой гипопитуитаризм (восстановление менструального цикла).
- Синдром Киари-Фроммеля — см. бесплодие, олигоспермия, аменорея.
- Замедление роста одного доминирующего фолликула; существует две схемы.
  - ◇ Первая: по 75 МЕ/сут (менопауза) в первые 7 дней цикла у менструирующих женщин до достижения соответствующего ответа (ежедневные анализы на содержание эстрогенов, измерение фолликулов при УЗИ). Созревание фолликулов — в течение лечебного цикла продолжительностью 7–12 дней. При отсутствии реакции яичников дозу постепенно увеличивают до 150 МЕ.
  - ◇ Вторая: введение через день в течение недели. Начальная доза 225–375 МЕ/сут. При неэффективности дозу постепенно увеличивают. После проведения лечения по любой из схем и при наличии нормальной, но не чрезмерной реакции яичников (клинические и биохимические исследования через 24–48 ч после последнего введения) однократно ввести 5–10 тыс. 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 в 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.
- Персистирующее увеличение яичников, СПКЯ, аномалии развития половых органов (несовместимые с нормально протекающей беременностью), миома матки, метроррагия (невъясненной этиологии), эстрогензависимые опухоли (рак яичников, рак матки, РМЖ), первичная недостаточность яичников, беременность, кормление грудью.

- *С осторожностью!* Заболевания коры надпочечников, заболевания щитовидной железы, опухоли (внутричерепные или гормоночувствительные), бронхиальная астма.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA — категория X. Не применять!

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Торговые наименования, формы выпуска и производители

### **Парентеральное введение**

- Гонадотропин менопаузный<sup>АБ</sup>, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 37,5 МЕ ФСГ+37,5 МЕ ЛГ №1; РФ.
- Менопур<sup>А</sup>, 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<sup>А</sup>, 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, Индия.

### **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 — см. приложение ☉

## Показания к применению и дозирование

- Ановуляторное бесплодие, гипоталамо-гипофизарные нарушения: олигоменорея, аменорея (в том числе при СПКЯ), стимуляция суперовуляции (множественный рост фолликулов) при экстракорпоральном оплодотворении.
  - ✦ Препарат (гонал-Ф) 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 нед лечение прекращают. Через 24–48 ч после последней инъекции однократно вводят до 10 тыс. 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 дня 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

- Гиперчувствительность, беременность, гипертрофия или киста яичников (не обусловленные СПКЯ), маточные кровотечения неясной этиологии, рак яичника, матки, РМЖ, гипоталамо-гипофизарные опухоли, болезни и нарушения в репродуктивной системе (отсутствие овоцитов первого порядка), аномалии развития половых органов, миома 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 — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA — категория 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 — см. приложение 🔄

Показания к применению и дозирование

- Индукция множественного созревания фолликулов (супер-овуляция) при проведении вспомогательных репродуктивных технологий.

- 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

- Гиперчувствительность, опухоли гипоталамуса и гипофиза, новообразования яичника или кисты, не связанные с поликистозом яичника, вагинальные кровотечения неясной этиологии, рак яичника, матки или РМЖ, внематочная беременность в течение трех предшествующих месяцев, тромбоэмболия, первичная овариальная недостаточность, несовместимые с беременностью врожденные пороки развития половых органов и фибромиома матки, постменопауза, беременность.
- *С осторожностью!* Тяжелые системные заболевания (возможно обострение во время беременности).

Побочные эффекты — см. приложение ☹

Передозировка — см. приложение ☹

Беременность

Рекомендации FDA — категория X. 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 — см. приложение ④

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 (пурегон) в течение 7 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 2 раза за сутки в течение 2–3 дней подряд), то следует уменьшить дозу. Гонадотропин хорионический не вводят.
  - ◇ 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

- 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, фиброма матки, выраженные нарушения функций печени и/или почек, беременность, кормление грудью.
- *С осторожностью!* Заболевания коры надпочечников, щитовидной железы, опухоли (внутричерепные или гормонозависимые), бронхиальная астма.

Побочные эффекты — см. приложение ☞

Передозировка — см. приложение ☞

Беременность

Рекомендации FDA — категория X. Не применять!

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Торговые наименования, формы выпуска и производители

### Парентеральное введение

- Пурегон<sup>®</sup>, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения 100 МЕ №1; 100 МЕ №3; 100 МЕ №5; 100 МЕ №10; 50 МЕ №1; 50 МЕ №3; 50 МЕ №5; 50 МЕ №10; Н.В. Органон, Нидерланды.
- Пурегон<sup>®</sup>, раствор для внутримышечного и подкожного введения 100 МЕ — 0,5 мл №1; 100 МЕ — 0,5 мл №5; 100 МЕ — 0,5 мл №10; 150 МЕ — 0,5 мл №1; 150 МЕ — 0,5 мл №5; 150 МЕ — 0,5 мл №10; 200 МЕ — 0,5 мл №1; 200 МЕ — 0,5 мл №5; 200 МЕ — 0,5 мл №10; Н.В. Органон, Нидерланды.
- Пурегон<sup>®</sup>, раствор для подкожного введения 300 МЕ — №1; 600 МЕ — №1; Н.В. Органон, Нидерланды.

### 7.3. АГОНИСТЫ ГОНАДОТРОПНОГО РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА (БУСЕРЕЛИН, ГОЗЕРЕЛИН, ТРИПТОРЕЛИН, ЛЕЙПРОРЕЛИН)

- Агонисты ГнРГ приводят к глубокому подавлению цикла и устраняют симптомы предменструального синдрома (рекомендации Британского Королевского общества акушеров-гинекологов; **уровень доказательности А**).
- Терапия агонистами ГнРГ должна быть рекомендована как терапия второй или третьей линии и не должна рекомендоваться как терапия первой линии, исключая женщин с наиболее тяжелыми формами предменструального синдрома вследствие их гипозстрогенного эффекта (рекомендации Британского Королевского общества акушеров-гинекологов; **уровень доказательности А**).
- Лечение предменструального синдрома агонистами ГнРГ 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 ГнРГ за 3–6 мес до проведения экстракорпорального оплодотворения у пациенток с эндометриозом повышает частоту наступления клинической беременности (рекомендации Британского Королевского общества акушеров-гинекологов; **уровень доказательности А**).
- Применение агонистов ГнРГ с добавлением эстрогенов или прогестерона обладает защитным эффектом 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**).
- Супрессия яичников для улучшения фертильности при минимальном или среднетяжелом эндометриозе не эффективна и не назначается. 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 релизинг-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 — см. приложение ☉

Показания к применению и дозирование

- Гормонозависимые заболевания репродуктивной системы, ассоциированные с абсолютной или относительной гиперэстрогенией: эндометриоз (пред- и послеоперационный периоды), миома матки, гиперплазия эндометрия.
  - ◇ Эндометриоз, миома, 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. Продолжительность терапии: перед операцией — 3 мес, в остальных случаях — 6 мес.
  - ◇ 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).
- 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 дня цикла) до

дня введения овуляторной дозы хорионического гонадотропина. На этом фоне при достижении блокады синтеза эстрадиола со 2–5-го дня менструальноподобного кровотечения осуществляют стимуляцию препаратами гонадотропинов по стандартным схемам. При слабом ответе яичников на стимуляцию овуляции препаратами гонадотропинов суточную дозу препарата следует уменьшить до 2 доз 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 мкг/сут в виде назального спрея каждые 4 нед) достоверно снижает концентрацию ФСГ, достоверно 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 (бусерелин-депо): 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 мкг/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

- Гиперчувствительность.
- Беременность, кормление грудью.

Побочные эффекты — см. приложение ☞

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☞

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена.

## Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. 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 релизинг-факторов гонадотропинов.

Терапевтический класс АТХ

- Противоопухолевые и иммуномодулирующие средства/эндокринные препараты.

### Механизм действия

Синтетический аналог гонадотропин-релизинг-фактора. Подобно природному релизинг-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 эктопического), 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 релизинг-фактора гонадотропина.
- Ингибитор гонадотропина.
- Средство для лечения эндометриоза.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

Показания к применению и дозирование

- Уменьшение толщины эндометрия перед гистероскопической резекцией или аблацией эндометрия (в виде имплантата, содержащего 3,6 мг золадекса).
  - ✧ Подкожно (в переднюю брюшную стенку) в виде имплантата (3,6 мг основания) каждые 4 нед (в количестве 1–2 введений). После введения первой дозы абляцию эндометрия выполняют в течение 4 нед, при введении 2 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.
- Миома 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 дня), после чего назначают ФСГ до нормального развития фолликула. В дальнейшем ФСГ отменяют и назначают хорионический гонадотропин, индуцирующий овуляцию.
- РМЖ.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, беременность, кормление грудью.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия

См. бусерелин.

Беременность

Рекомендации FDA — категория D (при лечении РМЖ) и X (при лечении доброкачественных процессов). Может вызывать серьезные побочные эффекты у плода. Перед началом лечения необходимо исключить беременность. 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.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Парентеральное введение

- Золадекс<sup>+</sup>, 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 неделе и сохраняется на протяжении всего периода лечения (обратим после его прекращения). Менструация обычно наступает не ранее чем через 3 мес после завершающей инъекции.

### Фармакологические эффекты

- Аналог рилизинг-фактора гонадотропина.
- Противоопухолевый.
- Средство для лечения эндометриоза.

Фармакокинетика — см. приложение ☞

### 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 (декапептил).
  - ◇ 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 (диферелин) 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 — см. приложение ☞

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☞

### Беременность

Рекомендации FDA — категория 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

- Декапептил<sup>АВ</sup>, раствор для подкожного введения 50 мкг/мл — 1 мл №7; 0,1 мг/мл — 1 мл №7; Ферринг ГмБХ, Германия.
- Декапептил-депо<sup>АВ</sup>, лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного и подкожного введения пролонгированного действия 3,75 мг №1; Ферринг ГмБХ, Германия.



- Диферелин<sup>аВ</sup>, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 0,1 мг №7; Ипсен Фарма Биотек, Франция.
- Диферелин<sup>аВ</sup>, 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 1-й недели лечения. При длительном применении (ко 2–4-й неделе 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, инактивируется 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.
- Антиэндометриодный.
  - ◊ 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 гипофизарно-гонадной системы — в течение 4–12 нед после отмены лечения.
- Андрогенный.

Фармакокинетика — см. приложение ☞

Показания к применению и дозирование

- Лейомиома матки.
  - ◇ Внутримышечно (в виде депо-формы — люкрин-депо) 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

- Гиперчувствительность к аналогам рилизинг-факторов гонадотропинов (бусерелину, гозерелину, лейпрорелину, трипторелину) или другим компонентам лекарственной формы (бензиловому спирту).
- Выполненная хирургическая кастрация.
- Беременность, кормление грудью.

Побочные эффекты — см. приложение ☞

Беременность

Рекомендации FDA — категория 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 потенциального риска нежелательного воздействия на ребенка во время лечения лейпрорелином кормление грудью рекомендовано прекратить.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

**Парентеральное введение**

- Люкрин-депо<sup>АВ</sup>, лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного и подкожного введения пролонгированного действия 3,75 мг №1; 3,75 мг №43; Такеда Фармасьютикал Компани Лимитед, Япония.

## 7.4. АНТАГОНИСТЫ ГОНАДОТРОПНОГО РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА (ЦЕТРОРЕЛИКС, ГАНИРЕЛИКС)

### 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 — см. приложение ☞

Показания к применению и дозирование

- Предотвращение преждевременной овуляции в период лечения, направленного на контролируемую 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. Цетротид. По 0,25 мг 1 раз в день через 24 ч утром или вечером (если пропущено время очередного введения, инъекцию сделать в любое другое время суток). Лечение начинают 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 продолжают в течение всего периода лечения ХГЧ, включая день наступления овуляции при введении утром и вечер, предшествующий дню введения овуляторной дозы ХГЧ (при введении вечером).
  - ✦ Дозу 3 мг вводят 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 вводят 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

- Гиперчувствительность, беременность, кормление грудью, постменопаузальный период, почечная и/или печеночная недостаточность.
- *С осторожностью!* СГСЯ.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

### Беременность

Рекомендации FDA — категория X. Не применять!

### Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Парентеральное введение

- Цетротид\*, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 0,25 мг №1; 0,25 мг №7; 3 мг №1; 3 мг №7; Бакстер Онкология ГмбХ, Германия.

### Ганиреликс (*Ganirelix*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Гормоны гипоталамуса/антагонисты рилизинг-факторов гонадотропинов.

Терапевтический класс АТХ

- Гипофизарные и гипоталамические гормоны и их аналоги.

### Механизм действия

Антагонист ГнРГ. Синтетический декапептид с высокой антагонистической активностью по отношению к природному ГнРГ. Ганиреликса ацетат конкурентно блокирует рецепторы ГнРГ гонадотрофов аденогипофиза. Вызывает быстрое обратимое подавление секреции эндогенных гонадотропинов гипофизом без начальной стимуляции их высвобождения. Угнетение секреции ЛГ более выражено, чем супрессия секреции ФСГ. После прекращения введения ганиреликса уровень ЛГ и ФСГ полностью возвращается к исходным значениям в течение 48 ч.

### Фармакологический эффект

- Антигонадотропный.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

### Показания к применению и дозирование

- Ингибирование преждевременного пикового повышения секреции ЛГ у женщин, подвергающихся контролируемой гиперстимуляции яичников в программах лечения бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий.
  - ◇ Контролируемая стимуляция овуляции препаратом ФСГ может быть начата на 2-й или 3-й день менструального цикла. Оргалутран® в дозе 250 мкг вводится подкожно 1 раз, начиная с 6-го дня применения препарата ФСГ.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность, беременность, кормление грудью, постменопаузальный период, почечная и/или печеночная недостаточность.

### Побочные эффекты — см. приложение ☹

В постмаркетинговых исследованиях были отмечены редкие случаи реакций гиперчувствительности, включая анафилактические реакции после первой дозы.

### Беременность

Рекомендации FDA — категория X. Не применять!

### Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Парентеральное введение

- Оргалутран, раствор для подкожного введения 250 мкг/0,5 мл: шприцы 1 или 5; Vetter Pharma-Fertigung, GmbH; N.V. Organon.

## 7.5. 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.

### Фармакологические эффекты

- При эндометриозе — ремиссия эндометриoidных очагов, уменьшение болевого синдрома<sup>A</sup>, снижение уровня иммуноглобулинов и продукции аутоантител.
- При фиброзно-кистозной мастопатии — частичное или полное исчезновение узловатых уплотнений и полное купирование болевого синдрома.
- Иммунодепрессивный.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

### 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

- Гиперчувствительность, беременность, кормление грудью, 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 — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

### Беременность

Рекомендации FDA — категория X. Применение во время беременности вызывает андрогенные эффекты у женских эмбрионов (гипертрофия клитора, сращение половых губ, атрезия влагалища). Не применять!

### Кормление грудью

Рекомендуется прекратить кормление грудью во время лечения даназолом.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

**Для приема внутрь**

- Данол<sup>а</sup>, капсулы 100 мг №60; 100 мг №100; 200 мг №60; 200 мг №100; Санофи-Синтелабо Лтд, Великобритания.

## 7.6. СЕЛЕКТИВНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ (КЛОМИФЕН, ТАМОКСИФЕН, РАЛОКСИФЕН)

### 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  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторов, нарушение обратной отрицательной связи; стимуляция 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 — см. приложение ☞

Показания к применению и дозирование

- Бесплодие: ановуляторное бесплодие (индукция овуляции).
  - ♦ От 50 мг/сут перед сном, начиная с 5-го дня менструального цикла (при отсутствии цикла — в любое время), в течение 5 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 применять 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 (при отсутствии цикла — в любое время), в течение 5 дней, при отсутствии эффекта (овуляция не развивается в течение 30 дней) увеличить дозу до 250 мг/сут и удлинить курс до 10–14 дней.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность, печеночная и/или почечная недостаточность, метроррагия неясной этиологии, киста яичников, новообразования половых органов, опухоль или недостаточность гипофиза, эндометриоз, недостаточность яичников на фоне гиперпролактинемии, беременность.
- *С осторожностью!* Депрессия, тромбофлебит, СПКЯ, фиброма матки (риск роста), нарушения зрения.

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

### Беременность

Рекомендации FDA — категория X. Не применять!

### Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Подавляет лактацию. Не применять!

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Торговые наименования, формы выпуска и производитель

- Кломифен<sup>а</sup>, таблетки 50 мг №10.
- Кломифен<sup>а</sup>, таблетки 50 мг №20; 50 мг №30; 50 мг №40; 50 мг №100; 50 мг №10; Обнинская химико-фармацевтическая компания, ЗАО, РФ.

## 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 — см. приложение ☉

#### Показания к применению и дозирование

- 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 стадии адъювантное назначение тамоксифена в течение 2 лет обеспечивает небольшое улучшение выживаемости.
  - ✦ При распространенном раке эндометрия добавление тамоксифена к мегэстролу не улучшает результаты лечения.
- 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 использовать определение степени экспрессии опухоли 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;  $p < 0,000\ 01$ ) при наличии диссеминированного поражения регионарных лимфатических узлов и 5,6% — при его отсутствии (78,9% против 73,3,  $p < 0,000\ 01$ ) 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 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.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность, кормление грудью.
- При применении у больных с протоковым РМЖ *in situ*: инсульт, тромбоэмболические состояния и злокачественные новообразования матки в анамнезе.

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☞

### Беременность

Рекомендации FDA — категория D.

### Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Во время лечения тамоксифеном кормление грудью рекомендовано прекратить.

Побочные эффекты — см. приложение ☞

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; Отечественные лекарства, ОАО, РФ; Северная звезда, ЗАО, 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; Searle, Германия; Shreya Corporation, Индия.

### Ралоксифен (*Raloxifen*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Антагонисты гормонов и родственные агенты/антиэстроген, нестероидный.

Механизм действия

Действует как агонист на ткани организма, не связанные с репродукцией, и как антагонист — на репродуктивные ткани. Действие обусловлено высокоаффинным связыванием с эстрогеновыми рецепторами и регуляцией экспрессии генов.

Фармакологические эффекты

- Эстрогенный, ингибирующий костную резорбцию.
- Антипролиферативный (в отношении эндометрия).

Фармакокинетика — см. приложение ☞

Показания к применению и дозирование

- Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде — внутрь 60 мг/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность, кормление грудью.
- Тромбоэмболия, включая тромбоз глубоких вен, эмболию легочной артерии и тромбоз вен сетчатки, заболевания печени (включая холестаза), тяжелые нарушения функции

почек, маточное кровотечение неясной этиологии, рак молочной железы, рак эндометрия, инсульт, тромбоэмболические состояния и злокачественные новообразования матки в анамнезе.

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность

Рекомендации FDA — категория X. Не применять!

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Во время лечения кормление грудью рекомендовано прекратить.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

**Для приема внутрь**

- Эвиста, таблетки, покрытые оболочкой, 60 мг: 14, 28 или 84 штук; Lilly, S.A., Испания.

## 7.7. АГОНИСТЫ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ (БРОМОКРИПТИН, ХИНАГОЛИД, КАБЕРГОЛИН)

**Бромокриптин (*Bromocriptine*)**

Фармакологический/химический класс АТХ

- Ингибитор пролактина; агонист рецепторов дофамина.

Терапевтический класс АТХ

- Гинекологическое средство, другое.
- Антипаркинсоническое средство.

Механизм действия

Стимуляция  $D_2$ -рецепторов дофамина базальных ядер головного мозга.

Фармакологические эффекты

- Антигиперпролактинемический<sup>А</sup>, подавление лактации<sup>А</sup>: 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<sup>А</sup>: 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.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

### 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)<sup>В</sup>.
- Симптоматическая гиперпролактинемия<sup>В</sup> (прием контрацептивов, гипотензивных и психотропных средств).
  - ◇ По 1,25–2,5 мг 2–3 раза в сутки в течение нескольких месяцев.
- Послеродовой 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)<sup>В</sup>.
- Фиброзно-кистозная мастопатия.
  - ◇ По 2,5 мг 2–3 раза в сутки в течение 3 мес.
- Циклическая и нециклическая мастопатия.
  - ◇ По 2,5 мг 2 раза в сутки в течение периода овуляции<sup>В</sup>.
- Предменструальный синдром<sup>В</sup>.
  - ◇ По 1,25<sup>В</sup>–2,5 мг 2 раза в сутки с 10–14-го дня менструального цикла до начала менструации; эффективен при соматических симптомах, менее эффективен при психических<sup>В</sup>; превосходит норэтистерон<sup>В</sup>.
- Акромегалия<sup>В</sup>, аденома гипофиза.
  - ◇ по 5–10 мг 2 раза в сутки при необходимости суточную дозу увеличивают до 60 мг.
- Пролактинома<sup>С</sup>.
  - ◇ 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 2 раза в сутки в течение 2 нед – 6 мес<sup>В</sup>.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность, гестоз, АГ в послеродовом периоде, эссенциальный и семейный тремор, хорея Геттингтона, заболевания сердечно-сосудистой системы, аритмии, эндогенные психозы, АГ, артериальная гипотензия, печеночная недостаточность, язвенные поражения ЖКТ.
- *С осторожностью!* Паркинсонизм с признаками деменции, беременность, кормление грудью (препарат проникает в молоко), одновременное назначение гипотензивных средств.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

**Беременность**

Рекомендации FDA — категория 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. Применение не рекомендовано (снижает лактацию).

Торговые наименования, формы выпуска и производители

**Для приема внутрь**

- Бромкриптин<sup>а</sup>, таблетки 2,5 мг №10, №20, №30, №40, №50, №60 или №100; Gedeon Richter, Венгрия.
- Абергин<sup>а</sup>, таблетки 4 мг №10; 4 мг №30; 2,5 мг №30; РФ.
- Бромэргон<sup>а</sup>, 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 D<sub>2</sub>-рецепторов.

**Фармакологические эффекты**

- Подавление секреции пролактина. При систематическом приеме возможно обратное развитие или задержка роста пролактинсекретирующих макроаденом гипофиза.
- Уменьшение повышенной секреции гормона роста.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

**Показания к применению и дозирование**

- Гиперпролактинемия<sup>в</sup> (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 3 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**

- Гиперчувствительность, печеночная и/или почечная недостаточность, беременность, кормление грудью.
- *С осторожностью!* Психические заболевания.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

**Беременность**

Категория рекомендаций FDA не определена. Не применять!

**Кормление грудью**

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

**Для приема внутрь**

- Норпролак<sup>а</sup>, 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.

**Фармакологический эффект**

- Ангигиперпролактинемический.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

**Показания к применению и дозирование**

- Послеродовая лактация (для предотвращения или подавления — 1 мг внутрь однократно в течение 24 ч после родов)<sup>В</sup>; гиперпролактинемия (по 0,5 мг 2 раза в неделю в течение 12 нед)<sup>В</sup>; аменорея (по 1,5 мг/нед в течение 24 нед)<sup>В</sup>; олигоменорея, ановуляция, галакторея, бесплодие; пролактинсекретирующие аденомы гипофиза, микро- и ма-

кропролактиномы (по 0,25–3,5 мг/нед в течение 1–3 лет)<sup>В</sup>; 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

- Гиперчувствительность (в том числе к другим производным спорыньи).
- Беременность, кормление грудью, послеродовой психоз (в анамнезе), послеродовая АГ, преэклампсия.
- 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 — см. приложение ☞

Передозировка — см. приложение ☞

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☞

#### Беременность

Рекомендации FDA — категория В. Во время беременности применение не рекомендовано.

#### Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять. Вызывает угнетение лактации.

#### Торговые наименования, формы выпуска и производители

##### Для приема внутрь

- Достинекс<sup>®</sup>, таблетки 0,5 мг №2; 0,5 мг №8; Pfizer, Италия.
- Агалатес<sup>®</sup>, таблетки 0,5 мг №2; 0,5 мг №8; IVAX Pharmaceuticals, S.R.O., Чешская Республика.



## 7.8. ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ (ГЕСТОДЕН + ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛ (ЭЭ), ДЕЗОГЕСТРЕЛ + ЭЭ, ДИЕНОГЕСТ + ЭЭ, ДРОСПИРЕНОН + ЭЭ, ДРОСПИРЕНОН + ЭЭ + КАЛЬЦИЯ ЛЕВОМЕФОЛИНАТ, ХЛОРМАДИНОН + ЭЭ, ЦИПРОТЕРОН + ЭЭ, ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ + ЭЭ, ЭТНОГЕСТРЕЛ + ЭЭ, НОРЕЛГЕСТРОМИН + ЭЭ; ДИЕНОГЕСТ + ЭСТРАДИОЛА ВАЛЕРАТ, НОМЕГЭСТРОЛ + ЭСТРАДИОЛ)

- 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**).
- 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**).
- Комбинированная гормональная контрацепция должна быть прервана или заменена на метод контрацепции без эстрогенов хотя бы за 4 нед до больших плановых операций с иммобилизацией и может продолжаться перед небольшими вмешательствами без иммобилизации; **уровень доказательности В** (*Venous Thromboembolism and Hormonal Contraception. Green-top guideline №40 July 2010*).

### 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), устраняет подъем концентрации ЛГ в середине цикла, уменьшает синтез эндогенных эстрогенов и прогестерона: подавление овуляции нарушает продвижение сперматозоидов по маточной трубе, способствует образованию железами шейки матки плотной вязкой слизи, затрудняющей прохождение сперматозоидов по женским половым путям, и перестройке эндометрия, затрудняющей 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 7-дневным перерывом, во время которого наступает менструальноподобное кровотечение. После перерыва, независимо от того закончилось кровотечение или только начинается, продолжают прием препарата из следующей упаковки.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность, печеночная недостаточность, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дабина–Джонсона и Ротора), опухоли печени, тромбоэмболия (в том числе в анамнезе) и повышенный риск ее развития, нарушения мозгового кровообращения, 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), склонность к маточным кровотечениям, эпилепсия (учащение приступов), порфирия, беременность, кормление грудью, 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 — см. приложение ☉

### Беременность

Рекомендации FDA — категория X.

### Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Не рекомендовано применение.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

### Для приема внутрь

- Логест<sup>АБ</sup>, драже 20 мкг + 75 мкг — №21; 20 мкг + 75 мкг — №63; Дельфарм Лилль С.А.С., Франция.
- Фемоден<sup>АБ</sup>, драже №21; Шеринг ГмбХ и Ко. Производство КГ, Германия.
- Линдинет 20<sup>АБ</sup>, таблетки, покрытые оболочкой, №21, №63, Гедеон Рихтер, Венгрия;
- Линдинет 30<sup>АБ</sup>, таблетки, покрытые оболочкой, №21, №63, Гедеон Рихтер, Венгрия.

## 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 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), устраняет подъем концентрации ЛГ в середине цикла, уменьшает синтез эндогенных эстрогенов и прогестерона: подавление овуляции; нарушает продвижение сперматозоидов по маточной трубе, способствует образованию железами шейки матки плотной вязкой слизи, затрудняющей прохождение сперматозоидов по цервикальному каналу, и перестройке эндометрия, затрудняющей имплантацию плодного яйца.

### Фармакологические эффекты

См. дезогестрел, этинилэстрадиол.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

### Показания к применению и дозирование

- Контрацепция.
- Таблетки следует принимать внутрь в порядке, указанном на упаковке, каждый день приблизительно в одно и то же время. Принимать по 1 таблетке в день в течение 21 дня. Прием таблеток из следующей упаковки следует начинать через 7 дней после окончания предыдущей. Прием таблеток должен начаться в 1-й день менструальноподобного цикла (т.е. в первый день менструальноподобного кровотечения). Можно начать прием препарата на 2–5-й день цикла, но в таком случае рекомендуется использовать дополнительный (негормональный) метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток в первом цикле.
- 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 том числе 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, заболевания

печени, 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!* Эпилепсия, депрессия, язвенный колит, миома матки, мастопатия, туберкулез, заболевания почек, подростковый возраст (без регулярных овуляторных циклов).

### Побочные эффекты

См. дезогестрел, этинилэстрадиол.

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

### Беременность

Рекомендации FDA — категория X. Нарушения не зарегистрированы.

### Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Не рекомендовано применение в период кормления грудью.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

### Для приема внутрь

- Марвелон<sup>АВ</sup>, таблетки №21, №63, №126; Н.В. Органон, Нидерланды.
- Мерсилон<sup>АВ</sup>, таблетки №21, №63, №126; Н.В. Органон, Нидерланды.
- Три-мерси<sup>АВ</sup>, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, №21, №63, №126; Н.В. Органон, Нидерланды.
- Новинет<sup>АВ</sup>, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, №21, №63; Гедеон Рихтер, Венгрия.
- Регулон<sup>АВ</sup>, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, №21, №63; Гедеон Рихтер, Венгрия.

## **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 (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 цервикальному каналу, и перестройке эндометрия, затрудняющей имплантацию плодного яйца.

### Фармакологические эффекты

См. этинилэстрадиол, диеногест.

### Фармакокинетика

См. этинилэстрадиол, диеногест.

### Показания к применению и дозирование

- Контрацепция.
- По 1 таблетке ежедневно (на ночь), начиная с 5-го дня менструального цикла, в течение 21 дня. При пропуске одного приема на следующий день следует принять 2 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), пузырьный занос.
- 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; 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 — см. приложение ☞

### Клинически значимые взаимодействия

См. левоноргестрел + этинилэстрадиол.

### Беременность

Рекомендации FDA — категория X. Нарушения не зарегистрированы.

### Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Не рекомендовано применение в период кормления грудью.

### Отличительные характеристики

Комбинированное эстроген-прогестагенное средство. Этинилэстрадиол — синтетический эстроген. Диеногест — синтетический прогестаген с антиандрогенной и антипролиферативной активностью.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

### Для приема внутрь

- Жанин<sup>АБ</sup>, драже №21, №63; Шеринг ГмБХ и Ко. Продукционс КГ, Германия.
- Силует<sup>АБ</sup>, таблетки №21; №63; Геден Рихтер, Венгрия.

## **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, наиболее важными из которых являются: подавление овуляции и изменение свойств цервикального секрета, в результате чего он становится малопроницаемым для сперматозоидов.

Дроспиренон, содержащийся в препарате джес\*, обладает антиминералокортикоидным действием. Предупреждает увеличение массы тела и появление отеков, связанных с вызываемой эстрогенами задержкой жидкости, что обеспечивает очень хорошую переносимость препарата. Дроспиренон 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 благоприятно влияет на липидный профиль.

#### Фармакологические эффекты

- Контрацептивный.
- Антиминералокортикоидный.
- Антиандрогенный.

Фармакокинетика — см. приложение ☞

#### Показания к применению и дозирование

- Контрацепция.
- Контрацепция и лечение умеренной формы *acne vulgaris* (только для джес\*).
- Контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (только для джес\*).
  - ♦ Для джес\*: по 1 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 ярины\*: по 1 таблетке ежедневно в течение 21 дня. Прием таблеток из следующей упаковки начинают после 7-дневного перерыва, во время которого обычно развивается менструальноподобное кровотечение (кровотечение отмены).

#### Противопоказания

- 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.



- Состояния, 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 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.
- Беременность или подозрение на нее.
- Период кормления грудью.
- Повышенная чувствительность к любому из компонентов.
- *С осторожностью!* Факторы риска развития тромбоза и тромбоемболий, 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, отосклероз 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 — см. приложение ☉

**Беременность**

Рекомендации FDA — категория X.

**Кормление грудью**

Проникает в грудное молоко. Применение не рекомендовано.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

**Для приема внутрь**

- Джес<sup>а</sup>, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, №28, №84; Шеринг ГмбХ и Ко. Продукционс КГ, Германия.
- Ярина<sup>а</sup>, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, №21, №63; Шеринг ГмбХ и Ко. Продукционс КГ, Германия.
- Димиа<sup>аБ</sup>, таблетки №28, №84; Гедеон Рихтер, Венгрия.
- Мидиана<sup>аБ</sup>, таблетки №21, №63; Гедеон Рихтер, Венгрия.

### **Дроспиренон + этинилэстрадиол + [Кальция левомефолат] (*Drospirenon + Ethinylestradiol +***

Новые формы КОК с добавлением биологически активной формы фолата, показанной для удовлетворения повышенной потребности и обеспечения необходимого содержания фолатов в организме женщины во время беременности и в период кормления грудью. Введение кальция левомефолата в состав перорального контрацептивного препарата снижает риск развития дефекта нервной трубки плода (16 недель приема препарата).

**Состав**

Дроспиренон — 3000 мкг (3 мг), этинилэстрадиол — 20 мкг или 30 мкг, кальция левомефолат (микронизированный) — 0,451 мг.

**Фармакологические эффекты**

- Контрацептивный, с восполнением дефицита фолатов.
- Антиминералкортикоидный.
- Антиандрогенный.

**Показания к применению и дозирование**

- Контрацепция у женщин с дефицитом фолатов.
  - ✦ Джес<sup>®</sup> плюс принимается в режиме 24/4 дня, включая прием 3 мг дроспиренона / 20 мкг этинилэстрадиола с метафолином<sup>®</sup> (левомефолат кальция 451 мкг) в течение 24 дней, после чего на протяжении 4 дней следует только метафолин<sup>®</sup>.
  - ✦ Ярина<sup>®</sup> плюс принимается в режиме 28 дней.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

**Для приема внутрь**

- Джес плюс<sup>а</sup>, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, №24/4; Шеринг ГмбХ и Ко. Продукционс КГ, Германия.

- Ярина плюс<sup>а</sup>, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, №28; 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 (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 в цервикальном канале, 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.
- 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, то первую таблетку можно принять с 1-го по 5-й день 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 5 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 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 7 дней. Если у женщины был половой контакт, то до начала применения препарата необходимо исключить беременность или подождать следующего менструального цикла.

### Применение у детей

Эффективность и безопасность не изучены.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность, венозный или артериальный тромбоз (включая факторы риска), сахарный диабет, сопровождающийся сосудистыми осложнениями, печеночная недостаточность, опухоли печени (в том числе в анамнезе), идиопатическая желтуха или зуд во время предшествующей беременности, отосклероз со снижением слуха во время предшествующей беременности, серповидноклеточная анемия, порфирия, гормонозависимые злокачественные заболевания (в том числе половых органов, молочных желез), воспалительные заболевания женских половых органов, выраженное нарушение жирового обмена, тяжелая форма АГ, атероскле-

роз, мигрень, эпилепсия, вагинальное кровотечение неясной этиологии, беременность, кормление грудью.

См. этинилэстрадиол, норэтистерон.

- **С осторожностью!** Эпилепсия, рассеянный склероз, отосклероз, судорожный синдром, мигрень, ХСН, почечная недостаточность, малая хоррея, 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 — см. приложение ☞

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.

Резюме и дополнительные сведения — см. приложение ☞

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### 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

- Гиперчувствительность, беременность, печеночная недостаточность, врожденные гипербилирубинемии, 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, 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, хорей, тетания, порфирия, рассеянный склероз, варикозное расширение вен, туберкулез, заболевания почек, подростковый возраст (без регулярных овуляторных циклов).

### Побочные эффекты

См. этинилэстрадиол, ципротерон.

Передозировка — см. приложение ☉

### 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 — см. приложение ☉

### Торговые наименования, формы выпуска и производители

#### Для приема внутрь

- Диане-35<sup>а,б</sup>, драже 35 мкг + 2 мг — №21; Шеринг ГмБХ и Ко. Производис КГ, Германия.
- Беллуне-35<sup>а</sup>, таблетки, покрытые оболочкой, 35 мкг + 2 мг — №21; 35 мкг + 2 мг — №63; Хаупт Фарма Мюнстер ГмБХ, Германия.
- Хлое<sup>а,б</sup>, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 35 мкг + 2 мг — №28, 35 мкг + 2 мг — №84; Лаборатории Макорс, 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 цервикальному каналу, 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 1 драже 1 раз в день, начиная с 1-го или 5-го дня менструального цикла (в зависимости от вида применяемого препарата — моно-, двух- или трехфазный), в течение 21-го дня с последующим 7-дневным перерывом. При наличии в календарной упаковке 28 драже принимать в непрерывном режиме. Одна календарная упаковка содержит драже разного (двух и трехфазные 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 7-дневный перерыв, после которого начинается типичное менструальное кровотечение. Независимо от возникновения и длительности последнего следующий 21-дневный курс приема препарата начинают сразу после окончания 7-дневного перерыва (т.е. на 8-й 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, опухоли печени (гемангиома, рак печени).
- Злокачественные опухоли (прежде всего рак молочных желез или эндометрия), пузырный занос.
- 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; 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 — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

## Беременность

Рекомендации FDA — категория X. Нарушения не зарегистрированы.

## Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Не рекомендовано применение в период кормления грудью.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

## Для приема внутрь

- Микрогинон<sup>аБ</sup>, драже №21; Шеринг АГ, Германия.
- Минизистон 20 фем<sup>аБ</sup>, драже №21, №63; Байер Шеринг Фарма АГ, Германия.
- Ригевидон<sup>аБ</sup>, таблетки, покрытые оболочкой, №21, №63; Гедеон Рихтер, Венгрия.

- Тризистон<sup>АБ</sup>, драже №21, №63; Шеринг ГмбХ и Ко. Продукционс КГ, Германия.
- Триквилар<sup>АБ</sup>, драже №21; Шеринг АГ, Германия.
- Три-регол<sup>АБ</sup>, таблетки, покрытые оболочкой, №21, №63; Гедеон Рихтер, Венгрия.

## **Этоногестрел + этинилэстрадиол** *(Etonogestrel + Ethinylestradiol)*

Фармакологический/химический класс АТХ

- Гестаген- и эстрогенсодержащие интравагинальные кольца.

Состав

Этинилэстрадиол — 15 мкг, этоногестрел — 120 мкг в сутки.  
Вагинальное кольцо.

Механизм действия

Гестагенный компонент (этоногестрел) тормозит синтез лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) гипофизом и, таким образом, предотвращает созревание фолликула (блокирует овуляцию), нарушает продвижение сперматозоидов по маточной трубе, способствует образованию железами шейки матки плотной вязкой слизи, осложняющей прохождение сперматозоидов по цервикальному каналу, и перестройке эндометрия, затрудняющей имплантацию плодного яйца. На фоне его применения уменьшается болезненность и интенсивность менструальноподобного кровотечения, снижается частота ациклических кровянистых выделений и вероятность развития железодефицитных состояний. Кроме того, есть данные о снижении риска возникновения рака эндометрия и яичников на фоне применения препарата. Не снижает минеральную плотность костной ткани.

Фармакологические эффекты

- Подавление овуляции.
- См. этинилэстрадиол, норэтистерон.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

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. Чтобы отложить (предотвратить) менструальноподобное кровотечение отмены, женщина может ввести новое кольцо без недельного перерыва. Следующее кольцо необходимо использовать в течение 3 нед. При этом

могут возникнуть кровотечения или мажущие выделения. Далее после обычного недельного перерыва женщина возвращается к регулярному применению.

### Противопоказания

- Венозный тромбоз, включая тромбоз глубоких вен, тромбоэмболию легочной артерии (в настоящее время или анамнезе); артериальный тромбоз, включая инсульт, преходящие нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда и /или предвестники тромбоза, включая стенокардию, транзиторную ишемическую атаку (в том числе в анамнезе); пороки сердца с тромбогенными осложнениями; изменение показателей крови, свидетельствующие о предрасположенности к развитию венозного или артериального тромбоза.
- Сахарный диабет с поражением сосудов; панкреатит (в том числе в анамнезе) в сочетании с выраженной гипертриглицеридемией; тяжелые заболевания печени, до нормализации показателей ее функции; опухоли печени (в том числе в анамнезе).
- Гормонозависимые злокачественные опухоли (например, рак молочной железы), установленные, предполагаемые или в анамнезе; кровотечение из влагалища неясной этиологии; гиперчувствительность; беременность (в том числе предполагаемая); период лактации; хирургические вмешательства с последующей длительной иммобилизацией; курение (15 и более сигарет в день) в сочетании с возрастом более 35 лет.

### Побочные эффекты

См. этинилэстрадиол, норэтистерон.

Передозировка — см. приложение ☹

Клинически значимые взаимодействия

См. левоноргестрел + этинилэстрадиол.

### Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Нарушения не зарегистрированы.

### Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Не рекомендуется применение в период кормления.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Интравагинальное применение

- НоваРинг<sup>®</sup>, кольца вагинальные №1, №3; Н.В. Органон, Нидерланды.

Из 10 женщин, использующих оральную контрацепцию, 7 как минимум 1 раз в месяц забывают принять таблетку и 5 из 10 (половина) пропускают 2 таблетки и более [1].

72% опрошенных женщин сказали, что незапланированная беременность негативно скажется на их жизненных планах [1].

Таким образом, эффективность контрацепции различается при обычном и идеальном применении. В настоящее время существуют различные методы и режимы контрацепции, например ежедневно применяемые таблетки; пластырь, заменяемый один раз в неделю; вагинальное кольцо, обеспечивающее контрацепцию на протяжении месяца; имплантат, устанавливаемый на 3 года; внутриматочные спирали, используемые в течение 5 лет. Результаты исследования SNOISE, проведенного в России в 2009 г., показали, что консультирование пациенток влияет на выбор контрацепции [2]. После консультирования доля женщин, предпочитающих ежемесячный режим контрацепции, увеличилась более чем в 6 раз. Применение такого режима контрацепции удобно для женщины и повышает приемлемость метода контрацепции [1].

НоваРинг — комбинированный гормональный контрацептив, представляющий гибкое вагинальное кольцо. Каждое вагинальное кольцо рассчитано на 3 нед применения, после чего следует 7-дневный перерыв. В его состав входит 11,7 мг этоноргестрела и 2,7 мг этинилэстрадиола [3]. НоваРинг представляет собой рилизинг-систему, которая позволяет выделяться только строго определенному количеству гормонов в сутки: 120 мкг этоноргестрела и всего 15 мкг этинилэстрадиола. Таким образом, НоваРинг выделяет самые низкие дозы гормонов среди всех современных комбинированных гормональных контрацептивов [4, 5]. Влагалищное введение гормонов позволяет избежать эффекта первичного прохождения гормонов через печень [4]. Индекс Перля составляет 0,96 [3]. На фоне применения кольца уменьшается болезненность и интенсивность менструальноподобного кровотечения, снижается частота ациклических кровянистых выделений и вероятность развития железодефицитных состояний [3, 6]. НоваРинг не снижает минеральную плотность костной ткани [3]. Особенность режима дозирования «один на месяц» позволяет женщине не думать о контрацепции каждый день, снижая риск пропуска очередной дозы, повышает приемлемость и удовлетворенность контрацепцией [1].

### Литература

1. Lete I., Doval J.L., Perez-Campos E., Lertxundi R., Correa M., de la Viuda E., Gomez M.A., Gonzalez J.V., Martinez M.T., Mendoza N., Robledo J. Self-described impact of noncompliance among users of a combined hormonal contraceptive method. *Contraception*. 2008; 77: 276–282.

2. Прилепская В.Н. Контрацепция и консультирование: результаты международного проекта CHOICE в России. Гинекология, 2011.

3. Инструкция по медицинскому применению препарата НоваРинг.

4. Timmer C.J., Mulders T.M.T. Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinylestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. Clin Pharmacokinet. 2000; 39(3): 233–242.

5. Heuvel M.W., van Bragt A.J.M., Alnabawy A.K.M., Kaptein M.C.J. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. Contraception. 2005; 72: 168–174.

6. Oddsson K., Leifels-Fischer B., Weil-Masson D. et al. Superior cycle control with a contraceptive vaginal ring compared with an oral contraceptive containing 30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonorgestrel: a randomized trial. Hum Reprod. 2005;20(2):557–562.

*Печатается на правах рекламы.*

## **Норелгестромин + этинилэстрадиол (*Norelgestromin + Ethinylestradiol*)**

Фармакологический/химический класс АТХ

Не определен. Комбинированное гормональное контрацептивное средство.

Терапевтический класс АТХ

- Гормональный контрацептив для трансдермального применения.

Состав

Норелгестромин — 6 мг, этинилэстрадиол — 600 мкг.

Механизм действия

Контрацептивное средство для трансдермального применения. Трансдермальная терапевтическая система (ТТС). Угнетает гонадотропную функцию гипофиза, подавляет развитие фолликула и препятствует процессу овуляции.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

Показания к применению и дозирование

- Контрацепция.
  - ◇ Трансдермально. Для достижения контрацептивного эффекта приклеивают к коже одну ТТС и используют ее всю неделю (7 дней). День приклеивания первой ТТС Евра (1-й день/день начала) определяет последующие дни замены. День замены будет приходиться на этот же день каждой недели (8-й и 15-й дни цикла). На 22-й день цикла ТТС снимают, и с 22-го по 28-й день цикла женщина ее не использует.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность, беременность (в том числе предполагаемая), кормление грудью, 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.
- Недопустимо применение на область молочных желез, а также на гиперемированные, раздраженные или поврежденные участки кожи.
- *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. приложение ☞

Передозировка — см. приложение ☞

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☞

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Не применять!

Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Не применять!

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

- Евра\*, трансдермальная терапевтическая система (ТТС) пак. №3 или №9; Janssen-cilag International, N.V.

### **Диеногест + эстрадиола валерат (*Dienogest+ Estradiol valerate*)**

Фармакологический/химический класс АТХ

Не определен. Комбинированное гормональное контрацептивное средство.

Состав

Эстрадиола валерат — 2 мг, диеногест — 2 мг.

## Механизм действия

Контрацептивный эффект основан на взаимодействии различных факторов, наиважнейшими из которых являются подавление овуляции и изменение свойств цервикальной слизи.

## Фармакологические эффекты

- Эстрогеном в препарате Клайра является эстрадиола валерат, предшественник естественного  $17\beta$ -эстрадиола человека (1 мг эстрадиола валерата соответствует 0.76 мг  $17\beta$ -эстрадиола), что обуславливает более высокую метаболическую стабильность.
- Диеногест представляет собой прогестаген, действующий при пероральном применении, который характеризуется дополнительными частичными антиандрогенными эффектами. Его эстрогенные, антиэстрогенные и андрогенные свойства незначительны. Благодаря особой химической структуре обеспечивается спектр фармакологического действия, сочетающий наиболее важные преимущества 19-норпрогестагенов и производных прогестерона.

Фармакокинетика — см. приложение ☞

## Показания к применению и дозирование

- Контрацепция.
  - ✦ Прием таблеток осуществляется непрерывно. Следует принимать по 1 таблетке последовательно в течение 28 дней. Каждую новую упаковку начинают после приема последней таблетки из предшествующей календарной упаковки.

## Противопоказания

- 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, беременность (в том числе предполагаемая), кормление грудью.
- *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 гипербили-

рубинемии (синдромы Жильбера, Дабина–Джонсона и Ротора), состояния, затрудняющие использование вагинального кольца (выпадение шейки матки, грыжа мочевого пузыря, грыжа прямой кишки, тяжелые хронические запоры).

**Беременность**

Категория рекомендаций FDA не определена. Не применять!

**Кормление грудью**

Проникает в грудное молоко. Не рекомендуется применение в период кормления.

**Торговое наименование, форма выпуска и производитель**

**Для приема внутрь**

- Клайра\*, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 видов: 28 или 84, в том числе: таблетки темно-желтого цвета 3 мг: 2; таблетки розового цвета 2 мг+2 мг: 5; таблетки бледно-желтого цвета 2 мг+2 мг: 17; таблетки красного цвета 1 мг: 2; таблетки (плацебо) белого цвета: 2; Bayer Schering Pharma, AG.

## **Номегэстрол + эстрадиол (*Nomegestrol + Estradiol*)**

**Фармакологический/химический класс АТХ**

- Комбинированное гормональное контрацептивное средство.

**Состав**

Эстрадиола — 1,5 мг, номегэстрол — 2,5 мг.

**Механизм действия**

Контрацептивный эффект основан на подавлении овуляции и изменении секреции цервикальной слизи.

**Фармакологические эффекты**

- Номегэстрол — высокоселективный прогестаген, производное естественного стероидного гормона прогестерона и структурно сходный с ним, имеет выраженное сродство к человеческому рецептору прогестерона, обладает высокой антигонадотропной и умеренной антиандрогенной активностью и не обладает эстрогенной, андрогенной, глюкокортикоидной и минералокортикоидной активностью.
- Эстрадиол — естественный эстроген, идентичный эндогенному 17β-эстрадиолу (E2). В отличие от этинилэстрадиола не имеет этинильной группы в 17α-положении

**Показания к применению и дозирование**

- Контрацепция.

♦ Таблетки принимают ежедневно в одно и то же время дня в порядке, указанном на упаковке, в течение 28 дней под-



ряд. Прием таблеток из каждой последующей упаковки начинают на следующий день после приема последней таблетки из предыдущей упаковки.

### Противопоказания

- Установленная или предполагаемая беременность, период кормления грудью; вагинальные кровотечения неясной этиологии; постменопауза; злокачественные опухоли (например, половых органов или молочной железы).
- Тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии, в том числе в анамнезе; артериальные тромбозы (инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения) или продромальные состояния (транзиторная ишемическая атака, стенокардия), в том числе в анамнезе; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами, в том числе в анамнезе; выраженные или множественные факторы риска венозных или артериальных тромбозов, такие как сахарный диабет с сосудистыми симптомами, тяжелая гипертония, тяжелая дислиппротеинемия; наследственная или приобретенная предрасположенность к развитию венозного или артериального тромбоза; тяжелые заболевания печени, в том числе в анамнезе, до нормализации показателей функции печени; опухоли печени (злокачественные или доброкачественные); гиперчувствительность; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозогалактозная мальабсорбция.

### Беременность

Применение не показано!

### Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Не рекомендуется применение в период кормления грудью.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Для приема внутрь

- Зоэли<sup>а</sup>, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, №28 (1 или 3 блистера); Н.В. Органон, Нидерланды

История современной гормональной контрацепции насчитывает более 50 лет. Развитие ее шло по пути снижения дозы эстрогенного компонента и повышения селективности прогестагенов для обеспечения минимального количества побочных эффектов [1, 2]. В настоящее время, по сути, достигнут минимальный уровень гормонов — 20 и даже 15 мкг этинилэстрадиола в сутки. Дальнейшее снижение дозы приводит и к снижению эффективности [1, 2]. Замена синтетического этинилэстрадиола на эстрадиол, идентичный натуральному, в сочетании с высокоселективным прогестагеном призвана ми-

нимизировать влияние контрацептива на организм женщины и обеспечить сохранение ее здоровья в долгосрочной перспективе [3, 4].

Зоэли® — комбинированный гормональный монофазный контрацептив, в составе которого оба компонента максимально приближены к эндогенным гормонам. В состав каждой активной таблетки Зоэли® входит 2,5 мг номегэстрола ацетата и 1,5 мг 17β-эстрадиола [5].

Номегэстрола ацетат — это высокоселективный прогестаген, производное прогестерона, структурно сходный с ним. Номегэстрола ацетат обладает выраженной антигонадотропной активностью, умеренной антиандрогенной активностью; не обладает эстрогенной, андрогенной, глюкокортикоидной и минералокортикоидной активностью. Период полувыведения — 46 ч [5, 6, 7]. 17β-эстрадиол идентичен эндогенному человеческому 17β-эстрадиолу [5]. Контрацептивный эффект достигается за счет подавления овуляции. Эффективность Зоэли® превышает 99%, индекс Перля — 0,38 [6]. После отмены Зоэли® овуляция быстро восстанавливается [5, 8].

Зоэли® обеспечивает хороший контроль цикла. Применение препарата приводит к сокращению дней кровотечений и кровянистых выделений, а кровотечения отмены становятся более короткими, менее обильными (3–4 дня) и менее болезненными [5, 6]. Режим дозирования Зоэли® — монофазный, 24/4. Более короткий безгормональный промежуток (4 дня) приводит к более выраженному подавлению роста фолликулов, снижению уровня ФСГ и уменьшению продолжительности кровотечений отмены [9].

В клинических исследованиях было установлено, что при приеме Зоэли® переносимость глюкозы и чувствительность к инсулину не изменялись, не выявлено клинически значимых эффектов на метаболизм липидов и гемостаз, минеральную плотность костной ткани. Зоэли® обеспечивает нейтральное воздействие на акне и вес [5].

### Литература

1. Dhont M. History of oral contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2010;15(S2):S12–S18.
2. Benagiano G., Bastianelli C., Farris M. Contraception today. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1092:1–32.
3. ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod*. 2006;12:483–497.
2. Dhont M. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2010;15:S12–S18.
4. Gallo MF et al. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;1: Art No CD003552.
5. Инструкция по медицинскому применению препарата Зоэли®.
6. Mansour D., Verhoeven C., Sommer W., Weisberg E., Taneepanichskul S., Melis G.B., Sundstrom-Poromaa I., Korver T. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17β-oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison

to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011 Dec;16(6):430–43.

7. Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R. et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2008;61(1-2):171–180.

8. Duijkers I.J.M., Klipping C., Grob P., Korver T. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 $\beta$ -oestradiol on ovarian function in comparison to a monophasic combined oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2010;15:314–325.

9. Christin-Maitre S., Serfaty D., Chabbert-Buffet N., Ochsenein E., Chassard D., Thomas J-L. Comparison of a 24-day and a 21-day pill regimen for the novel combined oral contraceptive, nomegestrol acetate and 17 $\beta$ -estradiol (NOMAC/E2): a double-blind, randomized study. *Hum Reprod*. 2011;26(6):1338–1347.

Перезапечатано на правах рекламы.

## 7.9. СРЕДСТВА ДЛЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Заместительная гормональная терапия женщин с интактной маткой в постменопаузе должна включать как эстроген, так и прогестерон, чтобы уменьшить риск гиперплазии эндометрия. При этом у женщин, получающих непрерывную гормональную терапию с низкими дозами эстрогенов, в сочетании с не менее 1 мг норэтистерона ацетата (НЭТА) или 1,5 мг медроксипрогестерона ацетата (МПА), риск гиперплазии эндометрия существенно не отличается от плацебо. (*Furness S., Roberts H., Marjoribanks J., Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012. Issue 8. Art. No.: CD000402*).

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.*).

Недостаточно информации об увеличении риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ) при комбинированной или монотерапии эстрогенами. Однако предполагается, что терапия только эстрогенами ассоциирована с большим риском ВТЭ (**уровень доказательности C**).

Существуют дополнительные факторы риска ВТЭ: увеличение возраста, ожирение (ИМТ более 30), ВТЭ в анамнезе, посттромботический синдром, варикозная болезнь с флебитом, ВТЭ у близких родственников, иммобилизация более 3 дней, операции (анесте-

зия и время операции более 60 мин), другие заболевания (миело-пролиферативные заболевания, онкология, заболевания сердца, паралич нижних конечностей, воспалительные заболевания кишечника, нефротический синдром, серповидно-клеточная анемия, сепсис (*Venous Thromboembolism and Hormone Replacement Therapy. Green-top Guideline. No. 19. 3rd edition. May 2011*).

## **Дидрогестерон + 17 $\beta$ -эстрадиол** **(*Didrogestrone + 17 $\beta$ -Estradiol*)**

Фармакологический/химический класс АТХ

- Комбинация прогестагенов и эстрогенов/прогестагены и эстрогены, фиксированные комбинации.

Состав

Дидрогестерон — 10 мг (5 мг), 17 $\beta$ -эстрадиол — 1 мг (2 мг).

Механизм действия

См. эстрадиол, дидрогестерон.

Фармакологические эффекты

- 17 $\beta$ -Эстрадиол восполняет дефицит эстрогенов в женском организме в климактерическом периоде 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 периоде, 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, анитандрогенной, анаболической или глюкокортикоидной активностью.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

Показания к применению и дозирование

- Заместительная гормональная терапия при расстройствах, обусловленных естественной или хирургической менопаузой.

- Профилактика постменопаузального остеопороза.
  - ◇ Препарат принимают внутрь ежедневно без перерыва.
  - ◇ Таблетки 17β-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 17β-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 17β-эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 5 мг (фемостон® 1/5 конти) принимают внутрь (желательно в одно и то же время суток) по 1 таблетке в сутки без перерыва. Фемостон® 1/5 конти назначают женщинам, находящимся в постменопаузе не менее 1 года.

### Противопоказания

- Установленная или предполагаемая беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Диагностированный или подозреваемый рак молочной железы, рак молочной железы в анамнезе.
- Диагностированные или подозреваемые эстрогензависимые злокачественные новообразования.
- Предшествующая идиопатическая или подтвержденная тромбоземболия вен (тромбоз глубоких вен, тромбоземболия легочных сосудов).
- Активная или недавно перенесенная артериальная тромбоземболия.
- Острые заболевания печени, а также заболевания печени в анамнезе (до нормализации лабораторных показателей функции печени).
- Нелеченая 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 — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

## Беременность и кормление грудью

Противопоказано применение при беременности и в период грудного вскармливания.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

### Для приема внутрь

- Фемостон® 1/10, 2/10 таблетки №28; Эбботт Биолоджикалз Б.В. Юридический адрес: С.Д. ван Хоутенлаан 36, НЛ-1381 СП Веесп, Нидерланды. Фактический адрес: Веервег 12, 8121 АА Ольст, Нидерланды.
- Фемостон® 1/5 конти, таблетки №28; Эбботт Биолоджикалз Б.В. Веервег 12, 8121 АА Ольст, 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. приложение ☉

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. В отсутствие 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 дро-

спиренона с эстрадиолом 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 вагинальное кровотечение.

### Противопоказания

- 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, беременность, кормление грудью.
- См. эстрадиол, норэтистерон.
- *С осторожностью!* Гиперкалиемия, холестатическая желтуха или холестатический зуд во время беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет.

### Побочные эффекты

См. эстрадиол, норэтистерон.

Передозировка — см. приложение ☼

### Клинически значимые взаимодействия

См. медроксипрогестерон + эстрадиол.

### Беременность

Рекомендации FDA — категория X.

Перед планируемой беременностью следует отменить препарат на 1–2 мес и дождаться регулярных менструаций.

### Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Не рекомендовано применение в период кормления грудью.

### Отличительные характеристики

Комбинированный эстроген–прогестагеновый препарат. Эстрадиол — эндогенный эстроген. Дроспиренон — синтетический прогестаген, обладающий антиандрогенной и антиминералокортикоидной активностью.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### 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, постменопаузальный 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 принимают коричневые драже (с 10-го дня в течение 12 дней). При пропуске приема препарат необходимо принять в течение ближайших 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 7-дневный перерыв, во время которого обычно возникает кровотечение по типу менструального. По окончании 7-дневного перерыва начинают новый цикл лечения. При отсутствии кровотечения во время 7-дневного перерыва прием препарата следует начинать только после исключения беременности. Для обеспечения эффективной профилактики остеопороза лечение должно продолжаться не менее 10 лет.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность, беременность, кормление грудью, вагинальные кровотечения, метроррагия неясной этиологии, герпетическая инфекция (в том числе в анамнезе), острые или хронические заболевания печени, печеночная недостаточность, рак печени, врожденные гипербилирубинемии, гемангиома, нарушения мозгового кровообращения (ишемический или геморрагический инсульт), РМЖ и подозрение на него, рак эндометрия, гиперлиппротеинемия, идиопатическая желтуха (в том числе во время предшествующей беременности), ИБС, атеросклероз, порок сердца, миокардит.
- См. эстрадиол, левоноргестрел.
- *С осторожностью!* Лейомиома, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, фиброаденома молочной железы, эстрогензависимые опухоли, миома матки, мастопатия, мигрень, эпилепсия, депрессия, сильная головная боль, сахарный диабет, диабетическая ангиопатия, бронхиальная астма, ХСН, атеросклероз, рассеянный склероз, АГ, гиперлиппротеинемия, идиопатическая желтуха (в том числе во время предшествующей беременности), тромбоэмболическая болезнь, заболевания печени (в том числе порфирия) и желчного пузыря при нормальных функциональных тестах, язвенный колит, почечная недостаточность.

### Побочные эффекты

См. эстрадиол, левоноргестрел.

Передозировка — см. приложение ☹

### Клинически значимые взаимодействия

См. медроксипрогестерон + эстрадиол.

### Беременность

Рекомендации FDA — категория X.

Перед планируемой беременностью следует отменить препарат на 1–2 мес и дождаться регулярных менструаций.

### Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Не рекомендовано применение в период кормления грудью.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

#### Для приема внутрь

- Климонорм<sup>а</sup><sup>б</sup>, драже №21, №63; Шеринг ГмБХ и Ко. Производнионс 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), постменопаузальный остеопороз (профилактика).
  - ◇ Дивина<sup>а</sup>: по 1 таблетке в течение 21 дня, затем следует 7-дневный 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. Менструальноподобное кровотечение начинается в течение 1-й недели, свободной от приема дивины<sup>а</sup>.

В периоде климакса возможны различия в продолжительности менструального цикла.

- ◇ Индивина<sup>а</sup>: 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 ЗГТ лечение можно начинать в любой день цикла. В противном случае прием следует начинать после окончания очередного цикла.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность, беременность, лактация, эндометриоз, метроррагия неясной этиологии, тромбофлебит глубоких вен нижних конечностей, тромбоз эмболия (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), врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дабина-Джонсона и Ротора), серповидноклеточная анемия.
- См. медроксипрогестерон, эстрадиол.
- *С осторожностью!* Доброкачественные новообразования молочной железы, эстрогензависимые опухоли в анамнезе, рассеянный склероз, СКВ, эпилепсия, эпилептический синдром, сахарный диабет. АГ. ХСН, хроническая печеночная недостаточность, бронхиальная астма, порфирия, отосклероз, холелитиаз, выраженное ожирение (в том числе в анамнезе), мигрень.

### Побочные эффекты

См. медроксипрогестерон, эстрадиол.

Передозировка — см. приложение ☺

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☺

### Беременность

Рекомендации FDA — категория X. Перед планируемой беременностью следует отменить препарат на 1–2 мес и дождаться регулярных менструаций.

### Кормление грудью

Проникает в грудное молоко. Не рекомендовано применение в период кормления грудью.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

### Для приема внутрь

- Дивина<sup>а,б</sup>, таблетки №21, №63; Орион Корпорейшн Орион Фарма, Финляндия.

- Индивина<sup>аБ</sup>, 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 таблетки 11 содержат эстрадиол-17-валерат (2 мг), а 10 других — эстрадиол-17-валерат (2 мг) и ципротерона ацетат (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<sup>D</sup>.
- Климактерический синдром, проявляющийся приливами, усиленным потоотделением, нарушениями сна, раздражительностью, депрессией, забывчивостью, постменопаузальным остеопорозом, дегенеративными изменениями кожи и слизистых оболочек.
- Эстрогенная недостаточность (после овариоэктомии по поводу незлокачественных заболеваний или лучевой кастрации), дисменорея, аменорея (первичная и вторичная).
- Профилактика заболеваний сердечно-сосудистой системы в постменопаузе.
- Гирсутизм (9 исследований)<sup>A</sup>.
  - ◇ Внутрь по 1 драже в день (с 5-го по 25-й день 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 дня после приема последнего драже начинается менструальноподобное кровотечение. После 7-дневного перерыва начинают принимать препарат из следующей упаковки. При

отсутствии кровотечения во время 7-дневного перерыва лечение продолжают только после исключения беременности.

- ❖ Женщинам, у которых уже прекратились менструации, — по 1 драже в сутки в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность, беременность, кормление грудью, РМЖ и рак эндометрия; далее — см. приложение ☉.
- См. эстрадиол, ципротерон.
- *С осторожностью!* Мигрень, бронхиальная астма, ХСН, заболевания печени и желчного пузыря, АГ, эпилепсия, депрессия, язвенный колит, миома матки, мастопатия, хорей, тетания, порфирия, рассеянный склероз, варикозное расширение вен, туберкулез, заболевания почек.

### Побочные эффекты

См. эстрадиол, ципротерон.

Передозировка — см. приложение ☉

### 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!

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Для приема внутрь

- Климен<sup>АБ</sup>, таблетки, покрытые оболочкой, №21, №63; Дельфарм Лилль С.А.С., Франция.

## Тиболон (*Tibolone*)

### Механизм действия

Тиболон восполняет дефицит эстрогенов у женщин в постменопаузе, облегчая связанные с их недостатком симптомы (приливы, ночная потливость, изменение настроения, депрессия, раздражительность, сухость и дискомфорт во влагалище, снижение либидо и др.). Тиболон предотвращает потерю костной массы после наступления менопаузы или удаления яичников.

### Фармакологические эффекты

- При пероральном приеме тиболон быстро метаболизируется с образованием трех соединений, которые определяют фармакодинамические характеристики. Два метаболита тиболонa (3 $\alpha$ -гидрокситиболон и 3 $\beta$ -гидрокситиболон) обладают эстрогеноподобной активностью, в то время как третий метаболит — 4-изомер тиболонa — обладает гестагеноподобной и андрогеноподобной активностью.

### Показания к применению

- Лечение симптомов эстрогенной недостаточности у женщин в постменопаузе.
- Профилактика остеопороза в постменопаузе у женщин, имеющих высокий риск возникновения переломов, и при непереносимости других групп препаратов, применяемых для профилактики остеопороза.

### Способ применения и дозы

- Тиболон не следует принимать в период до истечения 12 мес после последней естественной менструации. Доза — 1 таблетка в сутки в одно и то же время каждый день. Коррекции дозы с учетом возраста не требуется.

### Противопоказания

- Беременность, гиперчувствительность, отосклероз, возникший во время беременности или при лечении стероидами, период менее 1 года после последней менструации, гормонозависимые опухоли (в том числе подозрение на них), тромбоз, тромбоз, тромбоз (в том числе в анамнезе), влажная кровотечение неясной этиологии.

Побочные эффекты — см. приложение ☞

Торговые наименования, формы выпуска и производители

#### Для приема внутрь

- Ливиал<sup>аb</sup>, таблетки 2,5 мг №28; 2,5 мг №84; Н.В. Органон, Нидерланды.
- Ледибон, таблетки 2,5 мг №28; 2,5 мг №84; Zentiva A.S.

### Эстрадиол (*Estradiol*)

См. раздел 7.1 «Эстрогены, гестагены, глюкокортикоиды».

### Эстриол (*Estrinol*)

См. раздел 7.1 «Эстрогены, гестагены, глюкокортикоиды».

## Лекарственные средства, используемые в комплексной терапии климактерического синдрома

### Климадинон (*Klimadynon*)

Фармакологическая группа

- Фитопрепарат, применяемый при климактерическом синдроме

Фармакологическое действие

- Противоклимактерическое

Механизм действия

Обладает эстрогеноподобным эффектом, способствует ослаблению или полному исчезновению симптомов недомогания в климактерический период.

Показания к применению

Вегето-сосудистые расстройства в период менопаузы, пре- и постменопаузы (приливы крови к лицу, повышенная потливость, нарушение сна, повышенная нервная возбудимость, изменения настроения, апатия и др.).

Противопоказания

- Гиперчувствительность; эстрогензависимые опухоли.
- *С осторожностью*: заболевания печени, эпилепсия, заболевания и травмы головного мозга (применение возможно только после консультации с врачом).

Применение при беременности и кормлении грудью

Не следует применять при беременности. Прекратить грудное вскармливание.

Побочные действия

- Возможны аллергические реакции. В редких случаях возможно появление боли в эпигастральной области.

Лекарственная форма, состав и дозы

- Таблетки — активное вещество: цимицифуги (*Cimicifuga racemosa* L.) корневища экстракт сухой 20 мг (содержит 2,8 мг цимицифуги корневищ экстракта нативного и 17,2 мг лактозы моногидрата).
- Капли для приема внутрь — активное вещество: цимицифуги (*Cimicifuga racemosa* L.) корневища экстракт жидкий 12 г (соответствует 2,4 г высушенного лекарственного растительного сырья).
- Принимать по 30 капель или по 1 табл. (не раскусывая, запивая небольшим количеством жидкости) 2 раза в сутки (утром и вечером, в одно и то же время).

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

Внутрь

- Климадинон, таблетки, покрытые оболочкой: в блистерах по 15 шт.; BIONORICA AG (Германия).
- Климадинон, капли для приема внутрь: во флаконах по 50 или 100 мл; BIONORICA AG (Германия).

## **Бета-аланин**

Фармакологическая группа

- Белки и аминокислоты.

Фармакологическое действие

- Противоклимактерическое.

Фармакологические свойства

Противодействует резкому высвобождению гистамина, но не обладает антигистаминной активностью благодаря отсутствию блокады  $H_1$ -рецепторов. Бета-аланин имеет прямое воздействие на кожную периферическую вазодилатацию, которая обуславливает вегетативные приливы, ощущение тепла, жара, головную боль. Эти вазомоторные реакции обусловлены активностью терморегуляторных центров в гипоталамусе вследствие нарушений баланса церебральных нейротрансмиттеров, возникающих при прекращении секреции гормонов яичниками. Препарат способствует насыщению периферических рецепторов нейротрансмиттеров, которые участвуют в этом процессе.

Показания к применению

- Приливы в период менопаузы (в том числе при искусственной менопаузе, в пре- и перименопаузе).

Противопоказание

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Побочные эффекты

- В редких случаях возможны аллергические реакции.

Клинически значимые взаимодействия

Не описаны.

Беременность

Во время беременности не применяется.

Кормление грудью

Во время лактации не применяется.



Торговое наименование, форма выпуска и производитель

#### Для приема внутрь

- Клималанин, таблетки №30, 400 мг, 30 таблеток в упаковке; Лаборатории Бушара-Рекордати, Франция.

## 7.10. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ, ОБЛАДАЮЩИЕ ФИТОЭСТРОГЕННЫМ ЭФФЕКТОМ

К ним относят клопогон кистевидный (*Actaea racemosa*, ранее называвшийся *Cimicifuga racemosa*), красный клевер (*Trifolium pratense*), донг ква (*Angelica sinensis*), энотера двулетняя (*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 эстрогенчувствительным 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

- Климактерический синдром, остеопороз.

#### Противопоказания

- Беременность, кормление грудью.

#### 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

Эффективность клопогона кистевидного при коррекции ме-нопаузальных симптомов подтверждена несколькими двойными слепыми контролируруемыми рандомизированными исследованиями.

### Безопасность

Существующие данные предполагают хорошую переносимость клопогона, сопоставимую с переносимостью плацебо. Документированы следующие мягкие преходящие побочные эффекты: головная боль, головокружения.

### Торговые наименования, формы выпуска и производители

- Эстровэл, таблетки; Экомир, РФ.
- Климадинон, капли для приема внутрь; 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.

### Безопасность

Красный клевер хорошо переносится и редко вызывает побочные эффекты. В некоторых исследованиях изофлавоны вызывали гиперплазию эндометрия.

### Торговые наименования, формы выпуска и производители

- Феминал, капсулы; Ядран, Хорватия;
- Красный клевер Мерцана, капли для приема внутрь; флакон-капельница 25 мл; 100 мл; Мерцана Сервис, Россия.

### Женьшень

Корень женьшеня на протяжении тысячелетий занимает важное место в азиатской медицине. Общее название «женьшень» включает ряд растений рода *Panax* (например, *P. ginseng*, *P. quinquefolium*).

### Безопасность

Женьшень хорошо переносится, но вызывает такие побочные эффекты, как головная боль, нарушения сна и работы желудочно-кишечного тракта.

### Торговые наименования, формы выпуска и производители

#### Для приема внутрь

- Биоженьшень, настойка 50 мл №1; РФ.

- Гербион женьшень, капсулы 350 мг №24; КРКА Д.Д., Словения.
- Геримакс женьшень, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг №10; 200 мг №30; Данск Дроге А/С, Дания.

## Мастодинон (*Mastodynon*)

Фармакологическая группа

- Гомеопатические средства.

Фармакологическое действие

- Гомеопатическое.

Показания к применению

- Предменструальный синдром.
- Фиброзно-кистозная мастопатия.
- Нарушения менструального цикла.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- Беременность; период грудного вскармливания.
- Злокачественные заболевания молочных желез.
- **С осторожностью:** заболевания печени, эпилепсия, заболевания и травмы головного мозга.

Применение при беременности и кормлении грудью

Противопоказано при беременности и грудном вскармливании.

Побочные действия

- Возможны аллергические реакции.

Лекарственная форма, состав и дозы

- Таблетки — активные вещества: *Vitex agnus castus* (*Agnus castus*) 162 мг, *Caulophyllum thalictroides* D4 81 мг, *Cyclamen europaeum* (*Cyclamen*) D4 81 мг, *Strychnos ignatii* (*Ignatia*) D6 81 мг, *Iris versicolor* (*Iris*) D2162 мг, *Lilium lancifolium* (*Lilium tigrinum*) D3 81 мг.
- Капли для приема внутрь – активные вещества: *Vitex agnus castus* (*Agnus castus*) D1 20 г, *Caulophyllum thalictroides* D4 10 г, *Cyclamen europaeum* (*Cyclamen*) D4 10 г, *Strychnos ignatii* (*Ignatia*) D6 10 г, *Iris versicolor* (*Iris*) D2 20 г, *Lilium lancifolium* (*Lilium tigrinum*) D3 10 г.
- Внутрь, с небольшим количеством жидкости по 30 капель или по 1 табл. 2 раза в день (утром и вечером) на протяжении не менее 3 мес, без перерыва в период менструации.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Внутри

- Мастодинон®, капли для приема внутрь; флакон 50 мл, BioPhica (Германия).
- Мастодинон®, таблетки гомеопатические; блистер 20, BioPhica (Германия).

## 7.11. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Наименование препарата	РЛС		Критерии безопасности (FDA)	
	Разрешен		Беременность	Лактация
	при беременности	при лактации		
<b>Препараты кальция и витамина Д</b>				
Кальция глюконат	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Эргокальциферол	Да	Да	В	Нет данных
Кальция карбонат + колекальциферол	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
<b>Бисфосфонаты</b>				
Алендроновая кислота	Нет	Нет	С	Нет данных
Золедроновая кислота	Нет	Нет	Д	Нет данных
Ибандроновая кислота	Нет	Нет	С	Нет данных

### Кальция глюконат (*Calcium gluconate*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Препараты кальция/препараты кальция.
- 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 — см. приложение ☉

Показания к применению и дозирование

- Нарушение обмена  $\text{Ca}^{2+}$  в постменопаузальном периоде.
- Гипопаратиреоз (латентная тетания, остеопороз), нарушения обмена витамина D: рахит (спазмофилия, остеомалация), гиперфосфатемия у больных с ХПН.
  - ◇ Внутрь, перед приемом пищи или через 1,0–1,5 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).
  - ◇ Раствор перед введением согревают до температуры тела.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, гиперкальциемия (концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  не должна превышать 12 мг%, или 6 мэкв/л), выраженная гиперкальциурия, нефролитиаз (кальциевый), саркоидоз, одновременный прием 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, распространенный атеросклероз, гиперкоагуляция; для внутримышечного введения — детский возраст (риск возникновения некрозов).

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена.

Кормление грудью

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

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Формы выпуска и производители

Для приема внутрь

- Кальция глюконат, таблетки 250 мг №50; 500 мг №10; 500 мг №20; РФ.

**Парентеральное введение**

- Кальция глюконат, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 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  $\text{Ca}^{2+}$  и фосфора из тонкого кишечника (необходимый элемент для всасывания, утилизации  $\text{Ca}^{2+}$ , процесса кальцификации). Регулирует фосфорно-кальциевый обмен (наряду с паратгормоном и кальцитонином), стимулирует мобилизацию кальция из кости. Связывает активные метаболиты с рецепторами, инициирует синтез кальцийсвязывающего белка, усиливает реабсорбцию в дистальных канальцах почек, увеличивает захват костной тканью, поддерживает нормальный уровень  $\text{Ca}^{2+}$  во внеклеточной жидкости.

Фармакологические эффекты

- Антигипопаратиреоидный.
- Антигипокальциемический. Начало действия через 12–24 ч, терапевтический эффект через 10–14 дней, длительность приема (внутри) до 6 мес.
- Восполнение дефицита (дополнение) витамина D.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

Показания к применению и дозирование

- Кормление грудью (4000 МЕ/сут, курс — 3 мес).
  - ✦ Женщинам, кормящим ребенка грудью, эргокальциферол назначают с первых дней рождения ребенка в дозе 500–1000 МЕ ежедневно в течение 2–3 нед.
- Беременность. Прием до 1000 МЕ/сут считают обоснованным у беременных из группы риска, азиатских женщин и женщин, живущих в северных широтах.
  - ✦ 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.
- Остеопороз. Комбинация с кальцием эффективна в профилактике снижения плотности костной ткани (для колекальциферола + кальция карбонат).

- ◇ При остеомалации и остеопорозе назначают по 3000 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  $\text{Ca}^{2+}$  (1,0–1,5 г/сут).
- Гипо- и авитаминоз витамина D (профилактика и лечение), а также состояния повышенной потребности организма в витамине D.
- Гипопаратиреоз: послеоперационный, идиопатический, тетания (послеоперационная и идиопатическая), псевдогипопаратиреоз.
  - ◇ При расстройствах функции паращитовидных желез, для предупреждения приступов тетании — до 1 млн МЕ/сут.

### Противопоказания

- Гиперкальциемия, гипервитаминоз D, почечная остеодистрофия с гиперфосфатемией.
- *С осторожностью!* Беременность (у женщин старше 35 лет), кормление грудью, атеросклероз, пожилой возраст (может способствовать развитию атеросклероза); туберкулез легких (активная форма), саркоидоз или другие гранулематозы; ХСН, гиперфосфатемия, фосфатный нефролитиаз, ХПН.

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

### Беременность

Рекомендации FDA — категории В.

### Кормление грудью

Проникает в грудное молоко (незначительное количество метаболитов).

Побочные эффекты — см. приложение ☉

### Формы выпуски и производители

#### Для приема внутрь

- Эргокальциферол, драже 500 МЕ №50; 500 МЕ №100; 500 МЕ №10; РФ.
- Эргокальциферол, капли для приема внутрь (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, капсулы 1 тыс. МЕ №10; 500 МЕ №10; РФ.

### Кальция карбонат + колекальциферол\* (*Calcium carbonate + Colecalciferol\**)

#### Фармакологическая группа

- Регулятор кальциево-фосфорного обмена.

### Механизм действия

Комбинированный препарат, регулирующий обмен кальция и фосфора в организме (костях, зубах, ногтях, волосах, мышцах). Снижает резорбцию (рассасывание) и увеличивает плотность костной ткани, восполняя недостаток кальция и витамина D<sub>3</sub> в организме, необходим для минерализации зубов. Кальций участвует в регуляции нервной проводимости, мышечных сокращений и является компонентом системы свертывания крови.

### Фармакологические эффекты

- Антигипокальциемический.
- Восполнение дефицита (дополнение) витамина D.

### Фармакокинетика — см. приложение ☉

### Показания к применению и дозирование

- Профилактика и лечение дефицита кальция и/или витамина D<sub>3</sub>.
- Профилактика и комплексная терапия остеопороза (менопаузального, сенильного, стероидного, идиопатического и др.).
  - ♦ При лечении остеопороза — 1 таблетка 2–3 раза в день, для профилактики остеопороза — 1 таблетка 2 раза в день.

### Противопоказания

- Гиперкальциемия, гипервитаминоз D, нефролитиаз, повышенная чувствительность к компонентам препарата, тяжелая почечная недостаточность, активная форма туберкулеза.
- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью.

### Беременность

Не применять!

### Кормление грудью

Не применять!

### Побочные эффекты — см. приложение ☉

### Формы выпуски и производители

#### Для приема внутрь

- Кальций-D<sub>3</sub>, Никомед, таблетки №20, №50 или №100; Nycomed Pharma AS.
- Идеос, таблетки №15, №30; Innothera Chouzy.

### Алендроновая кислота (*Alendronic acid*, алендронат натрия)

#### 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.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

### Показание к применению и дозирование

- Остеопороз у женщин в постменопаузе (профилактика переломов костей, в том числе бедра и позвоночника) — 10 мг/сут.

### Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, гиперчувствительность к алендроновой кислоте или бисфосфонатам.
- *С осторожностью!* Заболевания пищеварительного тракта в фазе обострения, ХПН, гипокальциемия, дефицит витамина D.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

### Беременность

Рекомендации FDA — категория С. Не применять.

### Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять при кормлении грудью.

### Торговые наименования, формы выпуска

#### Для приема внутрь

- Теванат, таблетки 70 мг №4; 10 мг №7; Teva, Израиль.
- Фосамакс, таблетки 10 мг №14; 10 мг №28; 10 мг №56; 70 мг №4; 70 мг №7; 70 мг №14; 70 мг №28; 70 мг №56; Merck Sharp&Dohme B.V., Нидерланды.

## **Золедроновая кислота (*Zoledronic acid*)**

Фармакологический/химический класс АТХ

- Средства, влияющие на структуру и минерализацию костей/бисфосфонаты.

Терапевтический класс АТХ

- Средства для лечения заболеваний костей.

Механизм действия

Подавление резорбции костной ткани остеокластами посредством индукции апоптоза остеокластов, предотвращения связывания остеокластов с минерализованной костью и хрящом.

Фармакологические эффекты

- Ингибитор костной резорбции.
- Антигиперкальциемический — при гиперкальциемии на фоне злокачественных новообразований в течение 7–10 сут снижает высвобождение фосфатов из костей, концентрацию  $\text{Ca}^{2+}$  в сыворотке крови, соотношение кальций/креатинин и гидроксипролин/креатинин в моче.

Фармакокинетика — см. приложение ☞

Показание к применению

- Остеопороз у женщин в постменопаузе.

Противопоказания

- Беременность, кормление грудью, гиперчувствительность, в том числе к другим бисфосфонатам, детский и подростковый возраст.
- *С осторожностью!* Тяжелая почечная (концентрация креатинина в сыворотке крови не менее 400 мкмоль/л, или 4,5 мг/дл) или печеночная недостаточность, сердечная недостаточность, факторы, способствующие обезвоживанию.

Побочные эффекты — см. приложение ☞

Передозировка — см. приложение ☞

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☞

Беременность

Рекомендации FDA — категория D. Не применять.

Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять при кормлении грудью.

Торговые наименования, формы выпуска

### Парентеральное введение

- Акласта, раствор для инфузий 50 мкг/мл — 100 мл №1; 4 мг — 5 мл №1; Novartis Pharma Stein AG, Швейцария.
- Резорба, порошок для приготовления раствора для инфузий 4 мг №1, Фарм Синтез, ЗАО, Россия.

### Ибандроновая кислота (*Ibandronic acid*; ибандронат натрия, *Ibandronat sodium*)

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.

Фармакологический эффект

- Уменьшение костной резорбции.

Фармакокинетика — см. приложение ☞

Показания к применению и дозирование

- Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях (в том числе с метастазами), лечение и профилактика.
- Снижение риска патологических переломов.
  - ◇ Дозу подбирают индивидуально. При гиперкальциемии 3 ммоль/л (12 мг%) и более вводят однократно 4 мг; при содержании  $\text{Ca}^{2+}$  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).

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 — см. приложение ☞

Передозировка — см. приложение ☞

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☞

Беременность

Рекомендации FDA — категория С. Не применять!

**Кормление грудью**

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Не применять!

Торговые наименования, формы выпуска

**Для приема внутрь**

- Бонвива, таблетки, покрытые оболочкой, 150 мг №1; 150 мг №3; 50 мг №28.

**Парентеральное введение**

- Бонвива, раствор для внутривенного введения 1 мг/мл — 3 мл №1; 1 мг/мл — 2 мл №1.
- Бондронат, концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл — 6 мл №1.

## 7.12. АНТИГЕСТАГЕНЫ

**Мифепристон (*Mifepristone*)**

Фармакологический/химический класс АТХ

- Другие половые гормоны и модуляторы половой системы/антипрогестоген.

Терапевтический класс АТХ

- Гормоны мочевыводящей и половой систем/половые гормоны и модуляторы половой системы.

**Механизм действия**

Полностью ингибирует эффекты прогестерона на этапе связывания с рецепторами.

Фармакологический эффект

- Abortогенный.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

Показания к применению и дозирование

- Медикаментозное прерывание маточной беременности (в комбинации с мизопростолом). Внутрь 600 мг (3 таблетки по 200 мг, с 2011 года — 1 таблетка, 200 мг), однократно в 1-й день, затем (при отсутствии аборта) 400 мкг (2 таблетки по 200 мкг) мизопростола, однократно в 3-й день. Пациентка должна находиться под наблюдением медицинского персонала в течение 2 ч после применения. Через 36–48 ч после приема мифепристона пациентка должна пройти УЗ-контроль. Через 8–14 сут повторно проводят клиническое обследование и УЗИ, а также определяют уровень  $\beta$ -ХГЧ для подтверждения произошедшего выкидыша. При отсутствии эффекта от применения препарата на 14-й день (неполный аборт или продолжающаяся беременность) про-

вводят вакуум-аспирацию с последующим гистологическим исследованием аспирата; далее — см. приложение 6.

Применение 200 мг мифепристона в сочетании с мизопростолом по эффективности не уступает использованию 600 мг.

(Kulier R., Kapp N., Gülmezoglu A.M., Hofmeyr G.J., Cheng L., Campana A. *Medical methods for first trimester abortion. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011. Issue 11. Art. No.: CD002855. DOI: 10.1002/14651858. CD002855. pub 4.*)

- 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 В**), в сроке 49–63 дня гестации (**уровень доказательности А**), в сроке 9–12 нед (**уровень доказательности А**) и во II триместре (13–24 нед беременности) (**уровень доказательности А**).
- Для прерывания беременности в ранние сроки подходящим является применение 200 мг мифепристона в сочетании с мизопростолом (рекомендации Британского Королевского общества акушеров-гинекологов; **уровень доказательности А**).
- Для женщин со сроком беременности до 9 нед (63 дня задержки) рекомендован следующий режим приема: 200 мг 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 В**).
- Режим дозирования, лицензированный производителем: 600 мг мифепристона орально, через 36–48 ч введение гемепроста 1 мг вагинально.
- Для женщин со сроком беременности 9–13 нед следующий режим является эффективным, безопасным и приемлемым альтернативным методом прерывания беременности: 200 мг мифепристона с последующим вагинальным введением мизопростола в дозе 800 мкг. Максимальная дозировка: 4 последующих введения через 3-часовой интервал по 400 мкг мизопростола вагинально или орально (в зависимости от наличия кровотечения) (рекомендации Британского Королевского общества акушеров-гинекологов; **уровень доказательности А**).
- 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 мг является адекватной (рекомендации Британского Королевского общества акушеров-гинекологов; **уровень доказательности А**).

*Печатается на правах рекламы.*

### Противопоказания

- Эктопическая беременность (не прерывает эктопической беременности).
- Гиперчувствительность к мифепристону, мизопростолу или другим простагландинам.
- Хроническая надпочечниковая недостаточность и длительная терапия ГК; далее — см. приложение ☞.

### Передозировка

- Надпочечниковая недостаточность (при массивной передозировке).
- Лечение симптоматическое. Специфического антидота не существует.

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☞

### Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Применяют с целью прерывания маточной беременности. Других показаний к назначению мифепристона во время беременности нет.

### Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Поскольку воздействие мифепристона на ребенка неизвестно, следует рассмотреть вопрос о временном прекращении грудного кормления в течение нескольких (14) суток после введения мифепристона.

Пациентку необходимо информировать о следующем — см. приложение ☞

Резюме и дополнительные сведения — см. приложение ☞

Торговые наименования, формы выпуска и производители

### Для приема внутрь

- Гинепристон, таблетки 10 мг №2; 50 мг №10; Обнинская химико-фармацевтическая компания, ЗАО, РФ.
- Гинестрил, таблетки 50 мг №20; 50 мг №30; 50 мг №40; 50 мг №60; 200 мг №3; Мир-Фарм, ЗАО, РФ.

- Мифепрекс, таблетки 200 мг №3; 50 мг №10; Московская фармацевтическая фабрика, ЗАО, РФ.
- Мифепристон, таблетки 50 мг №20; 50 мг №50; 200 мг №3; Биохимик, ОАО, РФ.
- Мифепристон, таблетки 200 мг №6; 200 мг №12; 10 мг №10; Мир-Фарм, ЗАО, РФ.
- Мифолиан, таблетки 200 мг №1; 200 мг №3; Shanghai Huan Lian Pharmaceutical, Китай.
- Пенкрофтон, таблетки 200 мг №30; 200 мг №3; РФ.

akusher-lib.ru

## Лекарственные средства для лечения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза

Столетний опыт использования иммуноагрессивных средств для деблокирования иммунной системы при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза (ВЗОМТ) демонстрирует их эффективность, особенно в случаях персистирующего прогредиентного 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 продигиозан, весьма успешно зарекомендовавшие себя для лечения хронических ВЗОМТ.

Использование препаратов данной группы в акушерско-гинекологической практике обусловлено необходимостью комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний органов малого таза.

### 8.1. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Наименование препарата	РЛС		Критерии безопасности (FDA)	
	Разрешен		Беременность	Лактация
	при беременности	при лактации		
<b>НПВС</b>				
Диклофенак	В I, II, III триместрах	Да	В	Нет данных
Ибупрофен	Да	Да	В	Нет данных
Индометацин	Да	Да	В	С
Кетопрофен	В I, II триместрах	Да	С	Нет данных



## Диклофенак (*Diclofenac*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Производные уксусной кислоты.

Терапевтический класс АТХ

- Нестероидные противовоспалительные средства.

Механизм действия

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

Фармакологические эффекты

- Антидисменорейный.
- Противовоспалительный: развивается через несколько дней от начала применения (1–2 нед).
- Анальгезирующий: начало действия через 30 мин, продолжительность — до 8 ч.
- Жаропонижающий.
- Антиагрегантный: обратимо ингибирует агрегацию тромбоцитов. Функции тромбоцитов восстанавливаются через 1 день после прекращения приема диклофенака.

Фармакокинетика

F — 50%, в значительной степени подвергается пресистемной элиминации. Связь с белками плазмы — 99%. Биотрансформация — в печени.  $T_{1/2}$  — 1,2–2,0 ч. Элиминация почками — 40–65%, с фекалиями — 35%. Удаляется при гемодиализе.

Показания к применению и дозирование

- Альгодисменорея.
  - ◇ При первых симптомах альгодисменореи необходимо принять 50–100 мг диклофенака. При необходимости дозу повышают в течение нескольких менструальных циклов до 150 мг/сут.
  - НПВС эффективны для лечения дисменореи, хотя и вызывают достаточно много побочных реакций. Женщины, принимающие НПВС, должны знать о возможном неблагоприятном действии этих средств. Для определения наиболее эффективного и безопасного НПВС при альгодисменорее сведений недостаточно.
- Воспалительные процессы в области малого таза, в том числе хронический эндометрит, сальпингоофорит.
- Роды (в качестве обезболивающего и токолитического средства).
  - ◇ Информации о действии ингибиторов ЦОГ (НПВС) в качестве токолитических средств при преждевременных родах недостаточно. Требуется дополнительные качественные исследования.

**Противопоказания**

- Прием внутрь, парентеральное введение, применение в виде суппозиториев.
  - ✦ Беременность, кормление грудью.
  - ✦ Гиперчувствительность, «аспириновая триада» (полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и препаратов пиразолонового ряда), бронхиальная астма.
  - ✦ Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения.
  - ✦ При ректальном применении — геморрой, проктит; далее — см. приложение ☺.

Побочные эффекты — см. приложение ☺

**Передозировка**

- Симптомы в основном отражают токсическое действие препарата на ЖКТ, почки и ЦНС; гипопротромбинемия.
- Лечение симптоматическое.

**Клинически значимые взаимодействия**

- Общие для НПВС.
  - ✦ Антикоагулянты прямого (гепарин) и непрямого действия (производные кумарина и индандиона), тромболитики (алтеплаза, стрептокиназа, урокиназа®), антиагрегантные средства — повышение риска развития НПВС-индуцированных язв ЖКТ и желудочно-кишечного кровотечения; далее — см. приложение ☺.

**Беременность**

Рекомендации FDA — категория В.

**Кормление грудью**

Проникает в грудное молоко.

**Резюме и дополнительные сведения**

- Общие сведения для всех НПВС.
  - ✦ Информации о действии ингибиторов ЦОГ (НПВС) в качестве токолитических средств при преждевременных родах недостаточно. Требуется дополнительные качественные исследования; далее — см. приложение ☺.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

**Для приема внутрь**

- Вольтарен, таблетки, покрытые оболочкой, 25 мг №30; 50 мг №20; 50 мг №30; 100 мг №10; Novartis, Италия.
- Вольтарен, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 100 мг №30; 12,5 мг №10; Novartis, Швейцария.

- Диклофенак, таблетки, покрытые оболочкой, 25 мг №30; 25 мг №1000; 25 мг №25000; 50 мг №20; CTS Chemical Industries Ltd, Израиль.

## Ибупрофен (*Ibuprofen*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Производные пропионовой кислоты.

Терапевтический класс АТХ

- Нестероидные противовоспалительные средства.

Механизм действия

См. диклофенак.

Фармакологические эффекты

- Антидисменорейный.
- Противовоспалительный: развивается через несколько дней (около 1 нед, в отдельных случаях более 2 нед) от начала применения.
- Антиагрегантный: обратимо ингибирует агрегацию тромбоцитов. Функции тромбоцитов восстанавливаются через 1 день после прекращения приема ибупрофена.
- Анальгезирующий: начало действия через 30 мин, продолжительность — до 4–6 ч.
- Жаропонижающий: максимальный эффект достигается через 2–4 ч; продолжительность действия при приеме в дозе 5 мг/кг составляет 6 ч, при приеме в дозе 10 мг/кг — 8 ч и более.
- Токолитический.

Фармакокинетика

Абсорбция быстрая. Связь с белками плазмы — 99%. Биотрансформация — в печени.  $T_{1/2}$  — 1,8–2,0 ч. Элиминация почками — 100% в течение 24 ч (менее 1% выделяется в неизменном виде). Не удаляется при гемодиализе.

Показания к применению и дозирование

- Воспалительные процессы в области малого таза, в том числе хронический эндометрит, сальпингоофорит.
- Роды (в качестве обезболивающего и токолитического средства).
  - ✦ Информации о действии ингибиторов ЦОГ (НПВС) в качестве токолитических средств при преждевременных родах недостаточно. Требуется дополнительные качественные исследования.
- Альгодисменорея.
  - ✦ НПВС эффективны для лечения дисменореи, хотя и вызывают достаточно много побочных реакций. Женщины,

принимающие НПВС, должны знать о возможном неблагоприятном действии этих средств. Для определения наиболее эффективного и безопасного НПВС при альгодисменорее сведений недостаточно; далее — см. приложение ☉.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность, бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенный колит, болезнь Крона, гемофилия, гипокоагуляция.
- *С осторожностью!* Цирроз печени с портальной гипертензией, гипербилирубинемия, печеночная недостаточность, ХПН, нефротический синдром, артериальная гипертензия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, гастрит, энтерит, колит, заболевания крови неясной этиологии (лейкопения, анемия).

Побочные эффекты — см. приложение ☉

### Передозировка

- Симптомы в основном отражают токсическое действие препарата на ЖКТ, почки и ЦНС; гипопротромбинемия.
- Лечение симптоматическое.

### Клинически значимые взаимодействия

- См. диклофенак.
- Ацетилсалициловая кислота — снижение биодоступности и эффективности ибупрофена (около 50%).
- Соли лития — увеличение концентрации ионов лития в крови.

### Беременность

Рекомендации FDA — категория В.

### Кормление грудью

Не проникает в грудное молоко, кормление грудью возможно.

Пациентку необходимо информировать о следующем — см. приложение ☉

### Резюме и дополнительные сведения

- Общие сведения для всех НПВС.
  - ✦ См. диклофенак.
- Отличительные характеристики.
  - ✦ При остеоартрозе коленного и тазобедренного суставов НПВС оказывают более выраженное обезболивающее действие, чем парацетамол, но не превосходят его в отношении влияния на функции суставов. Проведены только кратковременные исследования, необходимо дальнейшее изучение проблемы; далее — см. приложение ☉.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Для приема внутрь

- Ибупрофен, таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг №40; 200 мг №50; 200 мг №100; РФ; далее — см. приложение ☉.

### Индометацин (*Indomethacin*)

См. главу 1 раздел 1.1 «Лекарственные средства, блокирующие сократительную активность миометрия».

### Кетопрофен (*Ketoprofen*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Производные пропионовой кислоты.

Терапевтический класс АТХ

- Нестероидные противовоспалительные средства.

Механизм действия

См. диклофенак.

Фармакологические эффекты

- Антидисменорейный.
- Противовоспалительный.
- Анальгезирующий.
- Жаропонижающий.
- Антиагрегантный: обратимо ингибирует агрегацию тромбоцитов.

Фармакокинетика

Абсорбция полная, быстрая; снижается при приеме с пищей. Связь с белками плазмы — 99%. Биотрансформация — в печени.  $T_{1/2}$  — 1,6 ч, при приеме в капсулах пролонгированного действия —  $5.4 \pm 2.2$  ч, в таблетках пролонгированного действия — 3–4 ч. Элиминация почками — 80% в течение 24 ч (до 10% выводится в неизменном виде). Удаляется при гемодиализе.

Показания к применению и дозирование

Прием внутрь, применение в виде суппозиториев.

- Альгодисменорея.
- Роды (в качестве обезболивающего и токолитического средства).
  - ♦ Принимают внутрь во время еды: таблетки по 100 мг 3 раза в сутки; таблетки ретард по 150 мг/сут на 2 приема с интервалом в 12 ч; капсулы по 50 мг утром и днем, 100 мг вечером; гранулы по 80 мг (содержимое одного пакетика) 2–3 раза в день.
  - ♦ Внутримышечно вводят по 100 мг 1–2 раза в сутки, внутривенно капельно по 100–200 мг; далее — см. приложение ☉.

### Противопоказания

- Беременность (III триместр), гиперчувствительность, бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенный колит, болезнь Крона, дивертикулит, гемофилия, гипокоагуляция, нарушения свертываемости крови, геморрагический диатез, ХПН.
- *С осторожностью!* Беременность (I–II триместры), кормление грудью, анемия, бронхиальная астма, курение, алкоголизм, алкогольный цирроз печени, гипербилирубинемия, печеночная недостаточность, сахарный диабет, ХСН, артериальная гипертензия, отеки, дегидратация, сепсис, заболевания крови неясной этиологии (лейкопения, анемия).

### Побочные эффекты

См. ибупрофен.

### Передозировка

- Симптомы в основном отражают токсическое действие препарата на ЖКТ, почки и ЦНС; гипопротромбинемия.
- Лечение симптоматическое.

### Клинически значимые взаимодействия

- Общие для НПВС — см. диклофенак.
- Ацетилсалициловая кислота — повышение плазменного клиренса кетопрофена.

### Беременность

Рекомендации FDA — категория С.

### Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Пациентку необходимо информировать о следующем — см. приложение ☞

### Резюме и дополнительные сведения

Общие сведения для всех НПВС — см. диклофенак, ибупрофен.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

### Для приема внутрь

- Кетонал, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг №20; 150 мг №20; Novartis, Словения.
- Кетопрофен, капсулы 50 мг №25; 50 мг №2700; 100 мг №20; Replekpharm AD, Македония; далее — см. приложение ☞.

## 8.2. ИММУНОКОРРИГИРУЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

### **Аминодигидрофталазиндион натрия (*Luminol*)**

См. главу 5 «Иммунотропные лекарственные средства...».

### **Вобэнзим (*Wobenzym*)**

См. главу 5 «Иммунотропные лекарственные средства...».

### **Глюкозаминил мурамилдипептид (Ликопид, *Licopid*)**

См. главу 5 «Иммунотропные лекарственные средства...».

### **Дезоксирибонуклеат натрия (деринат, *Derinat*)**

См. главу 5 «Иммунотропные лекарственные средства...».

### **Иммуноглобулин человека нормальный (*Immunoglobulin human normal*)**

См. главу 5 «Иммунотропные лекарственные средства...».

### **Имунофан (*Imunofan*) [аргинил- $\alpha$ -аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин]**

См. главу 5 «Иммунотропные лекарственные средства...».

### **Инозин пранобекс (*Inosine pranobex*)**

См. главу 5 «Иммунотропные лекарственные средства...».

### **Левамизол (*Levamisole*)**

См. главу 5 «Иммунотропные лекарственные средства...».

### **Меглюмина акридонацетат (*Meglumine acridonacetate*)**

См. главу 5 «Иммунотропные лекарственные средства...».

### **Пирогенал (*Pyrogenalum*)**

См. главу 5 «Иммунотропные лекарственные средства...».

### **Полиоксидоний (*Polyoxidonium*) [азоксимера бромид]**

См. главу 5 «Иммунотропные лекарственные средства...».

### **Продигиозан (*Prodigosanum*)**

См. главу 5 «Иммунотропные лекарственные средства...».

### **Рибонуклеат натрия (*Sodium ribonucleate*)**

См. главу 5 «Иммунотропные лекарственные средства...».

### **Тилорон (*Tiloron*)**

См. главу 5 «Иммунотропные лекарственные средства...».

### 8.3. СРЕДСТВА, УЛУЧШАЮЩИЕ КРОВОТОК В МАЛОМ ТАЗУ. АНТИКОАГУЛЯНТЫ, ДЕЗАГРЕГАНТЫ

Наименование препарата	РЛС		Критерии безопасности (FDA)	
	Разрешен		Беременность	Лактация
	при беременности	при лактации		
<b>Антиагреганты</b>				
Ацетилсалициловая кислота	Во II, III триместрах	Нет	D	Нет данных
Пентоксифиллин	Нет	Нет	C	Нет данных
Клопидогрел	Да	Да	B	Нет данных
Дипиридамо́л	Да	Нет данных	B	Нет данных
<b>Антикоагулянты</b>				
Гепарин натрия	Да	Да	C	Нет данных
Эноксапарин натрия	Да	Нет	B	Нет данных
Далтепарин натрия	Да	Нет	B	Нет данных
Надропарин кальция	Да	Нет	Нет данных	Нет данных

#### **Ацетилсалициловая кислота (*Acetylsalicylic acid*; аспирин, *Aspirin*)**

См. главу 6, раздел 6.6 «Средства для лечения тромбофилий».

#### **Клопидогрел (*Clopidogrel*)**

См. главу 6, раздел 6.6 «Средства для лечения тромбофилий».

#### **Дипиридамо́л**

См. главу 6, раздел 6.6 «Средства для лечения тромбофилий».

#### **Гепарин натрия (*Heparin sodium*)**

См. главу 6, раздел 6.6 «Средства для лечения тромбофилий».

#### **Эноксапарин натрия (*Enoxaparin sodium*)**

См. главу 6, раздел 6.6 «Средства для лечения тромбофилий».

#### **Далтепарин натрия (*Dalteparin sodium*)**

См. главу 6, раздел 6.6 «Средства для лечения тромбофилий».

#### **Надропарин кальция (*Nadroparin calcium*)**

См. главу 6, раздел 6.6 «Средства для лечения тромбофилий».



## 8.4. СРЕДСТВА, УЛУЧШАЮЩИЕ ТРОФИКУ ТКАНЕЙ

Наименование препарата	РЛС		Критерии безопасности (FDA)	
	Разрешен		Беременность	Лактация
	при беременности	при лактации		
Актовегин	Да	Да	Нет данных	Нет данных
Декспантенол	Да	Да	Нет данных	Нет данных
Цинка гиалуронат	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Облепиховое масло	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных

### Актовегин<sup>а</sup> (*Actovegin<sup>а</sup>*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Стимулятор регенерации тканей.

Терапевтический класс АТХ

- Стимулятор регенерации тканей.

Механизм действия

Полностью не изучен. Активация клеточного метаболизма посредством усиления транспорта и накопления глюкозы и АТФ в клетке.

Фармакологические эффекты

- Метаболический: стимуляция активности ферментов окислительного фосфорилирования, усиление обмена макроэргических фосфатов и распада лактата.
- Антигипоксанта́ный: положительно влияет на транспорт и утилизацию глюкозы, стимулирует потребление кислорода, что приводит к стабилизации плазматических мембран клеток при ишемии и снижению образования лактатов.
- Антиоксидантный: дозозависимым характером значительно снижает уровень активных форм кислорода и активированной каспазы-3, играющей важную роль в процессах апоптоза клеток

Фармакокинетика

С помощью фармакокинетических методов невозможно изучать фармакокинетические показатели препарата, поскольку он состоит только из физиологических компонентов, которые обычно присутствуют в организме.

Показания к применению и дозирование

- Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы).

- Заживление ран [язвы различной этиологии, ожоги, трофические нарушения (пролежни), нарушение процессов заживления ран].
- Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии.
- Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга.

#### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- *С осторожностью!* При парентеральном введении: декомпенсированная сердечная недостаточность.

#### Побочные эффекты

- Аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи, гипертермия) вплоть до анафилактического шока.

#### Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

#### Клинически значимые взаимодействия

В настоящее время не известны. Однако, во избежание возможной фармацевтической несовместимости, не рекомендуется добавлять другие лекарственные средства к инфузионному раствору актовегина.

#### Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Применение при беременности допускается.

#### Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Применение в период лактации допускается.

#### Пациентку необходимо информировать о следующем

- Состояния, влияющие на лечение.
  - ✦ Гиперчувствительность.
  - ✦ Декомпенсированная сердечная недостаточность.
- Правильное применение и дозирование: принимать лекарство так, как назначено врачом.
- Меры предосторожности.
  - ✦ Аллергические реакции.

Резюме и дополнительные сведения — см. приложение 📖

Торговые наименования, формы выпуска и производители

#### Для приема внутрь

- Актовегин, таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг №10; 200 мг №30; 200 мг №50; Nyscomed, Австрия.

### Парентеральное введение

- Актовегин, раствор для инъекций 40 мг/мл, ампулы по 2, 5, 10 мл; раствор для инфузий 4 мг/мл, 8 мг/мл в растворе натрия хлорида 0,9% — 250 мл; 4 мг/мл в растворе декстрозы — 250 мл; далее — см. приложение ☼.

### Декспантенол (*Dexpanthenol*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Другие простые витаминные препараты; средство, способствующее рубцеванию.

Терапевтический класс АТХ

- Другие простые витаминные препараты; 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

- Улучшение регенерации слизистой оболочки влагалища и шейки матки после деструктирующих методов лечения (радиоволновые эксцизии, криодеструкции, лазеродеструкции).
- Эрозии мочепоолового тракта; далее — см. приложение ☼.

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 при применении рекомендуемых суточных доз не зарегистрированы.

Пациентку необходимо информировать о следующем

- Состояния, влияющие на лечение.
  - ✦ Гиперчувствительность.
  - ✦ Беременность и кормление грудью (о воздействии на плод сведений нет).
- 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.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Местное и наружное применение

- Бепантен, мазь; Хоффманн-Ля Рош АГ; далее — см. приложение ☉.

## Декспантенол + хлоргексидин (*Dexpanthenol + Chlorhexidine*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Стимулятор репарации тканей.

Терапевтический класс АТХ

- Стимулятор репарации тканей.

### Механизм действия

Декспантенол — см. выше.

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 — 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 (в составе комплексной терапии) — интравагинально 1 суппозиторий 2 раза в сутки в течение 7–10 дней.
- Препарат применяется для улучшения регенерации слизистой оболочки влагалища и шейки матки после разрушающих методов лечения, 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.

### Противопоказание

- 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 при применении рекомендуемых суточных доз не зарегистрированы.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Местное и наружное применение

- Депантол, суппозитории вагинальные №10; ОАО «Нижфарм», РФ.

**ДЕПАНТОЛ® супп. ваг. №10**

**(хлоргексидин 16 мг + декспантенол 100 мг)**

### Исследования и опыт применения, подтверждающие эффективность и безопасность препарата ДЕПАНТОЛ

В 2006 г. клиническое исследование препарата Депантол®, суппозитории вагинальные, проводилось в трех клинических

подразделениях НМХЦ им. Н.И. Пирогова (г. Москва) и на кафедре акушерства и гинекологии №1 Казанского государственного медицинского университета. Было обследовано 60 женщин в возрасте от 19 до 45 лет, проводилось клиническое изучение препарата при лечении неспецифических цервицитов и истинных эрозий шейки матки. Применение препарата Депантол®, суппозитории вагинальные, в течение 7 дней значительно улучшало состояние пациенток. Статистически достоверно купировались болевой синдром (у 87,5%), жжение (у 86,5%), дизурические расстройства (у 75%). Также отмечалась положительная динамика объективных симптомов: к концу лечения отсутствие гнойных выделений у 100% пациенток, снижение интенсивности выделений, к концу курса лечения препаратом Депантол® у 60% пациенток выделения отсутствовали, статистически значимое уменьшение гиперемии. У всех пациенток после лечения отсутствовал отек слизистой. На основании данных микробиологических исследований прослеживалось прогрессивное увеличение количества КОЕ лактобацилл. После курса лечения препаратом Депантол® у большинства пациенток нормализовался влагалищный мазок по критериям «эпителиальные клетки» и «лейкоцитоз», статистически достоверно снизилась общая обсемененность влагалища. По данным кольпоскопии отмечалась четкая тенденция к нормализации слизистой оболочки шейки матки. Статистически значимо уменьшилось число пациенток с цервицитом. Представленные результаты монотерапии неспецифических цервицитов и эрозии шейки матки препаратом Депантол®, суппозитории вагинальные, показали высокую эффективность и безопасность данного лекарственного средства. Отличный и хороший эффекты (суммарно) по мнению врачей, на 2-м визите отмечены у 88,4% пациенток, на 3-м — у 90% и на 4-м — у 93,4%. Полученные результаты позволяют рекомендовать Депантол®, суппозитории вагинальные, для лечения неспецифических цервицитов, эрозий шейки матки, а также сопутствующих им инфекционно-воспалительных заболеваний влагалища.

*Печатается на правах рекламы.*

### **Цинка гиалуронат (*Zinci hyaluronate*)**

См. главу 6 раздел 6.10 «Средства для лечения болезней кожи».

### **Облепиха крушиновидная\* (*Hipporhae rhamnoides*\*)**

Физико-химические свойства

Средство растительного происхождения.

Вид и семейство растения

*Hipporhae rhamnoides* L., *Elaeagnaceae*.

### Фармакологические эффекты

- Ранозаживляющий.
- Противосклеротический.
- Антиоксидантный (масло облепихи).
- Противосвертывающий (масло облепихи).

### Показания к применению и дозирование

#### Масло.

- Истинная эрозия шейки матки.
- Местно, при эрозиях шейки матки обильно смоченные тампоны (5–10 мл на тампон) плотно прижимают к эрозированной поверхности, меняя их ежедневно. Курс лечения эрозий — 8–12 процедур. При необходимости повторный курс через 4–6 нед; далее — см. приложение ☉.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность, беременность, кормление грудью.
- 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<sup>®</sup> и циклофосамида.

### 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 растительное 70 кг №1; 150 кг №1; РФ.

### Местное и наружное применение

- Гипорамин, мазь для наружного применения 0,5% — 20 г №1; РФ; далее — см. приложение ☉.

## 8.5. ГИПОСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Наименование препарата	РЛС		Критерии безопасности (FDA)	
	Разрешен		Беременность	Лактация
	при беременности	при лактации		
<b>Гипосенсибилизирующие</b>				
Хлоропирамин	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Клемастин	Нет	Нет	В	Нет данных
<b>Седативные средства</b>				
Натрия бромид	Да	Нет	Нет данных	Нет данных
Калия бромид	Да	Нет	Нет данных	Нет данных

**Хлоропирамин\* (*Chloropyramine\**)****Механизм действия**

Блокирует гистаминовые H1-рецепторы и м-холинорецепторы. Ослабляет спазмогенное действие гистамина на гладкую мускулатуру бронхов и кишечника, 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**

- Противоаллергическое.
- Антигистаминное.
- Холинолитическое.
- Седативное.

**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.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Кормление грудью.

**Применение при беременности и кормлении грудью**

Противопоказано. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.



### Побочные действия

- 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.

### Способ применения и дозы

Внутрь, во время еды, в/м и в/в. Взрослые: по 25 мг 3–4 раза в сутки (до 150 мг/сут); в/м, в/в — 1–2 мл 2% раствора.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Внутрь

- Супрастин®, таблетки 25 мг; блистер 20, EGIS Pharmaceuticals PLC, Венгрия.

### Парентерально

- Супрастин®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 20 мг/мл; ампула 1 мл, EGIS Pharmaceuticals PLC, Венгрия.

## Клемастин (Clemastine)

### Механизм действия

Блокирует гистаминовые H<sub>1</sub>-рецепторы. Предупреждает развитие вазодилатации и сокращения 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 местноанестезирующую активность.

### Фармакологическое действие

- Противоаллергическое.
- Противозудное.
- Антигистаминно.

### Фармакокинетика

После приема внутрь всасывается почти полностью. С<sub>макс</sub> 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<sub>1/2</sub> первой фазы — 3,6±0,9 ч, второй — 37±16 ч. Экскретируется с мочой, преимущественно в виде метаболитов (45–65%). Длительность действия составляет 8–12 ч (в некоторых случаях до 24 ч).

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.

- Кормление грудью.

#### Применение при беременности и кормлении грудью

- Противопоказано при беременности.
- На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

#### Побочные действия

- Со стороны нервной системы и органов чувств: седативный эффект, слабость, ощущение усталости, заторможенность, головная боль, головокружение, сонливость, нарушение координации движений.
- Со стороны органов ЖКТ: тошнота, сухость во рту, желудочный дискомфорт, редко — боль в эпигастрии, запор. в отдельных случаях — анорексия, рвота, диарея.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, экстрасистолия; гемолитическая анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз.

#### Способ применения и дозы

Внутрь (до еды) взрослым — 1 мг (таблетки) или 20 мл (1,5 ст. ложки сиропа) 2 раза в сутки (утром и вечером), при необходимости до 6 мг или 120 мл сиропа в сутки. Парентерально: взрослым в/в (медленно) или в/м 2 мг 2 раза в сутки.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

#### **Внутрь**

- Тавегил®, таблетки 1 мг; блистер 10, Famar Italia, Италия.

#### **Парентерально**

- Тавегил®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 1 мг/мл; ампула 2 мл, Nycomed Austria, Австрия.

### **Клоназепам (*Clonazepam*)**

См. главу 6, раздел 6.9 «Болезни нервной системы. Эпилепсия».

### **Натрия бромид (*Sodium bromide*)**

См. главу 6, раздел 6.9 «Болезни нервной системы. Эпилепсия».

## 8.6. СРЕДСТВА ДЛЯ ФОНОФОРЕЗА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ

Наименование препарата	РЛС		Критерии безопасности (FDA)	
	Разрешен		Беременность	Лактация
	при беременности	при лактации		
Ихтаммол	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
<b>Глюкокортикоиды</b>				
Гидрокортизон	Нет	Нет	С	Нет данных
<b>Анальгетики</b>				
Метамизол натрия	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
<b>Ферменты</b>				
Гиалуронидаза	Нет	Нет	С	Нет данных

### Ихтаммол (*Ichthammol*)

Показания к применению

- Ректальные свечи — сальпингоофорит, эндометрит.

Противопоказание

- Гиперчувствительность.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

### Местное и наружное применение

- Ихтиол, мазь для наружного применения 20% — 15 г №1; 20% — 15 г №49; 20% — 25 г №1; 20% — 25 г №49; Борисовский завод медпрепаратов РУП, Беларусь.
- Ихтиол, мазь для наружного применения 10% — 1 кг №8; 10% — 2 кг №4; 10% — 25 г №1; 10% — 35 г №1; Дальхимфарм, ОАО, РФ.

### Ректальное введение

- Ихтиол, суппозитории ректальные 200 мг №10; РФ.

### Гидрокортизон (*Hydrocortisone*; кортизол, *Cortisol*)

См. главу 6, раздел 6.8 «Болезни суставов и скелетных мышц, в том числе симфизиопатии».

### Метамизол натрия (*Metamizole sodium*)

Фармакологический/химический класс АТХ

- Производное пипразолона.

Терапевтический класс АТХ

- Другие анальгетики и антипиретики.

### Механизм действия

Вызывает неселективную блокаду ЦОГ и снижение синтеза простагландинов и их предшественников из арахидоновой кислоты.

### Фармакологические эффекты

- Противовоспалительный (выражен незначительно).
- Анальгезирующий, жаропонижающий: развивается через 20–40 мин после приема внутрь и достигает максимума через 2 ч.

Фармакокинетика — см. приложение ☉

### 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 ☉.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность (особенно I триместр и последние 6 нед), кормление грудью.

Побочные эффекты — см. приложение ☉

Передозировка — см. приложение ☉

Клинически значимые взаимодействия — см. приложение ☉

### Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена.

### Кормление грудью

Не применять!

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Для приема внутрь

- Анальгин, капсулы 250 мг №10; 250 мг №20; РФ; далее — см. приложение ☉.

### Гиалуронидаза (Hyaluronidase)

См. главу 6 раздел 6.8 «Болезни суставов и скелетных мышц, в том числе симфизиопатии».

## Глава 9

# Средства адъювантной терапии гинекологических заболеваний

Наименование препарата	РЛС		Критерии безопасности (FDA)	
	Разрешен		Беременность	Лактация
	при беременности	при лактации		
<b>Гестагены</b>				
Медроксипрогестерон	Нет	Нет	X	Нет данных
Дидрогестерон	Да	Нет	Нет данных	Нет данных
Левоноргестрел	Нет	Ограничено	X	Нет данных
<b>Антипрогестагены</b>				
Мифепристон				
<b>Агонисты ГнРГ</b>				
Бусерелин	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Гозерелин	Нет	Нет	D	Нет данных
Трипторелин	Нет	Нет	X	Нет данных
Лейпрорелин	Нет	Нет	X	Нет данных
<b>Антагонисты ГнРГ</b>				
Цетрореликс	Нет	Нет	X	Нет данных
<b>Антигонадотропины</b>				
Даназол	Да	Да	C	Нет данных
<b>КОК</b>				
Диеногест + этинилэстрадиол	Нет	Нет	X	Нет данных
Дроспиренон + этинилэстрадиол	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
Ципротерон + этинилэстрадиол	Нет	Нет	Нет данных	Нет данных
<b>Гипогликемические синтетические средства</b>				
Метформин	Да	Нет	B	Нет данных

## 9.1. МИОМА МАТКИ

Консервативного лечения миомы матки, как и любой опухоли, не существует. Однако при отсутствии показаний к хирургическому лечению допустимо в процессе диспансерного наблюдения применение средств, рекомендованных для ограничения роста опухоли, например:

- в качестве адъювантной 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 II 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 + диеногест 30 мкг + 2 мг (жанин<sup>АВ</sup>), или этинилэстрадиол + ципротерон 35 мкг + 2 мг (диане-35<sup>АВ</sup>), или этинилэстрадиол + дроспиренон 30 мкг + 3 мг (ярина<sup>А</sup>).

При гирсутизме: КОК назначают в сочетании с антиандрогенами, блокирующими андрогенные рецепторы и снижающими активность 5 $\alpha$ -редуктазы (ципротероном 10–50 мг/сут, или спиронолактоном 100 мг/сут, или флутамидом 250 мг/сут). 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/сут). Терапию можно проводить в течение 12 мес, в случае отсутствия беременности — в сочетании со стимуляторами овуляции.

## Гестагены

### Медроксипрогестерон (*Medroxyprogesterone*)

См. главу 7 раздел 7.1 «Эстрогены, гестагены, глюкокортикоиды».

### Дидрогестерон (*Dydrogesterone*)

См. главу 7 раздел 7.1 «Эстрогены, гестагены, глюкокортикоиды».

### Левоноргестрел (*Levonorgestrel*)

См. главу 7 раздел 7.1 «Эстрогены, гестагены, глюкокортикоиды».

## Антипрогестагены

### Мифепристон

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.

### Показание к применению и дозирование

- Адьювантная терапия миомы матки — внутрь по 1 таблетке (50 мг) мифепристона 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 взаимодействия

Ингибиторы цитохрома P450 (эритромицин, итраконазол, кетоконазол, 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.

### Торговое наименование, форма выпуска и производитель

- Гинестрил, таблетки 50 мг; ЗАО «ОХФК», Россия.

## Агонисты ГнРГ

### Бусерелин (*Buserelin*)

См. главу 7 раздел 7.3 «Агонисты гонадотропного рилизинг-гормона...».

### Гозерелин (*Goserelin*)

См. главу 7 раздел 7.3 «Агонисты гонадотропного рилизинг-гормона...».



**Трипторелин (*Triptorelin*)**

См. главу 7 раздел 7.3 «Агонисты гонадотропного релизинг-гормона...».

**Лейпрорелин (*Leuprorelin, Leuprolide*)**

См. главу 7 раздел 7.3 «Агонисты гонадотропного релизинг-гормона...».

**Антагонисты ГнРГ****Цетрореликс (*Cetrorelix*)**

См. главу 7 раздел 7.4 «Антагонисты гонадотропного релизинг-гормона».

**Антигонадотропины****Даназол (*Danazol*)**

См. главу 7 раздел 7.5 «Антигонадотропины».

**КОК****Диеногест + этинилэстрадиол (*Dienogest + Ethinylestradiol*)**

См. главу 7 раздел 7.8 «Гормональные контрацептивы».

**Дроспиренон + этинилэстрадиол (*Drospirenon + Ethinylestradiol*)**

См. главу 7 раздел 7.8 «Гормональные контрацептивы».

**Ципротерон + этинилэстрадиол (*Cyproterone + Ethinylestradiol*)**

См. главу 7 раздел 7.8 «Гормональные контрацептивы».

**Гипогликемические синтетические средства****Метформин (*Metformin*)**

См. главу 6 раздел 6.11 «Лекарственные средства, используемые при лечении сахарного диабета».

## 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	Да	Да	B	Нет данных
Повидон-йод	Нет	Нет	D	Нет данных
Деквалиния хлорид	В III триместре	Нет	Нет данных	Нет данных

#### Хлоргексидин (*Chlorhexidine*)

Фармакологический/химический класс

- Производные бигуанида, амиды.
- Антисептики и дезинфектанты.
- Противомикробные средства.

Терапевтический класс

- Антисептик.
- 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 – 0,01–1,00%.

### Спектр противомикробной активности

- Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas spp.*, *Chlamydia spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, других инфекций, передаваемых половым путем (в том числе вирус простого герпеса), а также простейших — *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 дозирование

- Бактериальный вагиноз, вагинит, зуд вульвы — интравагинально 1 суппозиторий 2 раза в сутки в течение 7–10 дней, в зависимости от характера заболевания.
- Профилактика инфекций, передаваемых половым путем (хламидийной, уреоплазменной, трихомониаза, гонореи, сифилиса, генитального герпеса — применение не позднее 2 ч после полового акта), — 1 суппозиторий ввести во влагалище.
- Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений в акушерстве и гинекологии [оперативное лечение гинекологических заболеваний, до и после установки внутриматочного контрацептива (ВМК), до и после операций на шейке матки, перед внутриматочными вмешательствами].

### Противопоказание

При интравагинальном применении — гиперчувствительность к компонентам препарата.

Побочные эффекты — см. приложение ☞

### 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***При системном применении*

Рекомендация FDA — категория 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 Д<sup>+</sup>, суппозитории вагинальные 8 мг №5; 8 мг №10; Штада.
- Гексикон<sup>+</sup>, суппозитории вагинальные 16 мг №1; 16 мг №10; Штада; далее — см. приложение ☉.

**ГЕКСИКОН® суппозитории вагинальные №10 —  
(хлоргексидин 16 мг)**

**Исследования и опыт применения, подтверждающие  
эффективность и безопасность препарата**

В 2006 г. в ЦКДК ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Росздрава» проводилось Сравнительное изучение эффективности и безопасности препарата Гексикон®, суппозитории вагинальные, в сравнении с препаратом Флагил, суппозитории вагинальные, при бактериальном вагинозе. Сразу после окончания лечения эффективность препарата Гексикон® составила 96,7% (в группе использовавших Флагил — 83,3%), через месяц после лечения положительный эффект был зарегистрирован у 96,6% пациенток, применявших Гексикон® и у 93,4% пациенток, применявших Флагил. Препарат Гексикон® хорошо переносился пациентками, не зарегистрировано ни одного нежелательного явления, в группе использовавших Флагил нежелательные явления имели место в 3,3% случаев. Установлена совершенно отчетливая тенденция улучшения видового состава и количества молочнокислых бактерий при терапии препаратом Гексикон®. Препарат Гексикон®, в отличие от препарата Флагил, не оказывает негативного влияния на лакто- и бифидобактерии.

*Печатается на правах рекламы.*

**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.
- Дезинфектант.

### 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

Активен в отношении бактерий (оказывает бактерицидный эффект), грибов, вирусов, простейших, цист, спор. 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 дозирование

- 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.
- Трихомониаз — 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.
- 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 ☉.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность, тиреотоксикоз, герпетиформный дерматит Дюринга.
- *С осторожностью!* ХПН, беременность, 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

- Настойка бензойной смолы — тяжелые ожоги.
- Дезинфицирующие средства, содержащие ртуть, — несовместим.
- Окислители, соли щелочей и вещества с кислой реакцией — несовместим.

### Беременность

Рекомендации FDA — категория 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 женщин приводит к повышению концентрации йода в молоке и появлению запаха йода от кожи грудничков (Американская ассоциация педиатров считает использование повидона-йода совместимым с кормлением).

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Интравагинальное применение

- Бетадин\*, суппозитории вагинальные 200 мг №7; 200 мг №14; Эгис Фармацевтический завод, ОАО, Венгрия; далее — см. приложение ☺.

### Деквалиния хлорид

Терапевтический класс

- Антисептик и дезинфектант.

### 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* (*C. tropicalis*, *C. albicans*, *C. 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.
  - ✦ 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 во II триместрах беременности и в период грудного вскармливания отсутствуют. Возможно использование препарата в период беременности.
- При необходимости использования препарата в период лактации необходимо решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

### Торговое наименование, форма выпуска и производитель

#### **Интравагинальное применение**

- Флуомизин, таблетки вагинальные 10 мг №6; Medinova Ltd., Швейцария, для ООО «Инвар», Россия.

## 10.2. НОРМАЛИЗУЮЩИЕ БИОЦЕНОЗ ВЛАГАЛИЩА СРЕДСТВА

Наименование препарата	РЛС		Критерии безопасности (FDA)	
	Разрешен		Беременность	Лактация
	при беременности	при лактации		
Лактобактерии ацидофильные + эстриол	Во II, III триместре	Да	Нет данных	Нет данных
Лактобактерии ацидофильные	Да	Да	Нет данных	Нет данных
Бифидобактерии бифидум	Да	Да	Нет данных	Нет данных
Линекс	Да	Да	Нет данных	Нет данных
L-аскорбиновая кислота	Да	Да	Нет данных	Нет данных
Лактагель	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, обладающих 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 эндо-



генного 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 — 1–2 вагинальные таблетки ежедневно на протяжении 6–12 дней.
  - ✦ При лечении эстрогензависимых атрофических вагинитов в постменопаузе — 1 вагинальная таблетка ежедневно на протяжении 6–12 дней, далее поддерживающая доза составляет 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 следов эстриола на плод не проводилось.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### **Интравагинальное применение**

- Гинофлор Э, таблетки вагинальные №6; Medinova Ltd., Швейцария, для ООО «Инвар», Россия.

### **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 рН 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

- Нарушение микробиоценоза влагалища, в том числе при воспалительных заболеваниях инфекционной и неинфекционной природы.
- Подготовка к плановым гинекологическим операциям (для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений).
- Предродовая подготовка беременных женщин 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 вагинального биотопа у беременных женщин до III–IV степени по 1 суппозиторию 1–2 раза в день в течение 5–10 дней и более до исчезновения клинических симптомов и восстановления нормоценоза
  - ◇ 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, суппозитории вагинальные №5, №10; ООО «Ланофарм», Россия.
- Лактобактерин, суппозитории вагинальные №10; Микроген НПО ФГУП/Биомед, Россия.

#### Внутри, местное применение

- Лактобактерин, таблетки; сухой лиофилизат для суспензии 5 доз №10; Микроген НПО ФГУП/Биомед, Россия.

### 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.

- Подготовка к плановым гинекологическим операциям (для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений).
- Предродовая подготовка беременных женщин 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 влагалищного биоценоза у беременных по 1 суппозиторию 1–2 раза в день в течение 5–10 дней и более, под контролем восстановления нормоценоза.
  - ◇ 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.

#### Противопоказание

- 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, суппозитории вагинальные №10; ЗАО «Витафарма», Россия.

#### Внутри, местное применение

- Бифидумбактерин, сухой лиофилизат для суспензии, 5 доз во флаконе №10; Микроген НПО ФГУП/Биомед, Россия; далее — см. приложение ☉.

## Линекс (Linex)

#### Фармакотерапевтическая группа

- Средства, нормализующие микрофлору кишечника (пробиотик).

### Механизм действия

Препарат, нормализующий микрофлору кишечника. Одна капсула препарата содержит не менее  $1,2 \times 10^7$  живых лиофилизированных молочнокислых бактерий: *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium*. Живые молочнокислые бактерии являются нормальной составляющей естественной микрофлоры кишечника и содержатся уже в пищеварительном тракте новорожденного.

Входящие в состав линекса бифидобактерии, лактобациллы и энтерококки вызывают сдвиг pH кишечника в кислую сторону за счет брожения лактозы, при этом кислая среда угнетает рост патогенных и условно-патогенных бактерий и обеспечивает оптимальное действие пищеварительных ферментов; участвуют в синтезе витаминов В, К, аскорбиновой кислоты, повышая тем самым резистентность организма к неблагоприятным факторам внешней среды; участвуют в метаболизме желчных кислот и желчных пигментов; синтезируют вещества с антибактериальной активностью; повышают иммунную реактивность организма.

### Показания к применению и дозирование

- Воспалительные заболевания урогенитального тракта (на фоне и после антибиотикотерапии).
- Профилактика и лечение дисбактериоза влагалища.
  - ♦ В гинекологической практике на фоне проводимой антибиотикотерапии по 2 капсулы 3 раза в сутки.

Препарат назначают внутрь после приема пищи, капсулы следует запивать небольшим количеством воды. При необходимости курс можно повторить через 3–4 мес.

### Противопоказание

- Повышенная чувствительность.

### Побочные эффекты

Препарат хорошо переносится. Сведений о нежелательных реакциях нет, однако нельзя исключить возможность развития реакций повышенной чувствительности.

### Беременность и кормление грудью

Применение при беременности и в период лактации возможно.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Для приема внутрь

- Линекс, капсулы в блистере по 6, 8 штук; Lek, Словения.

## Вагинорм-С

Фармакологический/химический класс

- L-аскорбиновая кислота.

## Терапевтический класс

- Антисептик.

## Механизм действия

Аскорбиновая кислота снижает pH влагалища, ингибируя рост бактерий, и способствует восстановлению и поддержанию нормальных показателей pH и флоры влагалища (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus gasseri*).

Таким образом, при снижении pH влагалища в течение нескольких дней происходит выраженное подавление роста анаэробных бактерий, а также восстановление нормальной флоры (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus gasseri*).

## Фармакокинетика

В системном кровотоке обнаруживается в незначительном количестве, выводится через почки.

## Показания к применению и дозирование

- Рецидивирующий бактериальный вагиноз.
- Нормализация нарушенной микрофлоры влагалища.
  - ♦ Интравагинально 1 таблетка перед сном. Курс лечения — 6 дней.

## Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Кандидозный вульвовагинит.

## Побочные эффекты

- Препарат хорошо переносится. Очень редко ( $<1/10000$ ) — гиперчувствительность к препарату. Редко ( $<1/100, \geq 1/1000$  случаев) возможно жжение или зуд во влагалище, усиление слизистых выделений, гиперемия, отечность вульвы.

## Передозировка

- Не описана.
- Лечение симптоматическое.

## Клинически значимые взаимодействия

### Особые указания

Препарат не угнетает рост грибковой флоры влагалища.

Перерывы в применении Вагинорма С в связи с межциклическими или менструальными кровотечениями не обязательны.

Витамин С изменяет картину содержания глюкозы в моче, так же как и картину содержания трансаминаз, лактата дегидрогеназы и билирубина в сыворотке крови.

Такие проявления, как жжение и зуд могут быть обусловлены наличием сопутствующей асимптоматической грибковой инфекцией. Поэтому при появлении данных симптомов следует провести анализ для исключения грибковой инфекции.

## Беременность

Не противопоказан при беременности и лактации.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Для интравагинального введения

- Вагинорм-С, таблетки интравагинальные 250 мг; Абботт.

## Лактагель

### Механизм действия

Молочная кислота способствует снижению рН влагалища. Гликоген является питательной средой, необходимой для размножения лактобактерий. Нормализуя значения рН и создавая соответствующие условия для размножения лактобактерий, лактагель восстанавливает естественную среду во влагалище и устраняет симптомы — обильные выделения, дискомфорт и неприятный запах.

### Показания к применению и дозирование

- Бактериальный вагиноз — 1 тубик ежедневно в течение 7 дней.
- Нормализация нарушенной микрофлоры влагалища. Во время курса антибиотикотерапии применять по 1 тубику в сутки.

### Побочные эффекты

- Очень редко — гиперчувствительность.

### Передозировка

Не описана.

### Беременность и кормление грудью

Применение при беременности и в период лактации возможно.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Для интравагинального введения

- Лактагель, тубик-микроспринцовка анатомической формы для однократного применения, 7 тубиков по 5 мл; Rolf Kullgren AB, Швеция; ООО «Орионфарма».

### 10.3. ДЕЗИНФЕКТАНТЫ ДЛЯ ОБРАБОТКИ ПОМЕЩЕНИЙ И СРЕДСТВА 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.

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 — 0,01–1,00%.

Спектр противомикробной активности

- Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas spp.*, *Chlamydia spp.*, *Ureaplasma spp.*, других инфекций, передаваемых половым путем (в том числе вирус простого герпеса), а также простейших — *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 дозирование

- 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 — равноценна использованию мыла с последующей обработкой спиртом; 4% раствор уступает 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.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность, дерматиты, аллергические реакции.
- *С осторожностью!* Беременность, кормление грудью.

### 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 хлоргексидина ацетатом — инактивация.
- Кора пробкового дерева — инактивация.
- Препараты, содержащие мыла, анионы, поверхностно активные вещества, — инактивация.

### Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена.

### Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

### 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.

### **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

Активен в отношении бактерий (оказывает бактерицидный эффект), грибов, вирусов, простейших, цист, спор. 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 дозирование

- Обработка кожи пациента до и после проведения операций — 1% раствор нанести смазыванием, спрей-методом, в виде влажной накладки, экспозиция не менее 2 мин.

- Обработка операционного поля — 10% повидон-йод при операции вагинальной гистерэктомии.
- 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 мыла 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.
- Обработка инструментов и предметов ухода за больными.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность, тиреотоксикоз, герпетический дерматит Дюринга, аденома щитовидной железы, одновременная терапия литием или радиоактивным йодом, период новорожденности (особенно у недоношенных детей). Недоношенные новорожденные (рожденные на сроке 32 нед и менее), дети весом менее 1,5 кг, регулярное использование у новорожденных.
- *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.
- При приеме большого количества внутрь — гипертиреозидизм или гипотиреозидизм.
- У новорожденных — гипотиреозидизм (при применении матерью во время беременности и при кормлении 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 — дать внутрь молоко каждые 15 мин или раствор крахмала/муки (из расчета 15 мг крахмала или муки на 500 мл воды) для абсорбции невсосавшегося йода. Можно использовать также 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

- Дезинфицирующие средства, содержащие ртуть, — несовместим.
- Окислители, соли щелочей и вещества с кислой реакцией — несовместим.

#### Беременность

Рекомендации FDA — категория 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 женщин приводит к повышению концентрации йода в молоке и появлению запаха йода от кожи грудничков.

#### Торговые наименования, формы выпуска и производители

##### Местное и наружное применение

- Аквазан<sup>а</sup>, 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<sup>а</sup>, 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<sup>а</sup>, мазь для наружного применения 10% — 20 г №1; Эгис Фармацевтический завод, ОАО, Венгрия.
- Бетадин<sup>а</sup>, раствор для местного и наружного применения 10% — 30 мл №1; 10% — 120 мл №1; 10% — 1000 мл №1; Эгис Фармацевтический завод, ОАО, Венгрия.

- Йодовидон<sup>а</sup>, 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<sup>а</sup>, 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<sup>а</sup>, аэрозоль для местного и наружного применения 57 г №1; РФ.
- Октасепт<sup>а</sup>, 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 неионизированной хлорноватистой кислотой:  $\text{NaOCl} + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{HOCl} + \text{NaOH}$ .

Ион гипохлорита ( $\text{ClO}^-$ ) 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**

Активен в отношении большинства бактерий, грибов, водорослей, вирусов (включая ВИЧ и вирус гепатита В) и простейших, цист *Echinococcus spp.*; медленно инактивирует споры.

#### **Фармакокинетика**

Не изучена.

#### **Показания к применению и дозирование**

- 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

- Аллергические реакции, раздражение кожи.
- Раздражение роговицы глаза с воспалением и эрозией эпителия при купании в бассейне, где вода обеззараживается натрием гипохлоритом.

### Передозировка

- Натрий 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, 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. Натрий тиосульфата 1,0–2,5% раствор может быть использован, хотя без особого успеха. Если натрий 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 тосилхлорамида.

### 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.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

### Парентеральное введение

- Натрий гипохлорит, концентрат для приготовления раствора для инфузий 0,6 мг/мл — 400 мл №1; РФ.

## Калия перманганат (*Potassium permanganate*)

Фармакологический/химический класс

- Другие антисептики и дезинфектанты.
- Антидоты.

Терапевтический класс

- Антисептик и дезинфектант в дерматологии.
- Все другие терапевтические средства.

Механизм действия

При соприкосновении с органическими веществами происходит 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 практике (0,02–0,1%).
- Антисептик и дезодоратор для промывания ран (0,1–0,5%).

Противопоказание

- Гиперчувствительность.

Побочные эффекты

- Концентрированный раствор вызывает раздражение кожи и ожоги слизистых оболочек.
- Оставляет на коже коричневые пятна.

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, тяже-

лые вагинальные кровотечения, перфорация стенки влагилица 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 (внутривенно 30 мл 5% раствора), цианокобаламин — до 1 мг, пиридоксин (внутримышечно 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.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

#### Местное и наружное применение

- 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; ПФК ЗАО, РФ.

### Йод (*Iodine*)

Фармакологический/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 кровотока.

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

Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, трихомонад, вирусов и некоторых форм 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 дозирование

- Воспалительные и инфекционные заболевания кожи, ссадины, порезы, микротравмы, раны, миозит, невралгия, воспалительные инфильтраты.
- Дезинфекция операционного поля, пред- и послеоперационная обработка операционного поля — кожу дважды протирают стерильным марлевым тампоном, смоченным в растворе. Общее время обработки — 4–6 мин; дезинфекция при проведении инъекций, пункций, катетеризации, обработка 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 транзитный гипотиреозидизм у новорожденных после вагинального применения у матерей типичного раствора йода во время родов).
  - ◇ Не использовать для обработки обширных и тяжелых ран — усиление побочного эффекта за счет увеличения абсорбции и раздражения мягких тканей.
  - ◇ Не использовать в виде компрессов и окклюзионных повязок.
- *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 длительном применении на обширных раневых поверхностях — «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. При отсутствии 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.
- Лечение (если пациент в сознании) — дать внутрь молоко каждые 15 мин или раствор крахмала/муки (из расчета 15 мг крахмала или муки на 500 мл воды) для абсорбции невсосавшегося йода. Можно также 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 высококораздражающей смеси.
- Средства с антитиреоидным 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, гидроклорид стрихнина, хинин и другие соли алкалоидов — несовместимы.

### Беременность

Категория рекомендаций FDA не определена. Не рекомендует-ся применять местно и внутрь — риск гипотиреоидизма и зоба у ребенка.

### Кормление грудью

Проникает в молоко при местном использовании или приеме внутрь и может вызвать гипотиреоидизм и развитие зоба у ребенка. Тем не менее кормящие женщины 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/химический класс

- Антисептик.
- Дезинфектант.

Терапевтический класс

- Антисептическое, дезинфекционное средство для местного применения.

### Механизм действия

Не установлен.

### Фармакологический эффект

- Дезинфицирующий.

### Фармакокинетика

Не изучена.

### Показания к применению и дозирование

- Дезинфекция рук – 1,0–1,5% 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.

### Противопоказание

- 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 проводились.

### Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

### Торговое наименование, форма выпуска и производитель

#### 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/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 кровотока 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

Активен в отношении бактерий, грибов, некоторых вирусов (включая ВИЧ).

### Фармакокинетика

Не изучена.

### Показания к применению и дозирование

- Дезинфекция эндоскопического оборудования 3% раствором — 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.
- При использовании назального спрея — почечная недостаточность.
- *С осторожностью!* Тяжелая ХСН, геморрагический инсульт, тромбофлебит.

### Побочные эффекты

- Ожоги кожи (концентрированные растворы) с белым струпом, боль может появиться спустя 1 ч.

### 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.

### Кормление грудью

Нет сведений о проникновении в грудное молоко.

Торговые наименования, формы выпуска и производители

### Местное и наружное применение

- 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; 3% — 1000 мл №1; РФ.

### Интраназальное введение

- Паркон\*, спрей назальный 1 мл №1; 29 мл №1; Розфарм, ООО, РФ.

### Бриллиантовый зеленый (*Virides nitens*)

Фармакологический/химический класс

- Красители.

Терапевтический класс

- Антисептики.

Механизм действия

Не установлен.

Фармакологический эффект

- Антисептический, активность значительно снижается в присутствии сыворотки.

Спектр противомикробной активности

- Грамположительные бактерии (*Staphylococcus spp.*).
- Грибы (*Candida spp.*).

Фармакокинетика

Не изучена.

Показания к применению и дозирование

- Свежие послеоперационные и посттравматические рубцы, нарушения целостности кожных покровов.

- ♦ Способ применения — наочно, наносят на поврежденную поверхность, захватывая окружающие здоровые ткани, 1–2% раствор.

### Противопоказание

- 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 мл; 1% — 10 мл; 1% — 20 мл; 2% — 1 мл; 2% — 10 мл; 2% — 20 мл; 1% — 15 мл; 1% — 25 мл; 1% — 30 мл; 2% — 15 мл; 2% — 25 мл; 2% — 30 мл; РФ.
- Бриллиантовый зеленый, раствор для наружного применения (спиртовой) 1% — 15 мл; 1% — 20 мл; 1% — 25 мл; 1% — 30 мл; 1% — 1000 мл; 2% — 10 мл; 2% — 15 мл; 2% — 20 мл; 2% — 25 мл; 2% — 30 мл; 2% — 1000 мл; ООО Асфарма, РФ.

### Борная кислота (*Acidum boricum*)

#### Фармакологический/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

Активен в отношении бактерий (слабый бактериостатический), грибов (фунгостатический).

### 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 таковой с неповрежденной кожей; 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 дозирование

- Опрелость, кольпит — смазывать пораженные участки 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

- Гиперчувствительность, ХПН, острые воспалительные заболевания кожи, беременность, кормление грудью.
- 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.

**Бензидамин (*Benzylamine*)**

## Фармакологический/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

- 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

Активен в отношении *Gardnerella vaginalis*.

## Фармакокинетика

Абсорбция через кожу и слизистые оболочки высокая. Элиминация почками в виде метаболитов, элиминация с фекалиями.

## Показания к применению и дозирование

- 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 и шейки 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 тромбофлебит поверхностных вен нижних конечностей (в составе комбинированной терапии);

состояние после склерозирования вен и флебэктомии; пост-флебитический 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); нефротоксический эффект.

### Передозировка

- Симптомы в основном отражают токсическое действие препарата на ЖКТ, почки и ЦНС; гипопротромбинемия; галлюцинации.
- Лечение симптоматическое.

### 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.

# Вакцины против инфекций

Наименование препарата	РЛС		Категория безопасности (FDA)	
	Разрешен		Беременность	Лактация
	при беременности	при лактации		
Вакцины против вируса папилломы человека: Гардасил* Церварикс*	Нет данных Нет данных	Нет данных Нет данных	В Нет данных	Ограничено Нет данных
Вакцина для профилактики краснухи	Нет	Нет данных	Х	Ограничено
Вакцина для профилактики герпетических инфекций	Нет	Нет	Х	Противопоказано

## 11.1. ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Согласно рекомендациям ВОЗ основой первичной профилактики рака шейки матки является вакцинация. Две вакцины (Гардасил\*, Церварикс\*) предотвращают первичную 16-HPV- и 18-HPV-инфекцию за счет повышения уровня антител против серотипов ВПЧ 16 и 18. Минимально эффективный уровень антител, который коррелирует с эффективностью вакцины, не известен. Они могут иметь некоторый перекрестный иммунитет с другими типами ВПЧ. Эффективность обеих вакцин против персистирующей ВПЧ-инфекции и цервикальной внутриэпителиальной неоплазии (CIN) II–III степени составляет 90–100%. Данные международного реестра свидетельствуют о безопасности вакцин и их регистрации более чем в 140 странах. Большинство отчетов свидетельствует о небольшом числе нежелательных явлений, чаще локальных, таких как покраснение, припухлость или боль в месте инъекции. Рекомендации ВОЗ о вакцинации девочек до начала половой жизни (средний рекомендуемый возраст 9–13 лет) позволят предотвратить рак шейки матки в течение их последующей жизни. В национальных рекомендациях по профилактике обязательным этапом после вакцинации должны быть скрининг и возможное лечение предраковых заболеваний шейки матки [FIGO: Global Guidelines for Cervical Cancer Prevention and

Control. October 2009 (Комплексная борьба с раком шейки матки. Краткое практическое руководство). WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2010].

### Гардасил\* (*Gardasil*)

Гардасил\* — вакцина против вируса папилломы человека, представляющая собой смесь вирусоподобных частиц рекомбинантных поверхностных белков ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18, действие которых усилено с помощью адьюванта.

#### 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.

#### Иммуногенность вакцины

Проведение полного курса вакцинации приводит к образованию специфических антител к четырем типам ВПЧ — 6, 11, 16 и 18 более чем у 98% вакцинируемых.

Вакцина обладает практически 100% эффективностью в предотвращении индуцированных ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 раковых заболеваний вульвы, влагалища, предраковых эпителиальных дисплазий и аногенитальных кондилом у женщин.

У юношей и мужчин вакцина предотвращает наружные генитальные поражения (аногенитальные кондиломы и перинеальную, перианальную внутриэпителиальную неоплазию, внутриэпителиальную неоплазию пениса I–III степени), вызванные ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов, в 90,6% случаев, а также анальную внутриэпителиальную неоплазию (AIN) I–III степени в 77,5% случаев.

#### Показания к применению

Вакцина показана к применению девочкам и женщинам в возрасте от 9 до 45 лет для предупреждения:

- рака шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала, вызванных ВПЧ 16 и 18 типов;
- аногенитальных кондилом, вызванных ВПЧ 6 и 11 типов;
- CIN I–III степени и аденокарциномы шейки матки *in situ* (AIS);
- внутриэпителиальной неоплазии вульвы (VIN) и влагалища (VaIN) I–III степени;
- внутриэпителиальной неоплазии анального канала I–III степени.

### 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 после первой прививки, а третья — через 3 мес после второй 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.

### 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\*, 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.

### Побочные эффекты

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;
  - ◇ болезненность и зуд 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 лиц, необходимо обеспечить медицинское наблюдение за привитыми в течение 30 мин. Места проведения вакцинации должны быть обеспечены средствами противошоковой терапии.

### Передозировка

Имелись сообщения о случаях введения вакцины Гардасил\* в дозах, превышающих рекомендованные. В целом характер и выраженность нежелательных явлений при передозировке были сопоставимы с таковыми при введении рекомендованных разовых доз вакцины.

### Клинически значимые взаимодействия

#### *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.

#### *Применение со стероидами.*

- Ингаляционные, местные и парентеральные иммунодепрессанты не влияли на иммунный ответ вакцины.

#### *Применение с системными иммунодепрессантами.*

- Данные об одновременном применении сильных иммунодепрессантов и вакцины Гардасил\* отсутствуют.

### Беременность и кормление грудью

- Рекомендации FDA — категория В. Специально спланированных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Потенциальное воздействие вакцины на репродуктивную функцию женщины и на плод у беременных не изучалось. Нет данных о том, что введение вакцины Гардасил оказывает нежелательное воздействие на фертильность, беременность или на плод.

Следует предупредить пациенток о необходимости предохранения от беременности в течение курса вакцинации, а при наступлении беременности вакцинацию следует отложить до ее завершения.

Клинические испытания, в ходе которых проверяли эффективность, иммуногенность и безопасность вакцины у кормящих матерей и младенцев, показали, что вакцину Гардасил\* можно вводить кормящим женщинам.

Торговое наименование, форма выпуска и производитель

- Гардасил®, суспензия для внутримышечного введения 0,5 мл/доза; флакон 3 мл; Merck Sharp&Dohme B.V., Нидерланды.

### 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 адъювантной системы AS04.

Состав

Одна доза вакцины (0,5 мл) содержит:

- активные вещества: 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 месяц). 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.
- Адъювантная система AS04 вызывает более длительный иммунный ответ, превосходящий таковой при использовании солей алюминия в качестве адъюванта. Титр антител при использовании AS04 был как 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 персистирующей инфекции, предраковых поражений шейки матки и рака шейки матки (плоскоклеточного и аденокарциномы) у девочек и женщин от 9 до 25 лет, обусловленных вирусами папилломы человека высокого онкогенного риска.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов вакцины.
- Реакция повышенной чувствительности на предшествующее введение Церварикса\*.
- Острые лихорадочные состояния, в том числе вызванные обострением хронических заболеваний.

### Способ применения и дозирование

- Церварикс\* вводят внутримышечно в область дельтовидной мышцы.
- Церварикс\* ни при каких обстоятельствах нельзя вводить внутривенно или внутрикожно.
- 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 9 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.
- При необходимости изменения графика вакцинации вторая доза может быть введена через 1,0–2,5 мес после введения первой дозы, а третья доза — через 5–12 мес после введения первой дозы.

### Побочные эффекты

После введения вакцины в отдельных случаях могут развиваться местные и общие реакции.

- Часто: местные реакции, включающие боль, покраснение, припухлость, зуд, сыпь, крапивница, головная боль, миалгия, артралгия, тошнота, рвота, диарея, боли в области живота, лихорадка, чувство усталости.
- Редко: лимфаденопатия, инфекции, верхних дыхательных путей, головокружение, прочие реакции в месте введения, включающие уплотнение, снижение местной чувствитель-

ности, обморочные состояния, вегетососудистые реакции, иногда сопровождающиеся тонико-клоническими движениями, аллергические реакции (включая анафилактические и анафилактоидные реакции), отек Квинке.

### Передозировка

До настоящего времени о случаях передозировки не сообщалось.

### Клинически значимые взаимодействия

Вакцина Церварикс\* может применяться одновременно с другими вакцинами, такими как: инактивированная вакцина для профилактики полиомиелита, вакцина для профилактики гепатита А, вакцина для профилактики гепатита В рекомбинантная и комбинированная вакцина для профилактики гепатитов А и В (например Твинрик). В этом случае вакцины должны вводиться в разные участки тела разными шприцами.

В ходе клинических исследований было установлено, что примерно 60% женщин, получавших вакцину Церварикс\*, применяли оральные контрацептивы (ОК). Данные об отрицательном влиянии ОК на эффективность вакцины Церварикс\* отсутствуют.

Предполагается, что у пациентов, получающих иммунодепрессанты, адекватный иммунный ответ может быть не достигнут.

### Беременность и кормление грудью

- Рекомендации FDA: категория 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 рекомендует отложить и проводить ее после родов.

### Торговое наименование, форма выпуска и производитель

- Церварикс®, суспензия для внутримышечного введения 0,5 мл/доза; флакон 0,5; GlaxoSmithKline Biologicals, Бельгия.

## 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, допускаются розоватый оттенок, гигроскопична.

## Состав

Одна прививочная доза вакцины (0,5 мл) содержит:

- аттенуированный штамм вируса краснухи не менее 1000 ТЦД<sub>50</sub> (тканевых 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; неомидина сульфат — не более 25 мкг (возможны варианты в зависимости от фирмы-производителя).

## Показания к применению

- 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.

## Способ применения и дозирование

- 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. Не пригодны 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.

### Противопоказания

- Иммунодефицитные состояния.
- Злокачественные заболевания крови и новообразования; при назначении иммунодепрессантов и лучевой терапии прививку проводят не ранее чем через 12 мес после окончания лечения.
- Беременность.
- 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 чем через 1 мес после выздоровления.
- Примечание: ВИЧ-инфицирование не является противопоказанием к вакцинации.

### Побочные эффекты

- 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.

### Клинически значимые взаимодействия

- 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.

### Беременность

Рекомендации FDA — категория 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.

### Лекарственная форма

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 ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ

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 к применению

- Лечение больных герпетической инфекцией с тяжелыми рецидивирующими формами герпетических поражений кожи и слизистых различной локализации.

### Способ применения и дозирование

- 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 внутривенно 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.
- Не пригоден к применению препарат в ампулах с нарушенной целостностью, маркировкой, а также при изменении его физических свойств (цвета, вида сухой формы и др.), с истекшим сроком годности, при неправильном хранении.
- Вскрытая ампула хранению не подлежит.
- Вскрытие ампул, растворение препарата и процедуру вакцинации осуществляют при строгом соблюдении правил асептики.

### Противопоказания

- 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.
- Беременность.
- 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.

### Побочные эффекты

- 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.

### Беременность

Рекомендации FDA — категория X.

### Кормление грудью

Вакцинация противопоказана в период лактации.

### Лекарственная форма

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<sup>+</sup>, лиофилизат для приготовления раствора для внутрикожного введения №10; РФ.
- Вакцина герпетическая, суспензия для инъекций 0,300000011920929 мл №10; РФ.
- Витагерпавак<sup>+</sup>, лиофилизат для приготовления раствора для внутрикожного введения 0,300000011920929 мл №5; Витафарма, 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 альтернатива хирургическому вмешательству, является медикаментозный аборт с применением антипрогестинов. В Российской Федерации использование этого метода разрешено с применением мифепристона при сроках, не превышающих 42 дней аменореи. В настоящее время зарегистрирован отечественный препарат мизопростол 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.

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 на окситоцин, 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, скорее, 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.

Для выполнения медикаментозного прерывания беременности обязательным является 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 направить 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 метода с пациенткой должно быть проведено тщательное консультирование и подписано информированное согласие на проведение медикаментозного аборта.

**Технология использования метода.** С целью прерывания беременности малого срока производится прием препарата 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)<sup>1</sup>.

Через 48 ч пациентка в присутствии врача принимает препарат мизопропрост 2 таблетки по 200 мкг (общая доза 400 мкг) внутрь однократно. При увеличении срока беременности до 63 дней аменореи мизопропрост 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 мизопропростом. Они ингибируют простагландин-синтазу, но не блокируют эффект экзогенного аналога простагландинов, таких как мизопропрост.

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 гемотрансфузия. Маточное кровотечение, требующее немедленно проведения выскабливания/аспирации, может наблюдаться у 0,2–1,0% 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:

- эхография выявляет прилегающее образование, наводящее на мысль о внематочной беременности;
- эхография перед прерыванием беременности не производилась и не наблюдается кровотечение в ответ на медикаменты.

<sup>1</sup> Применение 200 мг мифепристона не менее эффективно применения 600 мг (Kulier R., Kapp N., Gülmezoglu A.M., Hofmeyr G.J., Cheng L., Campana A. Medical methods for first trimester abortion. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011. Issue 11. Art. No.: CD002855. DOI: 10.1002/14651858.CD002855.pub4).

*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  $\beta$ -субъединицы ХГ в периферической крови.

При неудачном исходе медикаментозного аборта (неполный аборт, продолжающаяся беременность), который встречается в 2–5% случаев, прерывание беременности следует завершить вакуум-аспирацией или выскабливанием.

*Побочные эффекты.* Большинство пациенток (85%) не предъявляют 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 1 ч после приема мифепристона прием препарата следует повторить в той же дозе.

### **Преимущества медикаментозного метода прерывания беременности ранних сроков**

- Высокая эффективность, безопасность и приемлемость.
- Отсутствие риска, связанного с анестезией.
- Отсутствие риска осложнений, связанных с хирургическим вмешательством (механическое повреждение эндо- и миометрия, травматизация цервикального канала).
- Снижение риска развития восходящей инфекции и связанных с ней осложнений.
- Исключение опасности передачи ВИЧ-инфекции, гепатита В и С и др.
- Отсутствие психоэмоциональной травмы, возникающей при хирургическом аборте, особенно для первобеременных.
- Отсутствие неблагоприятного влияния на репродуктивную функцию.
- Предоставление женщине права выбирать метод, высокая удовлетворенность методом.

Метод имеет и некоторые недостатки: он менее эффективен, чем хирургический метод (90–98% по сравнению с более чем 99%). Медикаментозный метод прерывания беременности связан с большей затратой времени и большим числом посещений кабинета.

### **Мифепристон (*Mifepriston*)**

См. главу 1 раздел 1.2 «Лекарственные средства, повышающие тонус и сократительную активность миометрия».

### **Мизопропростол (*Misoprostol*)**

См. главу 1 раздел 1.2 «Лекарственные средства, повышающие тонус и сократительную активность миометрия».

## **12.2. НЕГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ**

### **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 II, *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 сперматоцидного 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 пременопаузальном 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, эрозия шейки матки, сальпингоофорит, кольпит, 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, покалывание, чувство жара, раздражение кожи, влагалища, прямой кишки или полового члена.

### 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, суппозитории вагинальные 18,9 мг №10; Нижфарм, ОАО, РФ.
- Гинекотекс, таблетки вагинальные 20 мг №10; 20 мг №12; Верофарм, ОАО (г. Москва), РФ.
- Контратекс, суппозитории вагинальные 18,9 мг №10; Московская фармацевтическая фабрика, ЗАО, РФ.
- Сперматекс, суппозитории вагинальные 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; Шрея Лайф Сайенсиз Пвт. Лтд, Индия.
- Фарматекс, капсулы вагинальные 18,9 мг №2; 18,9 мг №4; 18,9 мг №6; 18,9 мг №12; Иннотера Шузи, Франция.
- Фарматекс, крем вагинальный 12 мг/г — 72 г №1; Иннотера Шузи, Франция.
- Фарматекс, суппозитории вагинальные 18,9 мг №5; 18,9 мг №10; Иннотера Шузи, Франция.
- Фарматекс, таблетки вагинальные 20 мг №12; Иннотера Шузи, Франция.
- Фарматекс, тампоны вагинальные 60 мг №2; 60 мг №6; Иннотера Шузи, Франция.

**Ноноксинол (Нопохупол)**

Фармакологический/химический класс АТХ

- Не определен. Спермицидное средство.

Терапевтический класс АТХ

- Спермицидное средство.

**Механизм действия**

Связываясь с липопротейнами 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 производить 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, эрозия шейки матки, сальпингоофорит, кольпит, 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<sup>+</sup>, суппозитории вагинальные 120 мг №6000; 120 мг №10; Амкафарм Фармасьютикал ГмбХ, Германия.
- Патентекс Овал Н<sup>+</sup>, суппозитории вагинальные 75 мг №3; 75 мг №6; 75 мг №12; Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА, Германия.
- Стерилин<sup>+</sup>, суппозитории вагинальные 100 мг №5; Ветроуз Инк. (дба Роуз Лаборэториз), США.

#### **Внутриматочные медьсодержащие спирали**

##### Фармакологическая группа

- Контрацептив негормональный.

##### Механизм действия

Медь вызывает местную воспалительную реакцию и лизосомальную активацию, приводящую к сперматоцидному эффекту (сперма теряет способность к оплодотворению яйцеклетки).

##### Фармакологический эффект

- Контрацептивный.

##### Фармакодинамика

Медь проявляет контрацептивные свойства и делает стержень спирали рентгеноконтрастным.



### Показание к применению

- Контрацепция внутриматочная.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Маточные кровотечения неясной этиологии.
- Злокачественные опухоли тела или шейки матки.
- Воспалительные заболевания органов малого таза, венерические заболевания в течение последнего года.
- Беременность (в том числе подозреваемая).

### Побочные эффекты

Боль в брюшной полости (спазмы) во время или непосредственно после введения или удаления (особенно у нерожавших); обморок, брадикардия, невровазкулярные 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.

# Приложение 1

---

## Влияние лекарственных препаратов на плод

Вплоть до начала XX в. 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 нарушения развития плода не анализировались, это усиливало убеждение об автономности патологических процессов у плода.

Это заблуждение было разрушено 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 от использования 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, в течение которых 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. В связи с этим плацента выступает в качестве своего рода места конечной биохимической защиты от экзогенных веществ перед их поступлением в кровотока плода. Для переноса химических веществ имеет значение толщина плацентарной мембраны. В начале беременности ее толщина относительно большая — 25 мкм, а в последний триместр 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 анте- и интранатальной терапии. В 1969 г. были опубликованы результаты экспериментальных исследований И.П. Романюгина, установившего, что введение беременным самкам крыс окситоцина и гидроксидиона натрия сукцинат (известный под названиями Виадрил и Предион) 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 дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях плаценты под влиянием

внутривенозного введения окситоцина. Менее вредным оказалось его подкожное введение. Практически не вызывала изменений биоэнергетики стимуляция родовой деятельности внутривенозным 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 гидроксицидидона натрия сукцинат (известный под названиями Виадрил и Предион), применявшийся с целью обезболивания родов. В то же время использование для обезболивания родов оксидутирата натрия не только не приводит к нарушениям 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 (Кирющенков А.П., Тараховский М.Л., 1990). Органы плода, особенно ЖКТ, сообщаются с амниотической полостью и наполняющей ее жидкостью, поэтому присутствующие 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, могут быть классифицированы по их способности вызывать неспецифические и специфические токсические эффекты у плода.

Неспецифические реакции могут индуцировать большинство 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.

Специфические токсические действия препаратов подразделяют на эмбриотоксические, фетотоксические и тератогенные.

**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 как структурных, так и функциональных отклонений. Так, например, индометацин, как и большинство НПВП, полузаемых беременными в I триместре, ведет к гипотрофии 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 годах прошлого века контролируемые исследования показали, что диэтилстильбэстрол не уменьшает риск самопроизвольного аборта, преэклампсии, преждевременных родов, невынашивания беременности, как и не повышает вообще вероятность рождения живого ребенка. В конце 60-х годов выяснилось, что у женщин, матери которых полузали диэтилстильбэстрол, повышен риск развития аденокарциномы шейки матки и влагалища (очень редкая форма рака в возрасте до 50 лет), а у мужчин — болезнью 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, ретиноиды — тератогены с длительным латентным периодом — могут повлиять на развитие плода даже в случае завершения курса их применения до зачатия.

Прием лекарственных средств отцом сказывается на гаметогенезе, может также вызвать пороки развития плода. К таким препаратам относят средства для наркоза, противосудорожные средства, диазепам, спиронолактон, циметидин. Например, прием диазепама отцом увеличивает риск незаращения верхней губы и/или нёба у будущего ребенка. В сперме мужчин, получающих противосудорожные 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, подвергнувшегося 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, нарушениям 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, скоростью эмбриогенеза, 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, химиотерапев-

тические препараты (антиметаболиты, алкилирующие средства), антиконвульсанты (триметадион, вальпроевая кислота, фенитоин, карбамазепин), андрогены, варфарин, даназол, диэтилстильб-эстрол, литий, ретиноиды, талидомид.

В 1991 г. начала работу международная комиссия ВОЗ по контролю применения 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 по пользе этих медикаментов.

Сложнее обстоит вопрос с мультивитамино-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 определения взаимодействия более чем трех (!) ингредиентов. Именно 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 был проведен ряд исследований, проливающих свет на дискуссионный вопрос о применении витаминов (подробнее см. главу VII «Возможности прегравидарной подготовки»).

И конечно, недопустимо назначение препаратов, не предназначенных для беременных, в том числе Магне В<sub>6</sub>. Его получают от 27 до 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 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 (Food and Drug Administration – FDA), очень сходны и содержат пять основных категорий.

**КАТЕГОРИЯ А** – препарат, который использовали большое количество беременных (в том числе и в контролируемых исследованиях) и женщин детородного возраста, при этом не существует обоснованных данных о том, что его использование привело к увеличению частоты пороков 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 клинические испытания с участием людей не проводились. Лекарственное средство данной категории следует назначать только в том случае, если польза от его применения превосходит потенциальный риск для плода (пример: нифедипин, омега-3).

**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 указывают 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 обычен. Они дают частичный центральный  $\alpha$ -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 понизить 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, рауфольфии 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 применять с большой осторожностью.

**$\beta$ -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 снижение 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, артериоларные и смешанные вазодилататоры. К типичным венозным вазодилататорам относится нитроглицерин. Он снижает артериальное давление у матери, улучшает фетоплацентарное кровообращение, считают, что он не снижает артериальное давление плода. Однако препарат отнесен к категории С. Рекомендуют его применять только во время родов. Гидралазин (например, Апрессин) (категория С) — артериоларный вазодилататор. У женщин он может вызывать тахикардию, стенокардию, нарушение функции ЖКТ, сопрово-

ждающееся 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 потенциалозависимые 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 относятся 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 функций почек, наличием симптомов перегрузки правых отделов сердца (Серов В.Н., Стри-

жаков 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. Длительная 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 гипербилирубинемия у новорожденного. Некоторые авторы рекомендуют избегать назначения фуросемида (категория С) 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 препараты

Наиболее распространенная группа — **нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)**. Эта группа препаратов обладает анальгетическими и жаропонижающими свойствами и особенно выраженной противовоспалительной активностью. К препаратам этой группы относят ряд производных фенилпропионовой, фенилуксусной кислот (ибупрофен, диклофенак — категория В), соединения, содержащие индольную группу (индометацин — категория С), препараты пиразолонового ряда (фенилбутазон — категория С).

Нередко эти лекарства беременные применяют при самолечении в различные сроки беременности, не отдавая себе отчет 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 (Larimore W.L., Petrie K.A., 2000). В ближайшие часы после введения препаратов 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 оказывают эмбриотоксическое действие, могут приводить к гипоплазии левого желудочка, дефектам 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 триместрах 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).

Проведенное 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 назначение таких малых доз способствовало снижению частоты тяжелых форм этих осложнений; отмечалась четкая тенденция к пролонгированию беременности, снижению частоты преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела (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 в комплекс профилактических и лечебных мероприятий первичной плацентарной недостаточности микродоз ацетилсалициловой кислоты способствовало улучшению кровотока в микрососудах, коррекции тканевой гипоксии и подавлению апоптоза.

Несмотря на то что частота развития гестозов у женщин с отягощенным течением настоящей беременности не снижалась, отмечалось достоверное снижение 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. Описаны также мембраностабилизирующие эффекты ацетилсалициловой кислоты (Фролов В.А., 1986).

В последние годы все большее внимание специалистов направлено на новую группу НПВП — **селективные ингибиторы циклооксигеназы-2**. К ним относят целекоксиб, валдекоксиб, рефекоксиб. Их преимущества по сравнению с классическими НПВП заключаются в значительно меньшей токсичности, меньшем влиянии на плод, высокой эффективности. В 2002 г. было проведено контролируемое исследование по сравнению безопасности применения селективного ингибитора циклооксигеназы-2 целекоксиба с неселективным НПВП индометацином. По данным исследования, целекоксиб значительно безопаснее индометацина (Stika C.S., Gross G.A., Leguizamón G., 2002).

Существует предположение, что селективные НПВП 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 снижает 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 при ИППП, инфекциях 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 или сочетающейся с хронической инфекцией, 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, гормонозависимая 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 при приеме 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 снижают 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 на плод антидиабетических препаратов установить сложно, поскольку 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 сахар-

ным диабетом должны применять инсулин. В последнее время появились сведения о повышении риска возникновения пороков сердца у детей на фоне инсулинотерапии, однако необходимы более глубокие исследования (Kallen B.A., Olausson P., 2003).

Уровень перинатальной смертности при применении сульфаниламидных гипогликемических средств высокий: 63% при применении хлорпропамида (категория D), 23% на фоне лечения толбутамидом (категория D) (Вереина Т.Л., Матвеев А.Б., 2000). Нарушаются процессы имплантации, отмечают резорбцию плода, остановку роста. В 6–13% случаев наблюдают аномалии развития (микрофтальм, анофтальмия, катаракта, анэнцефалия). 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 влияют 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 антибактериальные группы пенициллинов (пенициллин, ампициллин, оксациллин, диклоксациллин, амоксициллин) и группы цефалоспоринов (цефалексин, цефалотин, цефалоридин) (Серов В.Н., Стрижков А.Н., Маркин С.А., 1998).

Пенициллин (категория В) достаточно 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 свойством.

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  $\beta$ -лактамный антибиотик. Не обладает фетотоксическим и тератогенным действием.

Эритромицин (категория В) относят к группе макролидов. Относительно 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 Х), который ввиду гепатотоксичности противопоказан при беременности.

Левомецетины медленно выводятся из организма плода. оказывают тератогенное, эмбриотоксическое действие. В экспериментах на животных под влиянием левомецетина развивались анофтальмия, гидронефроз, а также отмечено снижение массы тела. Применение левомецетина во время беременности опасно из-за возможности развития у плода «серого» синдрома, связанного с нарушением процесса глюкуронизации в печени.

Индекс проницаемости плаценты для тетрациклинов 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 С) 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 с 12-й по 20-ю неделю беременности. Аналогичными свойствами обладают и гентамицин (категория С), тобрамицин (категория С), 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 (муравьиного дерева) 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. Разрешен к применению в I триместре антимикотик сертоконазол (Залаин).

**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.

Во время беременности противопоказаны также **фторхинолоны** (категория С): офлоксацин, цiproфлоксацин.

**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-фосфатдегидрогеназы. Не рекомендуют назначать нитрофураны в I триместре, в конце беременности и в родах.

Метронидазол (например, Трихопол, Клион) – антипротозойное средство. Легко преодолевает плацентарный барьер и проникает к плоду. В экспериментах на животных и в клинических наблюдениях не отмечены фетотоксические 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 нейроплегию).

**Противовирусные препараты.** Среди противовирусных препаратов наиболее приемлем ацикловир (категория С), однако его назначают по строгим показаниям. Количество возможных по-

следствий от его приема уменьшается по мере увеличения срока 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 одинаковая. 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 был 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-Bargwolf C., 2001). Возможно его применение при любом сроке беременности. Тем не менее его использование сопряжено с неудобствами — при продолжительном введении необходим контроль времени свертывания крови в связи с риском тромбоцитопении. По этой причине некоторые авторы предлагают использовать низкомолекулярный гепарин, он лишен недостатков, свойственных гепарину (Eldog A., 2002).

В качестве профилактического антиагрегантного средства во II и III триместрах беременности возможно применение малых доз 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 В<sub>6</sub> (категория А) (пиридоксин, пиридоксаль фосфат). В случае неэффективности применяют относительно 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 сернокислая магнезия. Она не оказывает эмбриофетотоксического действия. Сульфат магния — препарат выбора при лечении эклампсии. При эпилептических судорогах возможно применение карбамазепина, клоназепама, этосуксимида (категория С). Для данных препаратов доказан тератогенный эффект (поражают нервную трубку плода, повышают риск кровотечений у плода). Противопоказаны вальпроевая кислота, фенитоин, фенобарбитал в связи с выраженными тератогенными свойствами.

**Седативные и снотворные средства.** Наиболее приемлемы из этой группы препаратов буспирон и золпидем. Необходимо отказаться от применения бензодиазепинов (диазепам, оксазепам, хлордиазепоксид). Они повышают риск развития 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 привести к лекарственной зависимости у плода. Барбитураты противопоказаны (см. выше Противосудорожные средства).

Седативным и снотворным 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 назначение БАД (кава кавы, масло примулы вечерней, экстракт гинкго билоба, готу кола) (Радзинский В.Е., Михайленко Е.Т., Захаров К.А., 2002).

**Антидепрессанты.** Многие антидепрессанты относят к тератогенам, в том числе амитриптилин (категория D), кломипрамин (категория С), имипрамин (категория D), нортриптилин (категория D). Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) противопоказаны во время беременности. Относительно безопасен флуоксетин — ингибитор обратного захвата серотонина. Его можно применять в I триместре беременности. Используют также новые антидепрессанты сертралин (категория В), пароксетин (категория В) (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 (необоснованного назначения комбинаций лекарственных веществ) необходимо

помнить, что даже вне беременности назначение 1–5 препаратов приводит к развитию нежелательных эффектов у 5% пациентов, а при одновременном применении 15 медикаментов осложнения наблюдают у 54% больных. Беременность усугубляет данную ситуацию.

При назначении лекарственных средств беременным клиницисты должны следовать следующим 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, 2).

**Таблица 1.** Лекарственные средства и беременность

Группа препаратов	Безопасны	Относительно безопасны	Опасны, но польза может преобладать над риском	Противопоказаны
Анальгетики	Парацетамол	Гидрокодон <sup>(а)</sup> Гидроморфон <sup>(а)</sup> Диклофенак <sup>(б)</sup> Ибупрофен <sup>(б)</sup> Кетопрофен <sup>(б)</sup> Морфин <sup>(а)</sup> Напроксен <sup>(б)</sup> Оксикодон <sup>(а)</sup> Пироксикам <sup>(б)</sup> Сулиндак <sup>(б)</sup> Фентанил <sup>(а)</sup>	Ацетилсалициловая кислота <sup>(б)</sup> Индометацин <sup>(б)</sup> Кеторолак <sup>(б)</sup> Кодеин <sup>(а)</sup> Набуметон <sup>(б)</sup> Оксапрозин <sup>(б)</sup> Трамадол Этодолак <sup>(б)</sup>	
Антидепрессанты		Амфепбутамон Пароксетин Сертралин Флуоксетин	Амитриптилин Венлафаксин Дезипрамин Докселин Имипрамин Нефазодон Нортриптилин Тразодон	Ингибиторы МАО
Антикоагулянты/ антиагреганты		Гепарин <sup>(а)</sup> Далтепарин <sup>(б)</sup> Дипиридамол Тиклопидин Эноксапарин <sup>(а)</sup>	Ацетилсалициловая кислота <sup>(б)</sup>	Варфарин

Продолжение табл. 1

Группа препаратов	Безопасны	Относительно 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 <sup>(r)</sup> Хлорамфеникол <sup>(a)</sup>	Аминогликозиды Изониазид <sup>(e)</sup> Итраконазол Кетоконазол (системное применение) Миконазол (системное применение) Пентамидин Пиразинамид <sup>(e)</sup> Рифампицин <sup>(e)</sup> ТМП/СМК <sup>(a)</sup> Флуконазол Этамбутол <sup>(e)</sup>	Доксициклин Норфлоксацин Офлоксацин Тетрациклин Ципрофлоксацин
Гиполипидемические средства		Колестипол <sup>(ж)</sup> Холестирамин <sup>(ж)</sup>	Гемфиброзил	Ловастатин Правастатин Симвастатин Флувастатин
Гормональные препараты			Глюкокортикоиды <sup>(a)</sup> (системное применение) Прогестагены <sup>(ж)</sup>	Пероральные контрацептивы Эстрогены
Диуретики <sup>(n)</sup>			Амилорид Буметанид Гидрохлортиазид Индапамид Метолазон Спиронолактон Торасемид Триамтерен Хлорталидон Хлортиазид Фуросемид Этакриновая кислота	
Желудочно-кишечные средства	Антацидные средства Аттапулгит Каолин/пектин Лоперамид Метоклопрамид Подорожника семя	Висмута субсалицилат Дицикловерин Докузат натрия Казантранол Лансопразол Омепразол Сенна Симетикон Сукральфат Фенолфталеин Цизаприд Блокаторы H <sub>2</sub> -рецепторов гистамина		Мизопростол

Группа препаратов	Безопасны	Относительно безопасны	Опасны, но польза может преобладать над риском	Противопоказаны
Препараты для лечения бронхиальной астмы		Беклометазон (ингаляционное применение) Ипратропия бромид Кромолин Недокромил Орципrenaлин <sup>(M)</sup> Пирбутерол <sup>(M)</sup> Сальбутамол <sup>(M)</sup> Флунизолид (ингаляционное применение) Сальметерол <sup>(M)</sup> Теофиллин Триамцинолон (ингаляционное применение)		
Противокашлевые средства		Декстрометорфан	Гвайфенезин Псевдоэфедрин Фенилпропаноламин	
Противорвотные средства	Доксиламин <sup>(A)</sup> Меклозин <sup>(A)</sup> Метоклопрамид Пиридоксин	Гранисетрон Дименгидрилат <sup>(A)</sup> Ондансетрон Прометазин Прохлорперазин Скополамин Триметобензамид		
Противосудорожные средства <sup>(M)</sup>	Магния сульфат <sup>(O)</sup>		Габапентин Карбамазепин Клоназепам ламотригин Этосуксимид	Вальпроевая кислота Примидон Фенитоин Фенобарбитал
Сахаропонижающие средства	Инсулины	Акарбоза Метформин	Глибенкламид <sup>(A)</sup> Глипизид <sup>(B)</sup>	
Сердечно-сосудистые средства		Атенолол <sup>(N)</sup> Гидралазин Дигоксин Доксазозин Клонидин Лабеталол <sup>(N)</sup> Лидокаин Метилдофа Метопролол <sup>(N)</sup> Празозин Прокаинамид Пропранолол <sup>(N)</sup> Теразозин Тимолол <sup>(N)</sup> Хинидин	Амлодипин Верапамил (до 12 нед и во время кормления) Дилтиазем Нитраты Нифедипин Фелодипин	Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) Лозартан
Седативные и снотворные средства		Буспирон Золпидем	Бензодиазепины <sup>(A)</sup>	Барбитураты

Окончание табл. 1

Группа препаратов	Безопасны	Относительно безопасны	Опасны, но польза может преобладать над риском	Противопоказаны
Тиреоидные гормоны и анти тиреоидные средства	Левотироксин тиронид		Калия йодид Пропилтиоурацил <sup>(к)</sup> Тиамазол	
H <sub>1</sub> -блокаторы <sup>(а)</sup>	Трипролидин Хлорфенамин	Астемизол Бромфенирамин 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

<sup>(а)</sup> Длительное применение во время беременности или прием высоких доз при доношенной беременности ведет к появлению у новорожденного лекарственной зависимости.

<sup>(б)</sup> 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.

<sup>(в)</sup> Применение в III триместре повышает риск послеродового кровотечения. Длительное применение может привести к остеопении у матери.

<sup>(г)</sup> Противопоказан в I триместре.

<sup>(д)</sup> Противопоказаны в последние недели беременности.

<sup>(е)</sup> Нелеченый туберкулез вызывает у матери и плода гораздо более тяжелые осложнения, чем противотуберкулезные средства.

<sup>(ж)</sup> Не всасываются в кишечнике, но при длительном приеме в высоких дозах снижают всасывание жирорастворимых витаминов (А, D, E, K) и за счет этого могут оказать тератогенное действие.

<sup>(з)</sup> 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 приводит к надпочечниковой недостаточности у новорожденного.

<sup>(и)</sup> Назначают в первые месяцы беременности для предупреждения привычного выкидыша и при угрожающем аборте, а также для лечения недостаточности желтого тела в ранние сроки беременности.

<sup>(к)</sup> Препарат выбора для лечения тиреотоксикоза у беременных.

<sup>(л)</sup> Применяют только при сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях. Диуретики не предотвращают преэклампсию и не влияют на ее течение, но уменьшают плацентарный кровоток.

<sup>(м)</sup> Вызывают тахикардию у матери, реже у плода. Возможно развитие у матери гипергликемии и артериальной гипотонии, а у новорожденного — гипогликемии.

<sup>(н)</sup> Дозу снижают, однако она должна быть достаточной для предупреждения эпилептических приступов. 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 обнаружения пороков развития у плода и решения вопроса о прерывании беременности как можно раньше проводят УЗИ и исследование околоплодных вод.

<sup>(о)</sup> Препарат выбора при эклампсии.

<sup>(п)</sup> У новорожденного возможны брадикардия (обычно возникает внутриутробно), артериальная гипотония, гипогликемия и угнетение дыхания. Не назначают β-адреноблокаторы по возможности в I триместре и отменяют за 2–3 сут до предполагаемого срока родов.

**Таблица 2.** Наиболее безопасные лекарственные препараты (Larimore W.L., Petrie K.A., 2000)

Группа 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), нитрофуранцин, 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 <sub>6</sub>
Антигипертензивные средства	$\beta$ -Адреноблокаторы, гидралазин, метилдопа, празозин
Антипаразитарные средства	Кротамитон, перметрин, пиетрин
Глюкокортикоиды	Ингаляционные глюкокортикоиды, глюкокортикоиды эндоназально, преднизон, преднизолон
Противотуберкулезные средства	Этамбутол, изониазид, рифампин
Противовирусные средства	Амантадин, ацикловир
Антигистаминные средства	Цетиризин, хлорфениррамин, 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	$\beta$ -Адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, дигоксин, нитроглицерин
Средства, применяемые при запорах	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 несет в себе колоссальные возможности. Однако наряду с положительными аспектами появилось множество и отрицательных сторон, в частности употребление табака, алкоголя, наркотических веществ. Вероятно, не стоит 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 приведшие к грани 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 по их применению в связи с возрастом, сопутствующей соматической патологией, аллергическими реакциями, способностью к кумуляции и др. Отсутствие защитных механизмов у бластоцисты, зародыша и эмбриона и недостаточных знаний по влиянию того или иного лекарственного препарата на плод требует назначения любых препаратов исходя из интересов не только матери, но и плода. И в этом отношении основным правилом врача должен быть принцип «Не навреди».

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.

## ЛС, которые следует избегать или необходимо применять с осторожностью при беременности

ЛС (триместр беременности)	Комментарий
Абакавир	Производители рекомендуют исключить
Абциксимаб	Производители рекомендуют применять только тогда, когда польза для беременной превышает возможный риск для плода
Агонисты 5-HT <sub>1</sub> -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 беременности дезлоратадина, гидроксизина, лоратадина, мизоластина и цетиризина
α <sub>1</sub> -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
Алпразолам	См. БД
Алпростадил (только при введении в мочеиспускательный канал у мужчин)	Изготовители рекомендуют использовать презерватив
Алтеплаза	См. Стрептокиназа
Амантадин	Исключить; токсичен в опытах на животных
Амикацин	См. Аминогликозиды
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 С <sub>пл</sub> )
Аминофиллин	См. Теофиллин

ЛС (триместр беременности)	Комментарий
Амиодарон (II, III)	Возможный риск развития зоба у новорожденных; применяют лишь при отсутствии альтернативного препарата
Амитриптилин	См. Антидепрессанты, ТЦА и родственные им препараты
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 беременности 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, АГ, брадикардия после парацервикального или эпидурального введения; метгемоглобинемия у плода при применении прилокаина и прокаина
Анестетики общие (III)	Угнетение дыхания у новорожденных; для поддержания общей анестезии пропофол в дозах $\leq 6$ мг/кг/ч, тиопентал натрия $\leq 250$ 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 <i>per os</i> (I, II, III)	Врожденные аномалии плода, гемorragии у плода и новорожденного
АПС	См. также Клозапин, Оланзапин, Кветиапин, Рисперидон, Сертиндол
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 беременности (в низких дозах, по-видимому, безвредна); в высоких дозах — преждевременное закрытие артериального протока у плода и вероятно стойкая легочная гипертензия у новорожденного; ядерная желтуха у новорожденных

ЛС (триместр беременности)	Комментарий
Атазанавир	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 $\geq 6$ 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 $\geq 1$ мес до и во время лечения, а также $\geq 2$ 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 Фенобарбитал
БАТ <sub>1</sub>	См. ИАПФ
БД	Избегать регулярного применения, использовать только по абсолютным показаниям (в последние недели беременности или во время родов в высоких дозах могут вызвать гипотермию, АГ и угнетение дыхания у новорожденных); при длительном применении беременной возможен синдром отмены у новорожденного
Бевацизумаб	См. ЦТС, Алемтузумаб
Беклометазон	См. ГК
Бетаксолол	См. БАБ
Бетаметазон	См. ГК
Бисопролол	См. БАБ
Бифосфонаты	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

ЛС (триместр беременности)	Комментарий
Будесонид	См. ГК
Буметанид	См. Диуретики
Бупивакаин	См. Анестетики местные; интратекально в малых дозах на поздних сроках беременности
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
Ванкомицин	Рекомендуют избегать применения, если ожидаемая польза не превышает потенциальный риск; чтобы уменьшить токсическое действие на плод, следует регулярно контролировать $C_{min}$ ЛС
Варфарин	См. Антикоагулянты <i>per os</i>
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 <i>per os</i>
Гестринон (I, II, III)	Исключить

ЛС (триместр беременности)	Комментарий
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
Гидроксихлорохин	Следует избегать применения для лечения ревматоидного артрита; см. также Противомаларийные средства
Гидрохлоротиазид	см. Диуретики
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 беременности; следует исключить беременность 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 $\geq 1$ мес после лечения ( <b>важно</b> : снижает эффективность контрацептивов <i>per os</i> ); при применении препарата у мужчин также необходима эффективная контрацепция во время и в течение $\geq 6$ 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 <i>per os</i>
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

<b>ЛС (триместр беременности)</b>	<b>Комментарий</b>
Дигоксин	Вероятно, потребуется изменить дозу
Диданозин	Рекомендуют применение в случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск
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. $\alpha_1$ -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 введения)	Исключить в I триместре беременности
Залеплон	Использовать только при необходимости и на короткое время; риск синдрома отмены у новорожденного при применении на поздних сроках беременности
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
Идарубицин	См. ЦТС
Идоксуридин	Производители рекомендуют исключить; тератогенное действие в опытах на животных



ЛС (триместр беременности)	Комментарий
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 $\geq 1$ мес до приема <i>n/o</i> , во время и $\geq 1$ мес после лечения; также следует избегать местного применения
Изофлуран	См. Анестетики общие
Имипрамин	См. Антидепрессанты, ТЦА и родственные им препараты
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 $\geq 6$ мес после лечения
Исрадиксин	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
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

ЛС (триместр беременности)	Комментарий
Карбамазепин (I)	Возможно тератогенное действие, в том числе 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 <sub>1</sub> 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 им препараты
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
Контрацептивы <i>per os</i>	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 беременности
Ламотриджин	Риск тератогенности; см. также ПЭС
Лансопризол	Изготовители рекомендуют исключить

ЛС (триместр беременности)	Комментарий
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 <i>per os</i>
Левифлоксацин	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 $C_{пл}$ 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 внутривенном применении при эклампсии; однако в чрезмерных дозах вызывает угнетение дыхания у новорожденного
Мапротилин	См. Антидепрессанты, ТЦА и родственные препараты
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
Метоклопрамид	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

<b>ЛС (триместр беременности)</b>	<b>Комментарий</b>
Мефлохин (I)	Изготовители сообщают о тератогенности в опытах на животных; следует избегать профилактического применения
Миансерин	См. Антидепрессанты, ТЦА и родственные им препараты
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 беременности 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
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

ЛС (триместр беременности)	Комментарий
Нитропруссид натрия	Избегать длительного применения — возможно накопление плодом цианидов
Нитрофурантоин (III)	Может вызвать гемолиз у новорожденных при применении в конце беременности
Нифедипин	См. БКК
Норгестимат	См. Контрацептивы <i>per os</i>
Норфлоксацин	См. Хинолоны
Норэпинефрин (I, II, III)	Исключить; может снизить плацентарный кровоток
Норэтистерон	Возможны маскулинизация плода женского пола и другие дефекты; см. также Контрацептивы <i>per os</i>
НПВС	Большинство изготовителей рекомендуют избегать применения (или применять лишь в случаях, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск); кеторолак противопоказан при беременности и родах
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 беременности 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 том числе 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 динатрия	См. Бифосфонаты

ЛС (триместр беременности)	Комментарий
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
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. $\alpha_1$ -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

ЛС (триместр беременности)	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>per os</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
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

ЛС (триместр беременности)	Комментарий
Симвастатин	См. Статины
Соматропин	Следует прекратить прием при наступлении беременности — 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 холестерина может влиять на развитие плода
Стрептокиназа (I, II, III)	Возможность преждевременной отслойки плаценты в первые 18 нед беременности; теоретически возможны геморрагии у плода; следует избегать применения в послеродовой период — возможно кровотечение у родильницы
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 <i>per os</i> противодиабетическими препаратами их прием следует прекратить за $\geq 2$ сут до родов
Такролимус	Исключить; токсичен в опытах на животных
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. $\alpha_1$ -Адреноблокаторы
Тербинафин	Рекомендуют применять только тогда, когда ожидаемая польза превышает риск
Тестостерон	См. Андрогены
Тетрациклины (I)	Влияние на развитие костей в опытах на животных



ЛС (триместр беременности)	Комментарий
Тетрациклины (II, III)	Изменение окраски зубов; при парентеральном введении 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 беременности
Тиопентал натрия	См. Анестетики общие; доза $\leq 250$ 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; змбриотоксичен в опытах на животных; см. также ОА
Трандолаприл	См. ИАПФ
Третиноин (I, II, III)	Тератогенность; необходима эффективная контрацепция в течение $\geq 1$ мес до начала приема <i>per os</i> , во время лечения и $\geq 1$ мес после его прекращения; также следует избегать местного применения
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
Фамциклоvir	См. Ациклоvir
Фелодипин	Исключить; см. также БКК
Фениндион	См. Антикоагулянты <i>per os</i>

ЛС (триместр беременности)	Комментарий
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
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
Хенодесоксихолевая кислота (I, II, III)	Теоретический риск влияния на метаболизм плода

ЛС (триместр беременности)	Комментарий
Хинаголид	Рекомендуют прекратить прием при наступлении беременности, 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
Хлордиазелоксид	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 цефпирома, который рекомендуют исключить
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
Эпозтины	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 <i>per os</i>
Этакриновая кислота	См. Диуретики
Этамбутол	Нет сведений о вредном влиянии
Этидронат динатрия	См. Бифосфонаты

ЛС (триместр беременности)	Комментарий
Этинилэстрадиол	См. Контрацептивы <i>per os</i>
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

akusher-lib.ru

## 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 (бромокриптин 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 фенobarбитал, 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, изготовители рекомендуют избегать назначения; кетотифен — исключить; клемастин способен вызывать неблагоприятные эффекты у младенцев
Альфакальцидол	См. Витамин D (и его активные метаболиты и аналоги)

ЛС	Комментарий
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 им препараты
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 им препараты	Количество ТЦА и родственных ЛС (в том числе миансерина и тразодона) слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие, однако большинство изготовителей рекомендуют избегать назначения; метаболиты доксепина могут вызвать седацию и угнетение дыхания
Антикоагулянты <i>per os</i>	Риск геморрагий, особенно при недостатке витамина К; следует исключить фениндион; варфарин, по-видимому, безопасен
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

ЛС	Комментарий
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 β-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
Бетаксолол	См. БАБ
Бетаметазон	См. ГК
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

ЛС	Комментарий
Валсартан	Изготовители рекомендуют исключить
Вальпроаты	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие
Ванкомицин	Проникает в ГМ; маловероятна значительная абсорбция после приема <i>per os</i>
Варфарин	См. Антикоагулянты <i>per os</i>
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, так как возможна гиперкальциемия у младенцев; рекомендуют исключить кальцитриол для местного применения
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
Гестагены	В больших дозах могут угнетать лактацию, но см. также Контрацептивы <i>per os</i> ; прогестерон, дидрогестерон и медроксипрогестерон проникают в ГМ
Гестоден	См. Контрацептивы <i>per os</i>
Гестринон	Изготовители рекомендуют исключить
Гидралазин	Проникает в ГМ, но нет сведений о вредном воздействии
Гидрокортизон	См. ГК
Гидроксизин	См. АГС
Гидроксикобаламин	Проникает в ГМ, но нет сведений о вредном воздействии
Гидроксихлорохин	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 введении ГК их количество в ГМ, по-видимому, слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие



ЛС	Комментарий
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 <i>per os</i>
Дексаметазон	См. ГК
Десмопрессин	Нет сведений о вредном воздействии
Дигидротахистерол	См. Витамин D (и его активные метаболиты и аналоги)
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

ЛС	Комментарий
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 том числе 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
Изосорбида мононитрат	Рекомендуют применение в случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск
Изотретиноин	Исключить
Имипенем (в качестве ингредиента)	Рекомендуют исключить; проникает в ГМ
Имипрамин	См. Антидепрессанты, ТЦА и родственные им препараты
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 $\geq 6$ мес после последнего введения
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 $\leq 24$ 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

ЛС	Комментарий
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
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 им препараты
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 <i>per os</i>	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

ЛС	Комментарий
Ламотриджин	Проникает в ГМ, но, по-видимому, не оказывает вредного влияния
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
Левакабастин	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие
Левоноргестрел	См. Контрацептивы <i>per os</i>
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 им препараты
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
Меропенем	Рекомендуют избегать назначения, если возможная польза не оправдывает потенциальный риск

ЛС	Комментарий
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 им препараты
Мидазолам	Проникает в ГМ; рекомендуют прервать КГ на 24 ч после введения
Мизопропростол	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
Мозксиприл	Изготовители рекомендуют исключить
Надолол	См. БАБ
Налидиксовая кислота	Риск для младенцев очень мал, но описан 1 случай гемолитической анемии
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

ЛС	Комментарий
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 Г-6-ФД
Нифедипин	Количество в ГМ слишком мало, чтобы оказать вредное воздействие, но рекомендуют исключить
Норгестимат	См. Контрацептивы <i>per os</i>
Норфлоксацин	Изготовители рекомендуют исключить
Норэтистерон	См. Гестагены, Контрацептивы <i>per os</i> ; 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
Палиперидон	Рекомендуют исключить; проникает в ГМ
Памидронат динатрия	Изготовители рекомендуют исключить
Пантопразол	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

ЛС	Комментарий
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
Пириметамин	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
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

ЛС	Комментарий
Ривастигмин	Рекомендуют исключить; в эксперименте проникает в ГМ животных
Рисперидон	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
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
Спиронолактон	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 введении



ЛС	Комментарий
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 введения
Теofilлин	Проникает в ГМ; возможно повышение возбудимости у младенцев; предположительно более безвредны длительно действующие препараты
Теразозин	Информация отсутствует
Тербинафин	Проникает в ГМ; рекомендуют исключить
Тетрациклины	Исключить (хотя всасывание и, следовательно, влияние на окраску зубов обычно предупреждается образованием хелатных соединений с кальцием, содержащимся в ГМ)
Тиамин (витамин В <sub>1</sub> )	При выраженном недостатке тиамина женщинам не следует кормить грудью, так как токсичный метилглиоксаль выделяется в ГМ
Тизанидин	Рекомендуют применение, только 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 им препараты
Трамадол	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

ЛС	Комментарий
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
Фамцикловир	Рекомендуют применять только тогда, когда ожидаемая польза превышает возможный вред
Фексофенадин	См. АГС
Фелодипин	Обнаружен в ГМ
Фениндион	См. Антикоагулянты <i>per os</i>
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
Хинаголид	Угнетает лактацию
Хинаприл	Рекомендуют исключить; проникает в ГМ
Хинидин	Значительное количество в ГМ, но сведения о вредном воздействии отсутствуют

ЛС	Комментарий
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
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

ЛС	Комментарий
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 <i>per os</i>
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 <i>per os</i>
Этосуксимид	Избегать назначения; проникает в ГМ, но нет сведений о вредном воздействии
Эфавиренз	КГ при ВИЧ-инфекции не рекомендуют
Эфедрин	Возможны возбуждение и нарушение сна

## Приложение 4

# Подготовка шейки матки к программированным родам<sup>1</sup>

### Введение

Одной из приоритетных задач современного акушерства является обеспечение благоприятного исхода беременности и родов для матери и плода — рождение здорового ребенка при сохранении здоровья матери. Бережное естественное родоразрешение приобрело особую значимость в связи с новыми возможностями подготовки родовых путей (шейки матки) к родам.

Готовность организма беременной к родам, состояние шейки матки во многом определяют течение и исход родов [1]. Своевременная и адекватная подготовка беременных к родам, достижение эффекта «зрелой» шейки матки позволяют рассчитывать на самостоятельное начало родовой деятельности и значительно снизить акушерский травматизм [2–6]. Развитие родовой деятельности на фоне отсутствия биологической готовности организма беременной к родам, нерациональное применение утеротонических средств приводят к формированию акушерских осложнений (аномалии родовой деятельности, декомпенсация плацентарной недостаточности, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты), которые, в свою очередь, способствуют развитию острой интранатальной гипоксии плода и определяют показания к экстренному оперативному родоразрешению [7, 8]. Среди всех показаний к кесареву сечению аномалии родовой деятельности составляют 12,0–26,8%. Вместе с тем увеличение числа оперативных родов до показателя, составляющего более 10–12%, не приводит к снижению перинатальной заболеваемости и смертности.

<sup>1</sup> Подготовка шейки матки к программированным родам. Медицинская технология. — М.: Медиабюро StatusPraesens, 2010. — 16 с. (авторы: *гл.-кор. РАМН, проф. В.И. Краснопольский, проф. В.Е. Радзинский, проф. Н.В. Башмакова, проф. Н.Д. Гаспарян, канд. мед. наук Ф.И. Гафиятуллина, проф. Н.П. Кирбасова, проф. В.В. Ковалёв, проф. В.А. Кулавский, проф. Л.С. Логутова, канд. мед. наук Н.М. Миляева, проф. В.А. Петрухин, проф. И.С. Савельева, проф. И.А. Салов, проф. И.Ф. Фаткуллин*). *Узреждение-разработчик*: Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии.

При наличии осложнений гестационного периода, угрожающих здоровью матери и плода (прогрессирующее течение гестоза, плацентарная недостаточность), формируются показания для досрочных индуцированных родов, необходимость которых по показаниям со стороны матери или плода составляет около 20%. Одним из важных условий для индукции родов является наличие «зрелой» шейки матки.

Еще бóльшую проблему представляет переносная беременность. Своевременное родоразрешение женщин в сроке доношенной беременности позволяет предупредить рождение переносного ребенка и уменьшить риск перинатальных осложнений и отдаленных последствий.

Отсутствие «зрелой» шейки матки при сроке беременности 40–41 нед является основанием для соответствующей оценки акушерской ситуации и активной тактики, направленной на подготовку родовых путей. При «незрелой» шейке матки нельзя проводить родовозбуждение и усиливать родовую деятельность из-за опасности нарушения сократительной деятельности матки, возникновения гипоксии и травмы плода [9].

При наметившейся тенденции к отходу от «агрессивного» акушерства приоритет принадлежит поиску малоинвазивных способов ускорения «созревания» шейки матки.

Работы по использованию мифепристона в акушерской практике известны с 90-х годов прошлого столетия. Y. Lefe Brave et al. (1990), R. Frydman et al. (1992), C. Leladdier et al. (1994) использовали мифепристон для «созревания» шейки матки и индукции родов. Авторы применяли мифепристон в дозе 200 мг в сутки перорально в течение 2 дней с высокой эффективностью. В работе D.A. Wing показано, что при назначении мифепристона по указанной схеме самопроизвольное развитие родовой деятельности наблюдается у 54% женщин против 18% при приеме плацебо. Промежуток времени от начала приема препарата до начала родов в среднем составляет  $36,8 \pm 11,6$  ч при использовании мифепристона и  $44,5 \pm 14,7$  ч после приема плацебо. Роды через естественные родовые пути произошли у 87,5% женщин, получавших мифепристон, и у 70% женщин после приема плацебо.

## **Показания к использованию медицинской технологии**

Отсутствие биологической готовности организма беременной к родам («незрелая» или недостаточно «зрелая» шейка матки):

- 1) при доношенной физиологической беременности или тенденции к ее перенашиванию;
- 2) при необходимости досрочного родоразрешения в интересах матери и/или плода при патологически протекающей беременности.

## Противопоказания к использованию медицинской технологии

### *Абсолютные:*

- любые противопоказания для родов через естественные родовые пути, в том числе полное предлежание плаценты, рубцовые деформации родовых путей, поперечное и косое положение плода, активный генитальный герпес;
- дородовое излитие околоплодных вод;
- рубец на матке;
- гестоз тяжелой степени (преэклампсия, эклампсия);
- нарушение свертывающей системы крови и лечение антикоагулянтами;
- острая и хроническая печеночная недостаточность;
- острая и хроническая почечная недостаточность;
- наличие тяжелых форм экстрагенитальной патологии (протезы клапанов сердца, инфекционный эндокардит в анамнезе, хронические обструктивные болезни легких, тяжелая форма бронхиальной астмы);
- тяжелые формы гемолитической болезни плода;
- рак шейки матки;
- индивидуальная непереносимость используемых медицинских средств.

### *Относительные:*

- острые и подострые воспалительные заболевания различной локализации;
- недоношенная беременность (менее 37 нед).

## Материально-техническое обеспечение

- «Миропристон»; МНН мифепристон, таблетки 200 мг; регистрационное удостоверение номер Р N002340/01; дата регистрации 21.07.2008 г.; ООО «ШТАДА Маркетинг», Россия.
- «Препидил»; МНН динопростон 0,5 мг — гель интрацервикальный; регистрационное удостоверение номер П N016051/01; дата регистрации 24.11.2009 г.; Пфайзер МФГ, Бельгия.

## Описание медицинской технологии

Общая концепция подготовки шейки матки к программированным родам состоит в следующем.

1. Без показаний не следует прибегать к ускорению «созревания» шейки матки. Все существующие медицинские препараты, кроме антипрогестинов, не действуют исключительно на шейку матки; в целом они усиливают сократительную активность матки и действуют на весь организм матери и на состояние плода.

2. Применению медикаментозных препаратов должно предшествовать общепринятое клиническое, лабораторное и ультразвуковое обследование беременной. Необходим анте- и интранатальный мониторинг за состоянием плода и сократительной активностью матки.
3. Тактика ведения новорожденных определяется оценкой состояния ребенка при рождении. Дополнительного лабораторного и функционального обследования детей, чьи матери во время беременности и/или родов получали простагландины или мифепристон, не требуется.

### **Показания к индукции программированных родов**

- Беременность, имеющая тенденцию к перенашиванию (40–41 нед).
- Осложненная беременность, требующая досрочного родоразрешения (резистентный к терапии гестоз легкой и средней степени тяжести, плацентарная недостаточность при удовлетворительном состоянии плода и др.).
- Экстрагенитальные заболевания (заболевания почек при отсутствии почечной недостаточности, сахарный диабет, сердечно-сосудистые, тяжелые заболевания легких, гестационная или хроническая гипертензия и др.), при которых пролонгирование беременности представляет высокий риск перинатальной и материнской заболеваемости и смертности.
- Задержка роста плода.
- Подозреваемый или установленный хориоамнионит.
- Гибель плода, анэнцефалия и другие аномалии развития, несовместимые с жизнью.
- Резус-конфликт, легкая форма гемолитической болезни плода.
- Другие причины.

### **Классификация для определения «зрелости» шейки матки**

Процесс размягчения и укорочения шейки матки принято называть «созреванием» шейки матки.

В основу классификации для определения «зрелости» шейки матки положены следующие признаки.

1. Консистенция (степень размягчения) шейки матки.
2. Длина влажной части шейки матки.
3. Проходимость цервикального канала.
4. Расположение шейки матки по отношению к проводной оси таза.
5. Местоположение предлежащей части. Шкала Е. Bishop (1964) в модификации J. Burnett (1966) является наиболее широко используемой во всем мире для определения «зрелости» шейки матки, что обусловлено ее простотой, удобством в практическом применении (см. таблицу).



Шкала оценки степени «зрелости» шейки матки

Признак	Степень «зрелости», баллы		
	0	1	2
Раскрытие шейки матки, см	Менее 1,5	1,5–3	3
Длина шейки матки, см	1,5 и более	1,5–0,5	0,5 и менее
Местоположение предлежащей части плода (головки) *	2 и выше	1	0 или ниже
Консистенция шейки матки	Плотная	Средней плотности	Мягкая
Положение шейки матки (по отношению к оси таза)	Кзади	Срединное	Кпереди

\* 2 — головка прижата ко входу в малый таз; 1 — головка малым сегментом во входе в малый таз; 0 — головка большим сегментом во входе в малый таз.

### Оценка «зрелости» шейки матки по шкале E. Bishop в модификации J. Burnett

Каждый признак оценивается от 0 до 2 баллов.

Суммарная оценка в баллах выражает степень «зрелости» шейки матки:

- а) 0–5 баллов — шейку матки расценивают как «незрелую»;
- б) 6–8 баллов — недостаточно «зрелая» шейка матки;
- в) 9–10 баллов — «зрелая» шейка матки.

Чем выше балл по данной шкале, тем ниже вероятность развития аномалий родовой деятельности и необходимость использования утеротонических средств.

### Выбор метода подготовки шейки матки к родам

Выбор метода подготовки шейки матки осуществляется с учетом следующих факторов.

1. Показания и срочность родоразрешения.
2. Степень зрелости шейки матки и ее длина.
3. Состояние микробиоценоза влагалища.
4. Состояние плода.
5. Степень риска развития аномалии родовой деятельности.
6. Степень инвазивности метода подготовки.

Наиболее рациональными методами подготовки шейки матки к проведению программированных родов являются таковые с применением антигестагенов («Миропристон») и простагландинов («Препидил»).

### Подготовка шейки матки мифепристоном

**Мифепристон** (Mifepristone) — синтетический антигестаген, конкурирующий с прогестероном на уровне его рецепторов. Препарат оказывает выраженное влияние на состояние шейки матки, что крайне важно для успешных родов (см. рисунок). Мифепристон снимает тормозящее влияние прогестерона на экспрессию

гена проколлагеназы и стимулирует высвобождение металлопротеиназ и коллагеназы. Мифепристон не вызывает гиперактивности миометрия; методика его применения проста, неинвазивна. Возможно применение его у беременных с воспалительными явлениями во влагалище, когда использование других методов противопоказано.



Механизм действия мифепристона

### Показания для применения «Миропристона» (МНН мифепристон)

«Незрелая» шейка матки (независимо от ее степени) по шкале E. Bishop при нормальном или нарушенном микробиоценозе влагалища.

### Противопоказания для применения «Миропристона» (МНН мифепристон)

Хроническая надпочечниковая недостаточность и/или длительная кортикостероидная терапия, гиперчувствительность, острая или хроническая почечная и/или печеночная недостаточность, порфирия, анемия, нарушения гемостаза, воспалительные заболевания женских половых органов, наличие тяжелой экстрагенитальной патологии, курящие женщины старше 35 лет.

## Фармакокинетика мифепристона

При пероральном приеме препарат быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте.

Мифепристон связывается с белками плазмы (альбумином и кислым  $\alpha_1$ -гликопротеином) на 98%, его абсолютная биодоступность составляет 69%.

Пик концентрации в сыворотке крови достигается через 1,5 ч после приема.

Период полувыведения 18 ч, метаболизируется в печени.

## Способ применения и дозы

Используется при целом плодном пузыре.

Принимается мифепристон перорально в дозе 200 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки в течение 2 дней с интервалом 24 ч.

Препарат принимается в присутствии врача, и вся схема подготовки проводится в стационаре под наблюдением медицинского персонала.

При отсутствии регулярной родовой деятельности через 48–72 ч после последнего приема мифепристона повторно производится оценка состояния шейки матки и при необходимости продолжается подготовка к родам простагландинами; при «зрелой» шейке матки показана амниотомия.

## Преимущества применения мифепристона

1. Высокая эффективность при «незрелой» шейке матки и у первородящих.
2. Наименьшая частота осложнений родов и кесарева сечения, что объясняется:
  - а) подготовкой миометрия к последующему применению утеротоников;
  - б) повышением эффективности родостимуляции.
3. Наименьшая частота развития дискоординации родовой деятельности или чрезмерно сильной сократительной деятельности матки.
4. Наименьшая вероятность родового травматизма матери и интранатального повреждения (гипоксии) плода.
5. Возможность применения при нарушенном микробиоценозе влагалища.
6. Неинвазивный (пероральный) способ введения; не требует врачебных манипуляций.
7. Отсутствие выраженных побочных эффектов в связи с кратковременным воздействием в небольших дозах (двукратный прием).

## Подготовка шейки матки простагландинами

Согласно современным представлениям подготовка шейки матки к родам происходит не только под влиянием гормонов, а в первую очередь под воздействием простагландинов  $E_2$  и  $F_{2\alpha}$ .

С этой целью используется «Препидил» (МНН динопростон) — препарат простагландина  $E_2$ .

Медикаментозная форма «Препидила» — гель, находящийся в одноразовом шприце в объеме 2,5 мл и содержащий 0,5 мг динопростона.

Введение простагландина  $E_2$  приводит к «созреванию» шейки матки и вызывает сокращения миометрия как пусковой момент для начала родов. Для предотвращения чрезмерно сильной сократительной деятельности матки при использовании простагландина  $E_2$  необходимо добиться равновесия между «созреванием» шейки матки и степенью ее «зрелости», с одной стороны, и стимулирующей сократительной активности матки — с другой. В связи с этим местное применение простагландина  $E_2$  путем введения препарата в канал шейки матки или в задний свод влагалища является наиболее предпочтительным.

Для снижения вероятности развития родовой деятельности при неполном «созревании» шейки матки (недостаточно «зрелая» шейка матки — 6–8 баллов) и сокращения частоты осложнений в родах (дискоординация родовой деятельности, чрезмерно сильная родовая деятельность, родовой травматизм матери и интранатальное повреждение плода) следует назначать «Препидил».

#### Показания для применения «Препидила»

1. Недостаточно «зрелая» шейка матки (6–8 баллов по шкале E. Bishop в модификации J. Burnett) при наличии целого плодного пузыря.
2. Сформированный (закрытый) внутренний зев матки.
3. Нормальный микробиоценоз влагалища.

#### Противопоказания для применения «Препидила»

1. Гиперчувствительность к препарату.
2. Острые воспалительные заболевания органов малого таза, нарушение микробиоценоза влагалища, инфекции нижних отделов половых путей.
3. Дистресс плода.
4. Длительные, травматичные роды; шесть и более доношенных беременностей в анамнезе.
5. С осторожностью применяется при бронхиальной астме, глаукоме, артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваниях, эпилепсии.
6. Немакушечные предлежания плода.
7. Кровянистые выделения неуточненного генеза во время беременности.
8. Пельвиоперитонит в анамнезе.

#### Способ применения «Препидила»

(интравагинально или интрацервикально)

Интравагинально вводят в задний свод влагалища в дозе 1 мг, при необходимости — повторное введение через 6 ч в дозе 1–2 мг.

Интрацервикально вводят ниже уровня внутреннего зева в дозе 0,5 мг. Манипуляция введения выполняется только врачом в условиях стационара. Для этого в цервикальный канал шейки матки вводят наконечник шприца до внутреннего зева и начинают вводить гель, постепенно удаляя шприц таким образом, чтобы все количество препарата распределилось по цервикальному каналу. Для предотвращения вытекания геля пациентка остается в положении лежа в течение 30 мин. При введении «Препидила» следует тщательно следить за тем, чтобы препарат не попал в полость матки, что может вызвать гипертонус миометрия.

### Недостатки метода

1. Значительная частота патологического прелиминарного периода и начало непродуктивной родовой деятельности при недостаточно «зрелой» шейке матки.
2. Риск развития гипертонуса миометрия, дискоординации родовой деятельности и других осложнений (разрыв матки, преждевременная отслойка плаценты, внутриутробная гипоксия плода), особенно при попадании «Препидила» в полость матки.
3. Невозможность использования метода при нарушениях микробиоценоза влагалища.
4. Является инвазивным врачебным вмешательством, его использование сопряжено с существенными неудобствами для пациентки.
5. Выраженность побочных эффектов в виде диспептических явлений (тошнота, рвота, понос) и лихорадки.

### Сравнительная оценка рекомендуемых методов подготовки шейки матки к программированным родам

Максимально оптимизировать процесс подготовки шейки матки, существенно улучшить исход программированных родов для матери и плода позволяет дифференцированный выбор метода подготовки. Применение «Миропристона» (МНН мифепристон) показано при «незрелой» шейке матки — оценка по шкале E. Bishop в модификации J. Burnett 0–5 баллов; такая необходимость чаще возникает у первородящих. Также эффективно его использование при недостаточно «зрелой» (6–8 баллов) и «зрелой» шейке матки.

- «Препидил» используется при недостаточно «зрелой» шейке матки (6–8 баллов по шкале E. Bishop в модификации J. Burnett), но при такой ситуации возможно использование и мифепристона.
- Применение мифепристона обеспечивает «мягкий» процесс «созревания» шейки матки, не вызывает гиперстимуляции сократительной деятельности матки и не оказывает негативного влияния на состояние плода и новорожденного, в большинстве случаев приводит к полному «созреванию»

шейки матки, что является залогом самопроизвольных родов с благоприятным исходом. «Препидил» оказывает более выраженное действие на миометрий, может вызывать его гиперактивность, а при попадании препарата в полость матки — тетанус и даже разрыв матки, поэтому использование «Препидила» требует строгого и тщательного выполнения условий его применения.

- Мифепристон может применяться при нарушении микробиотоза влагалища и при воспалительных процессах в нижних половых путях одновременно с их лечением. Обязательным условием использования цервикального геля динопростон является наличие I, II степени чистоты влагалища.
- Мифепристон назначается внутрь, его двукратный прием удобен и не позволяет реализоваться побочным эффектам, свойственным для антигестагенов при их длительном применении. Введение «Препидила» является инвазивным врачебным вмешательством и сопряжено с существенными неудобствами для пациентки. Таким образом, применение мифепристона с целью подготовки шейки матки к программированным родам является более предпочтительным. Однако при недостаточном эффекте от применения мифепристона может быть использован динопростон (или другие утеротоники) со строгим учетом противопоказаний к его применению.

### **Возможные осложнения при использовании медицинской технологии и способы их устранения**

*При применении мифепристона:* аномалии родовой деятельности, слабость родовой сил, в послеродовом периоде — субинволюция матки, лохиометра, обострение инфекций матки и мочевыводящих путей.

С целью купирования таких осложнений показано использование утеротонических и антибактериальных препаратов.

*При применении динопростона:* патологический прелиминарный период, родовое излитие вод, гипертонус матки, дискоординация родовой деятельности, тетанические сокращения матки, разрыв матки, дистресс плода, острая гипоксия плода.

Для лечения осложнений — внутривенное введение  $\beta$ -адреномиметиков, удаление препарата из влагалища, ингаляции кислорода. При неэффективности — срочное родоразрешение.

### **Эффективность использования медицинской технологии**

Применение данной технологии на клинических базах ведущих образовательных и научно-практических учреждений России (МОНИИАГ, Российский университет дружбы народов, Уральская ГМА, Санкт-Петербургский ГМУ им. И.П. Павлова, Башкирский ГМУ и РКБ им. Г.Г. Куватова МЗ Республики Башкортостан, ФГУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии», НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Казанский

ГМУ и Перинатальный центр ГУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ Республики Татарстан, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского, Астраханская ГМА, ГУЗ «Ставропольский перинатальный центр» и др.) более чем у 1500 женщин доказало ее высокую эффективность и приемлемость как для пациенток, так и для медицинских работников.

Эффективность зависит от исходного состояния шейки матки и адекватного выбора метода подготовки шейки матки к программированным родам.

Клиническую эффективность различных методов подготовки организма женщины к родам оценивали по двум основным критериям: частоте наступления «зрелости» шейки матки, частоте благоприятного течения и исхода родов через естественные родовые пути для матери и плода.

Детально проанализировано более 300 случаев клинического применения мифепристона и динопростона для подготовки шейки матки к родам. Было установлено, что при использовании мифепристона «зрелость» шейки матки достигалась в 88,6–92,4% случаев. При оценке «зрелости» шейки матки по шкале E. Bishop в модификации J. Burnett 0–5 баллов показано применение мифепристона. При этом либо самостоятельно развивалась родовая деятельность, либо были достигнуты условия для планового родовозбуждения (амниотомии). В то же время применение динопростона при недостаточно «зрелой» шейке матки (6–8 баллов) вызывало нарушения сократительной деятельности матки в 16,7% случаев, а высокая степень «зрелости» шейки матки достигалась только в 76,7–78,2% случаев. После применения динопростона у 23% женщин наблюдался патологический прелиминарный период, в 16,7% случаев требовавший назначения токолитической терапии; нарушение физиологического течения раннего неонатального периода было отмечено у 6,7% детей.

После однократного приема мифепристона через 24–48 ч у 43,3% женщин развивалась спонтанная родовая деятельность. После повторного приема мифепристона через 48–72 ч с момента первого приема препарата спонтанная родовая деятельность развивалась еще у 40% пациенток. Однако 70% женщин после развития спонтанной родовой деятельности потребовалось дополнительное применение утеротонических препаратов (окситоцин и/или простагландины), что в случае применения динопростона встречалось значительно реже.

На фоне применения мифепристона произошли роды через естественные родовые пути у 92,4% женщин; ни у одной женщины не было отмечено клинических признаков гиперстимуляции матки. Побочных эффектов и осложнений от действия мифепристона как со стороны плода и новорожденного, так и со стороны женщины ни в одном из наблюдений отмечено не было. Число случаев оперативного родоразрешения после использования мифепристона было в пределах 7,6%, что в 2,6 раза меньше по сравнению с этим показателем у женщин после подготовки шейки матки

к родам динопростомом (20%), однако слабость родовой деятельности после применения динопростона отмечалась в 2 раза реже (6,7% случаев против 13,3% при применении мифепристона). На фоне применения мифепристона ни в одном из исследований не описаны случаи преждевременного излития околоплодных вод, в отличие от 16,7% этого осложнения после применения простагландина.

Таким образом, проведенные исследования показывают, что подготовка шейки матки к программированным родам мифепристомом является эффективным и физиологичным методом, его применение предпочтительно при «незрелой» шейке матки, особенно у первородящих женщин. Эффективно также его применение и при недостаточно «зрелой» шейке матки.

Правильный выбор метода подготовки шейки матки к программированным родам с помощью мифепристона позволяет получить высокий медицинский (92,4% самопроизвольных родов, 7,6% абдоминального родоразрешения, снижение родового травматизма для матери и плода), социальный (уменьшение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, рождение здоровых детей) и экономический (снижение материальных затрат при самопроизвольных родах по сравнению с абдоминальными) эффекты.

Динопростон целесообразно использовать для подготовки шейки матки к программированным родам при недостаточно «зрелой» шейке матки. При этом необходимо тщательно учитывать противопоказания к его применению, не допускать при интрацервикальном введении его попадания в полость матки (вводить при сформированном, закрытом внутреннем зеве). При ведении родов необходимо проводить постоянный мониторинг за сократительной деятельностью матки и состоянием плода. При таком ведении родов при использовании динопростона также возможно получение достаточно высокого эффекта.

Данная технология позволяет объективно оценить клиническую ситуацию и оптимизировать выбор метода подготовки шейки матки при проведении программированных родов и рекомендуется для внедрения в родовспомогательных учреждениях.

## Литература

1. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 1342 с.
2. Бондаренко К.В. Программированные роды — резерв снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 23 с.
3. Вугенович Ю.Д. Программированные роды при перенесенной беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 22 с.



4. *Краснопольский В.И., Гаспарян Н.Д., Литвинов Лев-Микаэл.* Способ медикаментозной подготовки к родам беременных группы риска по развитию аномальной родовой деятельности. Патент на изобретение № 2179024 от 22.02.2001.
5. *Краснопольский В.И., Радзинский В.Е., Логутова Л.С. и др.* Программированные роды у женщин с высоким перинатальным риском. Информационное письмо. — М.: Медиабюро Status Praesens, 2009. — 32 с.
6. *Овезова Л.С.* Программированные роды при высоком перинатальном риске: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 24 с.
7. *Радзинский В.Е., Князев С.А., Костин И.Н.* Акушерский риск. — М.: ЭКСМО, 2009. — 288 с.
8. Руководство к практическим занятиям по акушерству / Под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Изд-во МИА, 2007. — 240 с.
9. *Фаткуллин И.Ф., Гафиатуллина Ф.И., Хайруллина Г.Р., Егорова Т.Г.* Подготовка шейки матки к родам у женщин с перенесенной беременностью. — Казань: Казанский медицинский журнал, 2009.

## Приложение 5

# Преждевременные роды. Клинический протокол<sup>1</sup>

Доказательства, используемые в данном протоколе, распределены на категории согласно прилагаемой ниже таблице.

Градация достоверности рекомендаций	Уровень убедительности доказательств	Вид исследования
A	1a	Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований (испытаний) (РКИ)
	1b	Отдельное рандомизированное контролируемое исследование
B	2a	Систематический обзор когортных исследований
	2b	Отдельное когортное исследование
	3a	Систематический контроль исследований «случай–контроль»
	3b	Отдельное исследование «случай–контроль»
C	4	Исследование серии случаев
D	5	Мнение эксперта, не подвергавшееся прицельной критической оценке либо основанное на физиологии, результатах пробного исследования или на «основных принципах»

<sup>1</sup> Преждевременные роды. Клинический протокол. — 2010 г. (Проект «Мать и Дитя») (Рабочая группа: *акад. РАМН, д-р мед. наук, проф. Г.Т. Сухих, канд. мед. наук Н.В. Вартапетова, д-р мед. наук З.С. Ходжаева, д-р мед. наук, проф. Е.М. Шифман, д-р мед. наук, проф. Л.Д. Белоцерковцева, канд. мед. наук, доцент И.Р. Веккер, канд. мед. наук А.Э. Каспарова, канд. мед. наук П.Г. Мартыненко, К.П. Логунко, д-р мед. наук, проф. А.В. Михайлов, д-р мед. наук О.Л. Полянчикова, канд. мед. наук А.Ю. Рудзевич, д-р мед. наук Н.К. Тетруашвили, канд. мед. наук А.Г. Трушков, А.М. Холин, О.Р. Швабский*).

### Список используемых шифров МКБ-10

O60 — преждевременные роды.

O42 — преждевременный разрыв плодных оболочек.

O42.0 — преждевременный разрыв плодных оболочек, начало родов в последующие 24 ч.

O42.2 — преждевременный разрыв плодных оболочек, задержка родов, связанная с проводимой терапией.

O42.9 — преждевременный разрыв плодных оболочек, неуточненный.

## Введение

Проблема преждевременных родов имеет большое социальное значение. Рождение недоношенного больного ребенка является психологической травмой для семьи. Это можно назвать проблемой для здравоохранения в целом, принимая во внимание высокую стоимость выхаживания недоношенных детей, высокую частоту инвалидности, особенно у детей с экстремально низкой массой тела при рождении.

Частота преждевременных родов в мире в последние годы составляет 5–10% и, несмотря на появление новых технологий, не имеет тенденции к снижению, а в развитых странах даже увеличивается, в том числе в результате применения новых репродуктивных технологий<sup>1</sup>.

На долю недоношенных детей приходится 60–70% ранней неонатальной смертности, 50% неврологических заболеваний, в том числе ДЦП, нарушений зрения (вплоть до слепоты), слуха (вплоть до глухоты), тяжелых хронических заболеваний легких<sup>1</sup>.

Мертворождение при преждевременных родах наблюдается в 8–13 раз чаще, чем при своевременном завершении беременности. Но за последние десятилетия тенденция неонатальной и младенческой смертности детей, родившихся преждевременно, по данным развитых стран, оптимистична:

- смертность детей с массой тела при рождении 1000–1500 г снизилась с 50 до 5%;
- смертность детей с массой тела 500–1000 г уменьшилась с 90 до 20%.

К снижению смертности и заболеваемости привели следующие организационные мероприятия, технологии и практики:

- регионализация перинатальной помощи;
- применение глюкокортикоидов с целью ускоренного созревания легких;
- препараты сурфактанта, вводимые в течение первых 2 ч после рождения;
- применение антибиотиков;
- внедрение современных методов респираторной поддержки;
- улучшенный неонатальный уход.

## Определение

Преждевременными родами называют роды, наступившие в сроки беременности от 22 до 37 нед (259 дней), начиная с первого дня последней нормальной менструации при регулярном менструальном цикле<sup>iii</sup>, при этом масса плода составляет от 500 до 2500 г<sup>iv</sup>.

## Классификация преждевременных родов

Спонтанные (70–80%) <sup>v</sup>		Индукцированные (20–30%) <sup>vi, vii</sup>	
		Показания со стороны матери	Показания со стороны плода
Регулярная родовая деятельность при целом плодном пузыре (40–50%)	Излитие околоплодных вод в отсутствие регулярной родовой деятельности (25–40%)	Тяжелые ЭГЗ с декомпенсацией, угрожающие жизни; осложнения беременности: тяжелая преэклампсия/эклампсия, HELLP-синдром, внутривисочечный холестааз беременных и др.	Некурабельные ВПР, прогрессивное ухудшение состояния, антенатальная гибель плода

Преждевременные роды можно классифицировать в соответствии с гестационным возрастом новорожденных:

- ранее 28 нед (27 нед 6 дней включительно) рождается около 5% недоношенных детей (глубокая недоношенность), вес детей до 1000 г (экстремально низкая масса тела), выраженная незрелость легких (хотя в ряде случаев профилактика РДС эффективна). Прогноз крайне неблагоприятный. Показатели перинатальной заболеваемости и смертности крайне высокие;
- 28–31 нед (28/0–30/6) — около 15% (тяжелая недоношенность), вес детей до 1500 г — очень низкая масса тела, легкие плода незрелые, с помощью глюкокортикоидов удается добиться ускорения созревания легких. Исход родов для плода более благоприятный;
- 32–33 нед (32/0–33/6) — около 20% (недоношенность средней степени);
- 34–37 (34/0–36/6) — 70% (близко к сроку). Легкие плода практически зрелые и не требуют введения средств для стимуляции созревания сурфактанта. Инфекционная заболеваемость новорожденных, родившихся на сроке 34–37 нед, значительно ниже по сравнению с более ранними сроками. Пролонгирование беременности при этом сроке не оказывает существенного влияния на показатели перинатальной смертности.

НВ. На момент создания протокола (2010 г.) спонтанное прерывание беременности при гестационном сроке от 22 до 27 нед 6 дней в Российской Федерации принято считать поздним выкидышем. Вместе с тем, согласно приказам Минздрасоцразвития РФ, медицинская помощь в этих случаях (в том числе реанимационная неонатальная) должна оказываться в полном объеме в условиях акушерского стационара. При этом, если новорожденный прожил более 168 ч (7 сут), эту смертность относят к числу неонатальных потерь.

## **Этиология. Факторы риска**

Факторы риска делятся на анамнестические (относящиеся к прошлым беременностям) и сопутствующие данной беременности. Из-за большого количества факторов распределение по группам риска (прогнозирование) по преждевременным родам затруднено.

### **Анамнестические факторы:**

- одни и более преждевременных родов в анамнезе<sup>viii</sup> (увеличение риска в 2,5 раза)<sup>ix</sup>;
- два и более выскабливания полости матки (в том числе во время искусственных абортов)<sup>x</sup>;
- конизация/ампутация шейки матки<sup>xi</sup>.

### **Факторы, относящиеся к данной беременности:**

- курение<sup>xii</sup>;
- низкий социально-экономический уровень жизни;
- низкий индекс массы тела (ИМТ) — недоедание<sup>xiii, xiv, xv</sup>;
- ожирение<sup>xvi</sup>;
- стрессовая ситуация на работе и/или в семье<sup>xvii</sup>, хронический стресс, депрессия<sup>xviii, xix, xx</sup>;
- возраст младше 18 или старше 35 лет<sup>xxi</sup>;
- интервал между беременностями менее 6 мес<sup>xxii</sup>;
- многоплодная беременность;
- многоводие или маловодие;
- индуцированная беременность;
- тяжелые экстрагенитальные заболевания — декомпенсация;
- инфекция мочевыводящих путей (в том числе бессимптомная бактериурия);
- пародонтит<sup>xxiii</sup>;
- цервико-вагинальная инфекция<sup>xxiv</sup>;
- маточные кровотечения в I и II триместрах беременности<sup>xxv</sup>;
- предлежание плаценты;
- ПОНРП;
- хирургические вмешательства (операции на органах брюшной полости);
- травмы;
- мужской пол плода<sup>xxvi</sup>;
- предраковые состояния шейки матки<sup>xxvii</sup>.

## Патогенез

Патогенез преждевременных родов до конца не изучен, однако известно, что они наступают вследствие патологических процессов либо идиопатической ранней активации родовой деятельности. Для объяснения механизма начала родов предложены следующие варианты:

- теория падения уровня прогестерона — окситоциновой стимуляции;
- теория децидуальной активации<sup>xxviii</sup>.

Лучше всего изучена теория падения уровня прогестерона, согласно которой с приближением родов повышается чувствительность надпочечников плода к адренокортикотропному гормону (АКТГ), и в результате усиливается секреция кортизола. Кортизол плода повышает активность плацентарной 17-гидроксилазы, что снижает скорость синтеза прогестерона и усиливает выработку эстрогенов. Изменение соотношения эстрогенов и прогестерона стимулирует синтез простагландинов, запуская каскад событий, приводящих в итоге к началу родов.

В настоящее время преждевременные роды принято рассматривать как синдром, в реализации которого участвуют такие механизмы, как инфекция или воспаление, снижение маточного и плацентарного кровотока или плацентарные кровоизлияния, перерастяжение матки, стресс и различные процессы, опосредованные иммунной системой<sup>xxix</sup>.

В большинстве случаев точно установить механизм не удается. Принято считать, что только взаимодействие множественных факторов риска способно индуцировать переход матки из состояния покоя к началу сократительной деятельности.

## Первичная профилактика

*Эффективно:*

- ограничение повторных внутриматочных манипуляций (диагностическое выскабливание или кюретаж полости матки во время медицинского аборта)<sup>xxx, xxxi</sup> (С-4);
- информирование общественности о повышенном риске преждевременного рождения детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий<sup>xxxii</sup>. Принятие рекомендации по ограничению количества пересаживаемых эмбрионов в зависимости от возраста и прогноза пациентки<sup>xxxiii</sup> (В-3а).

*Неэффективен* прием поливитаминов до зачатия и на протяжении первых 2 мес беременности<sup>xxxiv</sup> (А-1b).

## Вторичная профилактика

*Эффективно* внедрение антитабачных программ среди беременных<sup>xxxv</sup> (А-1а).

**Неэффективно:**

- назначение белково-энергетических пищевых добавок в период беременности<sup>xxxvi</sup> (A-1a);
- дополнительный прием кальция во время беременности<sup>xxxvii</sup> (A-1a);
- дополнительный прием антиоксидантов — витаминов С и Е<sup>xxxviii</sup> (A-1a);
- постельный режим (Bed-rest)<sup>xxxix</sup> (A-1b);
- гидратация (усиленный питьевой режим, инфузионная терапия), используемая в целях нормализации фетоплацентарного кровотока для предотвращения преждевременных родов<sup>xl</sup> (A-1a).

**На сегодняшний день спорно:**

- лечение заболеваний пародонта во время беременности<sup>xli, xlii</sup>;
- использование цервикального пессария<sup>xliii</sup>.

## Отдельные методы профилактики в группе беременных высокого риска преждевременных родов

**Швы на шейку матки**

- Неэффективно наложение швов всем беременным при короткой шейке матки, кроме женщин из группы высокого риска по преждевременным родам<sup>xliv, xlv</sup> (A-1b).
- Однако при длине шейки матки 15 мм и менее при дополнительном интравагинальном введении прогестерона частота преждевременных родов уменьшается<sup>xlvi</sup> (A-1b).

NB. При беременности двойней наложение швов на укороченную шейку матки, наоборот, повышает риск преждевременных родов<sup>xlvii</sup> (B-3a).

Вместе с тем в ФГУ НЦ АГиП им В.И. Кулакова имеется положительный опыт использования профилактических П-образных и циркулярных швов, которые способствуют пролонгированию беременности до рождения жизнеспособных детей ( $\geq 33$ –34 нед беременности) при двойнях, тройнях и даже четверне<sup>xlviii</sup>.

**Прогестерон****Эффективно:**

- назначение в группе высокого риска (прежде всего среди женщин, имеющих преждевременные роды в анамнезе) снижает риск повторных преждевременных родов на 35%<sup>xlix, i</sup> (A-1a). Возможные схемы профилактики: 17- $\alpha$ -гидроксипрогестерона капроат (17-ОПК) — еженедельно, начиная с 16–20-й недели беременности, внутримышечно по 250 мг до гестационного срока 36 нед<sup>li, lii, liii</sup>;
- прогестерон в вагинальных суппозиториях по 100 мг ежедневно<sup>liv</sup>.

NB. Следует отметить, что прогестерон и его производные неэффективны при многоплодной беременности<sup>lv</sup> (A-1b).

## Антибактериальная профилактика

### Эффективно:

- скрининг и лечение бессимптомной бактериурии, определяемой как наличие бактерий в посеве в количестве более 10<sup>5</sup> КОЕ/мл (А-1а). Выбор препарата зависит от результатов посева (чувствительности к антибиотикам). Возможная схема лечения — ампициллин 500 мг 4 раза в сутки *per os* в течение 3 сут;
- скрининг и лечение сифилиса<sup>lvi</sup>. Возможные схемы лечения:
  - 1) первичный, вторичный и ранний латентный — пенициллин по 2,5 млн ЕД (1,5 г) внутримышечно однократно;
  - 2) поздний латентный — пенициллин по 2,5 млн ЕД (1,5 г) внутримышечно, 3 дозы с интервалом в 1 нед.
- скрининг и лечение гонококковой инфекции в группе высокого риска по гонорее (В-2а). Возможные схемы лечения: цефтриаксон 125 мг внутримышечно однократно или цефиксим 400 мг внутримышечно однократно<sup>lvii</sup>.

### Неэффективно:

- назначение антибиотиков при целом плодном пузыре (даже при положительном фибронектиновом тесте)<sup>lviii</sup> (А-1а);
- рутинный скрининг на патогенную и условно-патогенную микрофлору нижних отделов половых путей у беременных из группы низкого риска по преждевременным родам, а также антибактериальная терапия при колонизации<sup>lix</sup> (А-1а).

### Противоречиво:

- скрининг и лечение бактериального вагиноза (БВ) у беременных с преждевременными родами в анамнезе<sup>lx</sup>;
- лечение БВ на сроках беременности менее 20 нед (вероятно, снижает риск преждевременных родов)<sup>lxi</sup>. Возможные схемы лечения: метронидазол 500 мг 2 раза в сутки *per os*, 7 сут или клиндамицин 300 мг 2 раза в сутки *per os*, 7 сут.  
NB. В I триместре стоит воздержаться от лечения, так как данные препараты входят в группу, применение которых противопоказано в этот период.
- скрининговая диагностика и лечение хламидийной инфекции<sup>lxii</sup>. Возможные схемы лечения: азитромицин 1 г однократно *per os* или эритромицин 500 мг 4 раза в сутки *per os*, 7 сут.

## Диагностика преждевременных родов

Диагностика преждевременных родов сопряжена с определенными трудностями, поскольку симптомы, напоминающие начало преждевременных родов, зачастую встречаются при нормальном течении беременности.

Диагноз начала преждевременных родов может быть уточнен с помощью трансвагинального УЗИ с измерением длины шейки матки или определения фибронектина плода в шейечно-влагалищном секрете<sup>lxiii</sup>. Оба метода повышают диагностическую



точность и снижают риск ятрогенных осложнений, так как препятствуют гипердиагностике преждевременных родов.

NB. В РФ определение фибронектина в шейчно-влагалищном секрете пока еще не является доступным методом. Поэтому в целях определения риска преждевременных родов используют доступные тест-системы Actim-Partus.

**Для диагностики преждевременных родов важны два показателя:**

- регулярные схватки — не менее четырех схваток за 20 мин наблюдения;
- динамические изменения шейки матки, укорочение и сглаживание. Степень раскрытия шейки матки служит индикатором для прогнозирования эффективности токолиза. При раскрытии зева более 3 см (признак активной фазы первого периода) токолиз, скорее всего, будет неэффективен.

NB. Изменения шейки матки — более объективный показатель, чем оценка родовой деятельности. При длине шейки матки более 3 см вероятность начала родов в течение ближайшей недели составляет около 1%. Такая пациентка не подлежит госпитализации или может быть выписана из стационара<sup>lxiv</sup> (B-2a).

### **Дифференциальная диагностика**

При угрожающих преждевременных родах, основным симптомом которых являются боли внизу живота и в пояснице, дифференциальная диагностика проводится с болезнями органов брюшной полости, в первую очередь с заболеваниями кишечника (спастическим колитом, острым аппендицитом), заболеваниями почек и мочевыводящих путей (пиелонефритом, мочекаменной болезнью, циститом). При возникновении болей в области матки необходимо исключить некроз узла миомы, несостоятельность рубца на матке, ПОНРП.

### **Ведение преждевременных родов. Общие положения**

Тактика ведения преждевременных родов зависит от гестационного срока, клинической картины (угрожающие или начавшиеся преждевременные роды) и целостности плодного пузыря и должна следовать следующим основным направлениям:

- прогнозирование начала наступления преждевременных родов;
- повышение жизнеспособности плода (профилактика РДС плода);
- пролонгирование беременности для перевода матери в учреждения более высокого уровня, проведения профилактики РДС, подготовки к рождению недоношенного ребенка;
- профилактика и лечение инфекционных осложнений, в том числе при преждевременном разрыве плодных оболочек.

## Прогнозирование начала наступления преждевременных родов

Это важная в практическом отношении проблема. В 1990-е годы были оценены многочисленные прогностические индикаторы преждевременных родов: от шкалы Creasy до определения цервико-вагинального фибронектина.

**На сегодняшний день используются несколько маркеров преждевременных родов:**

- определение длины шейки матки с помощью гинекологического исследования или УЗИ. Чаще всего используют показатели:  $<2,5 \text{ см}^{\text{lxv}}$ ,  $<3 \text{ см}^{\text{lxvi}}$ . При неосложненной беременности эти методы позволяют выявить женщин с повышенным риском преждевременных родов (например, при длине шейки 2,5 см и менее риск преждевременных родов повышается в 6 раз по сравнению с популяцией). Однако чувствительность этого метода низкая (25–30% для гинекологического исследования и 35–40% для УЗИ), что не позволяет использовать данный тест в качестве скрининга<sup>lxvii</sup>;
- тест Actim-Partus для определения зрелости шейки матки. Отрицательный результат указывает на низкий риск преждевременных родов в течение 7 сут после проведения теста. Прогностическая ценность отрицательного результата — 94%<sup>lxviii</sup>.

NB. Наиболее точным на сегодня маркером преждевременных родов является выявление фибронектина в шейечно-влагалищном секрете на сроке беременности до 35 нед, что свидетельствует о повышенном риске преждевременных родов, особенно в течение 2 нед с момента проведения теста. Обычно фибронектин плода отсутствует в шейечно-влагалищном секрете с 24 нед беременности почти до родов; однако в 24–26 нед его обнаруживают у 3–4% женщин; риск преждевременных родов у этих женщин значительно повышен. Для клинической практики очень важно то, что этот тест имеет высокую прогностическую ценность отрицательного результата — при отсутствии фибронектина во влагалищном секрете вероятность того, что женщина родит в течение 1 нед, составляет около 1%<sup>lxix, lxx</sup>.

Для более точного прогнозирования преждевременных родов необходимо использовать комплексную оценку: клинические симптомы и данные объективного обследования.

## Профилактика респираторного дистресс-синдрома плода

Усилия, направленные на повышение жизнеспособности плода при преждевременных родах, заключаются в антенатальной профилактике РДС глюкокортикоидами. Антенатальная глюкокортикоидная терапия (АКТ) для ускорения созревания легких плода используется с 1972 года<sup>lxxi</sup>. АКТ высокоэффективна для

снижения риска развития РДС, ВЖК и неонатальной смерти недоношенных новорожденных при сроке беременности 24–34 полные недели (34 нед, 0 сут)<sup>lxxiii</sup> (A-1a).

#### **Схемы применения:**

- 2 дозы бетаметазона внутримышечно по 12 мг с интервалом в 24 ч (эта схема наиболее часто встречалась в РКИ, вошедших в систематический обзор);
- 4 дозы дексаметазона внутримышечно по 6 мг с интервалом в 12 ч;
- 3 дозы дексаметазона по 8 мг внутримышечно через 8 ч.

NB. Эффективность препаратов одинакова, однако следует учитывать, что при назначении дексаметазона отмечается более высокая частота госпитализации в ПИТ, но более низкая частота ВЖК, чем у бетаметазона<sup>lxxiii</sup> (A-1b).

#### **Показания к проведению профилактики РДС:**

- преждевременный разрыв плодных оболочек;
- клинические признаки преждевременных родов (см. выше) в 24–34 полных недель (34 нед, 0 сут). Любое сомнение в истинном гестационном сроке стоит трактовать в сторону меньшего и провести профилактику;
- необходимость в досрочном родоразрешении из-за осложнений беременности или ухудшения ЭГЗ — гипертензивные состояния, СЗРП, предлежание плаценты, сахарный диабет, гломерулонефрит и т.д.

NB. Повторные курсы глюкокортикоидов по сравнению с однократным курсом не приводят к снижению заболеваемости новорожденных и не рекомендуются к применению<sup>lxxiv</sup> (A-1a).

NB. Спорным вопросом остается эффективность АКТ при сроках более 34 нед. Возможно, лучшей рекомендацией на сегодняшний день может быть назначение АКТ при сроке гестации более 34 нед при имеющихся признаках незрелости легких плода.

### **Пролонгирование беременности. Токолиз**

Токолиз не влияет на частоту преждевременных родов и перинатальную смертность, но позволяет выиграть время для профилактики РДС у плода и перевода беременной в перинатальный центр и таким образом косвенно способствует подготовке недоношенного к рождению.

#### **Акушерские противопоказания к проведению токолиза:**

- хориоамнионит;
- отслойка нормально или низко расположенной плаценты (опасность развития матки Кювелера);
- состояния, когда пролонгирование беременности нецелесообразно (эклампсия, преэклампсия, тяжелые экстрагенитальные заболевания матери).

#### **Противопоказания со стороны плода:**

- пороки развития плода, несовместимые с жизнью;
- антенатальная гибель плода.

## Выбор токолитика

### $\beta_2$ -адреномиметики

На сегодняшний день наиболее распространены и изучены в плане материнских и перинатальных эффектов селективные  $\beta_2$ -адреномиметики, представителями которых в нашей стране являются гексопреналин («Гинипрал») и фенотерол («Партусистен»).

#### **Противопоказания к использованию $\beta_2$ -адреномиметиков:**

- сердечно-сосудистые заболевания матери (стеноз устья аорты, миокардит, тахиаритмии, врожденные и приобретенные пороки сердца, нарушения сердечного ритма);
- гипертиреоз;
- закрытоугольная форма глаукомы;
- инсулинозависимый сахарный диабет;
- дистресс плода, не связанный с гипертонусом матки.

#### *Побочные эффекты:*

- материнские — тошнота, рвота, головные боли, гипокалиемия, повышение содержания глюкозы в крови, нервозность/беспокойство, тремор, тахикардия, одышка, боль в груди, отек легких;
- плодовые — тахикардия, гипербилирубинемия, гипокальциемия.

NB. Частота побочных эффектов зависит от дозы  $\beta_2$ -адреномиметиков. При появлении тахикардии, гипотензии скорость введения препарата должна быть снижена, при появлении загрудинных болей введение препарата должно быть прекращено.

#### *Рекомендуемые схемы<sup>1ххv</sup>*

Гексопреналин (гексопреналина сульфат) — «Гинипрал»

Массивный токолиз следует начинать с болюсного введения 10 мкг (одна ампула 2 мл) в разведении в 10 мл изотонического раствора в течение 5–10 мин с последующей инфузией со скоростью 0,3 мкг/мин.

При проведении длительного токолиза рекомендуемая доза «Гинипрала» — 0,075 мкг/мин. Максимальная суточная доза — 430 мкг. При приготовлении раствора для введения с использованием внутривенных систем концентрат для инфузий разводят в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида. Приготовленный раствор вводят внутривенно капельно.

Расчет дозы — 0,3 мкг/мин соответствует следующим вариантам: одна ампула (25 мкг) — 120 капель/мин, две ампулы (50 мкг) — 60 капель/мин и т.д.

При использовании инфузоматов: 75 мкг концентрата для инфузий (3 ампулы) разводят до 50 мл изотоническим раствором натрия хлорида. Указанная дозировка используется как ориентировочная — доза подбирается индивидуально.

## Фенотерол (фенотерола гидробромид) — «Партусистен»

При приготовлении раствора для введения с использованием внутривенных систем концентрат для инфузий (2 ампулы по 0,5 мг, т.е. 1 мл — 2,5 мкг) разводят в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида. Начинают инфузию со скоростью 0,5 мкг/мин (5 капель/мин), увеличивая дозу, при необходимости, каждые 15 мин до достижения эффекта. Чаще всего эффективная доза соответствует 1,5–2 мкг/мин (15–20 капель/мин).

Внутривенный токолиз проводят в положении женщины на левом боку под кардиомониторным контролем.

При использовании  $\beta_2$ -адреномиметиков необходим контроль:

- частоты сердечных сокращений матери — каждые 15 мин;
- артериального давления матери — каждые 15 мин;
- уровня глюкозы в крови — каждые 4 ч;
- объема вводимой жидкости и диуреза;
- аускультация легких — каждые 4 ч;
- мониторинг состояния плода и сократительной активности матки.

NB. Поддерживающая терапия (продолжение приема препарата *per os*) для профилактики преждевременных родов неэффективна<sup>lxxvi</sup> (A-1a) и имеет ряд побочных эффектов.

## Блокаторы кальциевых каналов

На сегодняшний день перспективными препаратами для токолитической терапии вследствие меньшей выраженности побочных эффектов со стороны беременной являются блокаторы кальциевых каналов (чаще используется нифедипин), поскольку доказаны их преимущества по сравнению с другими подобными препаратами<sup>lxxvii</sup> (A-1a):

- меньшая частота побочных эффектов;
- увеличение продолжительности пролонгирования беременности (снижение неонатальных осложнений некротизирующего энтероколита, ВЖК и неонатальной желтухи).

NB. В России в качестве токолитического средства нифедипин не зарегистрирован, поэтому перед его использованием необходимо предупредить пациентку и включить соответствующий пункт в информированное согласие, которое должно оформляться во всех случаях вмешательств во время беременности и родов.

### Схемы применения нифедипина:

- 20 мг *per os*, далее (если сокращения матки сохраняются) через 30 мин 20 мг повторно, затем по 20 мг каждые 3–8 ч в течение 48 ч по показаниям. Максимальная доза — 160 мг/сут;
- 10 мг сублингвально, затем, при необходимости, каждые 20 мин по 10 мг (максимальная дозировка в течение первого часа — 40 мг), затем каждые 4 ч по 20 мг до 48 ч<sup>lxxviii</sup>.

**Побочные эффекты (только материнские):**

- гипотензия (крайне редко проявляется у пациенток с нормотонией);
- тахикардия;
- головные боли, головокружение, тошнота.

**Рекомендуемый мониторинг при токолизе нифедипином:**

- постоянный контроль ЧСС плода, пока имеются маточные сокращения;
- измерение пульса, АД каждые 30 мин в течение первого часа, затем ежечасно в течение первых 24 ч, затем каждые 4 ч.

Продолжительность токолиза — 48 ч для проведения профилактики РДС, перевода в перинатальный центр.

NB. Поддерживающая терапия неэффективна<sup>lxxxix, lxxx</sup> (A-1a).

**Ингибиторы циклооксигеназы — индометацин (применяется до 32 нед беременности)**

- Материнские побочные эффекты: тошнота, рефлюкс-гастрит.
- Плодовые побочные эффекты: преждевременное закрытие артериального протока, олигурия плода и маловодие.

NB. Частота побочных эффектов значительно меньше при использовании не более 48 ч при гестационном сроке менее 32 нед<sup>lxxxi</sup>.

**Противопоказания:**

- нарушения свертываемости;
- кровоточивость;
- нарушения функции печени;
- язвенная болезнь;
- бронхиальная астма;
- повышенная чувствительность к ацетилсалициловой кислоте.

Схема острого токолиза: начиная с 50–100 мг ректально или *per os*, затем по 25 мг каждые 6 ч (не более 48 ч).

**Сульфат магния**

Сульфат магния до настоящего времени остается одним из наиболее популярных токолитиков, несмотря на отсутствие у него явного токолитического эффекта. Использование в качестве токолитика не рекомендуется<sup>lxxxii</sup>.

NB. В 2009 году были опубликованы результаты метаанализа, оценивавшего нейпротективные возможности магния сульфата, назначаемого при угрожающих или начавшихся преждевременных родах. Результаты свидетельствуют: использование магния сульфата привело к снижению частоты тяжелой формы ДЦП. При этом ЧБНЛ составило 63<sup>lxxxiii</sup>.

На сегодняшний день остаются неясными режим дозирования препарата, а также его влияние на отдаленные исходы у детей. Рабочая группа обязательно вернется к данному вопросу при следующей переработке протокола.

НВ. Токолитические препараты назначают в режиме монотерапии. Комбинация препаратов используется в исключительных случаях, так как увеличивает риск побочных эффектов<sup>lxxxiv</sup>.

## Профилактика инфекционных осложнений

Во время преждевременных родов антибиотики должны быть назначены с профилактической целью. Первая доза должна быть введена как минимум за 4 ч до рождения ребенка<sup>lxxxv</sup> (В-2а).

### Схема применения:

- ампициллин — начальная доза 2 г внутривенно сразу после диагностики преждевременных родов, затем по 1 г каждые 4 ч до родоразрешения;
- цефалоспорины первого поколения — начальная доза 1 г внутривенно, затем каждые 6 ч до родоразрешения;
- при положительном результате посева на  $\beta$ -гемолитический стрептококк (БГС) — начальная доза 3 г пенициллина внутривенно, затем по 1,5 г каждые 4 ч до родоразрешения<sup>lxxxvi</sup>.

## Родоразрешение

Наименьшего уровня смертности среди новорожденных, родившихся преждевременно, особенно глубоко недоношенными, удается достичь при незамедлительном начале высококачественной неонатальной помощи, что возможно только в условиях перинатального центра. Поэтому беременные из группы риска рождения ребенка весом менее 1500 г должны быть переведены в стационар третьего уровня антенатально. Решение о переводе беременной принимается в соответствии с клинической ситуацией<sup>lxxxvii</sup>.

Регулярные схватки (четыре за 20 мин) и раскрытие маточного зева	До 33 нед и 6 сут беременности	34–37 нед беременности
Менее 3 см	Перевод на третий (второй) уровень; начать профилактику РДС; начать токолиз	Перевод на второй (третий) уровень; начать токолиз (на время транспортировки)
3 см и более	Для первого уровня — вызов неонатологической реанимационной бригады перинатального центра; роды	Вызов неонатолога; роды

На всех этапах оказания помощи необходимо полностью информировать пациентку о ее состоянии, о состоянии плода, прогнозе исхода преждевременных родов для новорожденного, выбранной акушерской тактике и возможных осложнениях.

Основная характеристика состояния плода — изменения ЧСС. Во время родов должен осуществляться тщательный мониторинг этого показателя.

NB. Постоянная КТГ не имеет преимуществ перед длительной (например, по 40 мин через 1 час) КТГ или периодической аускультацией<sup>lxxxviii, lxxxix</sup>.

При преждевременных родах может быть использован любой вид обезболивания, немедикаментозного и медикаментозного.

NB. Эпидуральная анальгезия предпочтительнее наркотических анальгетиков для обезболивания преждевременных родов из-за большей эффективности и меньшей токсичности<sup>xc, xci</sup> (A-1b).

*Неэффективно:*

- рутинное использование эпизиотомии для профилактики травм плода;
- использование выходных щипцов для рождения головки<sup>xcii</sup>.

Вакуум-аспирация не должна использоваться при преждевременных родах ранее 34 нед беременности из-за повышения риска неонатальной заболеваемости, связанной с высокой частотой субгалеальных (между апоневрозом и надкостницей) гематом<sup>xciii</sup> (B-3a).

## Методы родоразрешения

Выбор метода родоразрешения зависит от состояния матери, плода, его предлежания, срока беременности, готовности родовых путей и возможностей учреждения, где происходят преждевременные роды.

Плановое кесарево сечение по сравнению с родами через естественные родовые пути не улучшает исходов для недоношенного ребенка, при этом увеличивая материнскую заболеваемость. Именно поэтому роды через естественные родовые пути для недоношенного плода в головном предлежании предпочтительны, особенно после 32 нед беременности<sup>xciv, xcv</sup>.

Кесарево сечение должно проводиться по обычным акушерским показаниям. Данные об эффективности оперативного родоразрешения при тазовом предлежании противоречивы<sup>xcvi</sup>. Решение о выборе метода родов должны приниматься индивидуально на основании клинических показаний.

NB. При ножном предлежании показано кесарево сечение<sup>xcvii</sup> (B-3a).

Выбор вида разреза на матке во время кесарева сечения зависит от срока беременности, предлежания плода, выраженности нижнего сегмента.

После рождения недоношенного ребенка отсрочка пережатия пуповины на 30–120 с (если нет особых показаний) имеет преимущества по сравнению с ранним пережатием: снижается риск анемий, требующих гемотранфузии, и ВЖК<sup>xcviii</sup> (A-1a).

## Дородовое излитие вод при недоношенной беременности

ДИВ при недоношенной беременности осложняет течение беременности в 2–3% случаев, но связано с 40% преждевременных



родов и, как следствие, является значительной причиной в структуре неонатальной заболеваемости и смертности<sup>xcix</sup>. Три основные причины неонатальной смертности связаны с ДИВ: недоношенность, сепсис и гипоплазия легких.

Новорожденные с ВУИ, проявившейся сепсисом, имеют смертность в 4 раза выше<sup>c</sup>. Риск для матери связан прежде всего с хориоамнионитом (13–60%). Доказана связь между восходящей инфекцией из нижних отделов генитального тракта и ДИВ. Каждая третья пациентка с ДИВ при недоношенной беременности имеет положительные результаты посевов культуры генитального тракта<sup>ci</sup>, более того, исследования доказали возможность проникновения бактерий через интактные мембраны<sup>cii</sup>.

### Диагностика

Во многих случаях диагноз ДИВ очевиден в связи с жидкими прозрачными выделениями из влагалища.

NB. При подозрении на ДИВ желательно избегать влагалищного исследования, кроме случаев, когда есть признаки активной родовой деятельности, так как это значительно увеличивает риск распространения инфекции и вряд ли определит тактику дальнейшего ведения беременности и родов<sup>ciii</sup> (B-2b).

Если разрыв оболочек произошел достаточно давно, диагностика может быть затруднена. Возможно проведение следующих диагностических тестов после тщательного сбора анамнеза:

- предложить пациентке чистую прокладку и оценить характер и количество выделений через 1 ч;
- произвести осмотр на гинекологическом кресле стерильными зеркалами — жидкость, вытекающая из цервикального канала или находящаяся в заднем своде, подтверждает диагноз;
- провести «цитологический тест» — симптом «папоротника» (частота ложноотрицательных ответов более 20%);
- использовать одноразовые тест-системы (ActimPROM, Amnisure, «Амниотест»);
- провести УЗИ — олигогидрамнион в сочетании с указанием на истечение жидкости из влагалища подтверждает диагноз ДИВ (B-2b).

## Тактика ведения беременности

Вероятность развития родовой деятельности при излитии околоплодных вод находится в прямой зависимости от гестационного срока: чем меньше срок, тем больше период до наступления регулярной родовой деятельности (латентный период). В первые сутки после преждевременного излития вод спонтанные роды начинаются:

- в 26% случаев при массе плода 500–1000 г;
- в 51% случаев при массе плода 1000–2500 г;
- в 81% случаев при массе плода более 2500 г.

Пролонгирование беременности при сроках беременности менее 22 нед нецелесообразно из-за неблагоприятного прогноза для плода (ниже срока жизнеспособности) и высокой частоты гнойно-септических осложнений у матери. Рекомендуется прерывание беременности.

В сроках 22–24 нед прогноз также неблагоприятен. Родители должны быть осведомлены, что дети, родившиеся до 24 нед, вряд ли выживут, а те, что выживут, вряд ли будут здоровыми.

Выбор тактики ведения при ДИВ при недоношенной беременности должен быть оформлен в виде информированного согласия пациентки.

Одна из основных задач при поступлении пациентки с подозрением на отхождение вод — как можно более точно определить срок беременности, так как от этого зависит выбор тактики.

При сроке до 34 нед при отсутствии противопоказаний показана выжидательная тактика<sup>СIV</sup> (В-3а).

Противопоказания для выбора выжидательной тактики:

- хориоамнионит;
- осложнения беременности, требующие срочного родоразрешения (преэклампсия/эклампсия, отслойка плаценты, кровотечение при предлежании плаценты);
- декомпенсированные состояния матери;
- декомпенсированные состояния плода.

При поступлении пациентки в стационар первого или второго уровня с подозрением на ДИВ при гестационном сроке до 34 нед — перевод в акушерский стационар третьего уровня.

### **Выжидательная тактика (без влагалищного осмотра)**

Наблюдение за пациенткой осуществляется в палате отделения патологии беременности с ведением специального листа наблюдений в истории родов с фиксацией каждые 4 ч:

- температуры тела;
- пульса;
- ЧСС плода;
- характера выделений из половых путей;
- родовой деятельности.

#### **Дополнительное обследование:**

- посев отделяемого из цервикального канала на  $\beta$ -гемолитический стрептококк, микрофлору и чувствительность к антибиотикам — при первом осмотре в зеркалах;
- ОАК — количество и формула лейкоцитов (1 раз в 2–3 сут при отсутствии клинических признаков инфекции);
- определение С-реактивного белка в крови;
- оценка состояния плода — УЗИ, ультразвуковая доплерометрия, КТГ регулярно, не реже 1 раза в 2–3 сут.

НВ. Биофизический профиль плода при ДИВ оценивать нецелесообразно.

Токолитики при преждевременных родах показаны на период не более 48 ч для перевода в перинатальный центр и проведения курса глюкокортикоидов<sup>cv</sup> (B-2a).

Профилактическое использование токолитиков неэффективно (A-1b)<sup>cv</sup>.

Антибиотикопрофилактика должна начинаться сразу после постановки диагноза ДИВ и продолжаться до рождения ребенка (в случае задержки родов может быть ограничена 7–10 сут)<sup>cvii</sup>.

Схемы назначения антибиотиков:

- эритромицин *per os* 0,5 г через 6 ч до 10 сут;
- ампициллин *per os* по 0,5 г каждые 6 ч до 10 сут;
- при положительном высеве β-гемолитического стрептококка — пенициллин по 1,5 г внутримышечно каждые 4 ч<sup>cviii</sup>.

NB. При ДИВ не должен использоваться ко-амоксиклав из-за повышения риска НЭК<sup>сх</sup> (A-1b).

Для профилактики РДС плода используют глюкокортикоиды:

- 24 мг бетаметазона (по 12 мг внутримышечно через 24 ч);
- 24 мг дексаметазона (по 6 мг внутримышечно каждые 12 ч)<sup>сх</sup> (A-1a).

Назначение глюкокортикоидов противопоказано при манифестирующих признаках инфекции.

NB. Проведение амниоинфузии для профилактики легочной гипоплазии неэффективно<sup>сxi</sup>.

Внутриматочная инфекция, которая определяется как позитивная культура околоплодных вод, осложняет 36% ДИВ при недоношенной беременности. В большинстве случаев инфекция развивается субклинически<sup>сxii</sup>.

#### **Признаки хориоамнионита:**

- лихорадка матери (выше 38 °С);
- тахикардия плода (более 160 ударов в минуту);
- тахикардия матери (более 100 ударов в минуту) — все три симптома не являются патогномоничными;
- выделения из влагалища с гнилостным запахом;
- повышение тонуса матки (оба последних симптома служат поздними признаками инфекции).

NB. Лейкоцитоз (выше  $18 \times 10^9$ /мл) и нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы обладают низкой прогностической ценностью для подтверждения наличия инфекции. Необходимо определение этих показателей в динамике (1 раз в 1–2 сут).

Хориоамнионит — абсолютное показание к быстрому родоразрешению, не является противопоказанием к оперативному родоразрешению по обычной методике.

При отсутствии активной родовой деятельности и шансов быстрого рождения ребенка метод выбора для родоразрешения — кесарево сечение<sup>сxiii</sup>.

При подозрении на хориоамнионит должна быть начата антибактериальная терапия, то есть к вводимому препарату (например, ампициллину) должен быть добавлен второй препарат из

другой группы, например: гентамицин в дозе 5 мг/кг массы тела внутривенно 1 раз в сутки. Кроме этого, при подтверждении диагноза хориоамнионита после родоразрешения к назначениям добавляют метрогил по 100 мг каждые 8 ч.

Показания для отмены антибактериальной терапии — 2 сут нормальной температуры тела.

При ДИВ на сроке 34 нед и более длительная выжидательная тактика (более 12–24 ч) не показана, так как повышает риск внутриматочной инфекции и компрессии пуповины без улучшения исходов для плода<sup>cxiv</sup> (В-3b). Но решение о вмешательстве следует принимать, основываясь прежде всего на комплексной клинической оценке ситуации после получения информированного согласия пациентки.

При пограничном сроке 32–34 нед беременности выбор тактики зависит от зрелости легких плода, которая может быть определена по результатам исследования выделяемого из цервикального канала или материала, полученного в результате трансабдоминального амниоцентеза<sup>cxv</sup>.

## Литература

<sup>i</sup> *Goldenberg R.L., Rouse D.J.* The prevention of premature birth // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 313–320.

<sup>ii</sup> *Slattery M.M., Morrison J.J.* Preterm delivery // *Lancet.* — 2002. — N 360. — P. 1489–1497.

<sup>iii</sup> *World Health Organization.* WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976 // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 1977. — N 56. — P. 247–253.

<sup>iv</sup> *Tucker J.M., Goldenberg R.L., Davis R.O., Copper R.L., Winkler C.L., Hauth J.C.* Etiologies of preterm birth in an indigent population: is prevention a logical expectation? // *Obstet. Gynecol.* — 1991. — N 77. — P. 343–347.

<sup>v</sup> *Mercer B.M., Goldenberg R.L., Meis P.J.* et al. The preterm prediction study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2000. — N 183. — P. 738–745.

<sup>vi</sup> *Ananth C.V., Joseph K.S., Oyelese Y., Demissie K., Vintzileos A.M.* Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000 // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 105. — P. 1084–1088.

<sup>vii</sup> *Jackson R.A., Gibson K.A., Wu Y.W., Croughan M.S.* Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* — 2004. — N 103. — P. 551–563.

<sup>viii</sup> *Mercer B.M., Goldenberg R.L., Moawad A.H.* et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and

Human Development Maternal – Fetal Medicine Units Network // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1999. – N 181. – P. 1216–1221.

<sup>ix</sup> Mercer B.M., Goldenberg R.L., Moawad A.H. et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal – Fetal Medicine Units Network // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1999. – N 181. – P. 216–1221.

<sup>x</sup> Krupa F.G., Faltin D., Cecatti J.G., Surita F.G., Souza J.P. Predictors of preterm birth // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2006. – N 94. – P. 5–11.

<sup>xi</sup> Jakobsson M., Gissler M., Sainio S., Paavonen J., Tapper A.M. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia // Obstet. Gynecol. – 2007. – N 109. – P. 309–313.

<sup>xii</sup> Bermudez E.A., Rifai N., Buring J.E., Manson J.E., Ridker P.M. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women // Am. J. Cardiol. – 2000. – N 89. – P. 1117–1119.

<sup>xiii</sup> Tamura T., Goldenberg R.L., Freeberg L.E., Cliver S.P., Cutter G.R., Hoffman H.J. Maternal serum folate and zinc concentrations and their relationship to pregnancy outcome // Am. J. Clin. Nutr. – 1992. – N 56. – P. 365–370.

<sup>xiv</sup> Hendler I., Goldenberg R.L., Mercer B.M. et al. The preterm prediction study: association between maternal body mass index (BMI) and spontaneous preterm birth // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – N 192. – P. 882–886.

<sup>xv</sup> Scholl T.O. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant // Am. J. Clin. Nutr. – 2005. – N 81. – P. 1218S–1222S.

<sup>xvi</sup> Goldenberg R.L., Tamura T. Prepregnancy weight and pregnancy outcome // JAMA. – 1996. – N 275. – P. 1127–1128.

<sup>xvii</sup> Copper R.L., Goldenberg R.L., Das A. et al. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks gestation // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1996. – N 175. – P. 1286–1292.

<sup>xviii</sup> Rich-Edwards J.W., Grizzard T.A. Psychosocial stress and neuroendocrine mechanisms in preterm delivery // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 192. – N 5. – P. 30–35.

<sup>xix</sup> Dayan J. et al. Role of Anxiety and Depression in the Onset of Spontaneous Preterm Labor // Am. J. Epidemiol. – 2002. – Vol. 155. – P. 293–301.

<sup>xx</sup> Bansil P. et al. Maternal and fetal outcomes among women with depression // J. Womens Health (Larchmt). – 2010. – Vol. 19. – N 2. – P. 329–334.

<sup>xxi</sup> Smith L.K., Draper E.S., Manktelow B.N., Dorling J.S., Field D.J. Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. – 2007. – N 92. – P. F11–14.

<sup>xxii</sup> Smith G.C., Pell J.P., Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study // BMJ. – 2003. – N 327. – P. 13.

- <sup>xxiii</sup> Vergnes J.N., Sixou M. Preterm low birthweight and paternal periodontal status: a meta-analysis // *Am J ObstetGynecol.* — 2007. — N 196. — P. 135 e1-7.
- <sup>xxiv</sup> McDonald H.M., Brocklehurst P., Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. — *Cochrane Data base Syst. Rev.* — 2007. — 1: CD000262.
- <sup>xxv</sup> Krupa F.G., Faltin D., Cecatti J.G., Surita F.G., Souza J.P. Predictors of preterm birth // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2006. — N 94. — P. 5-11.
- <sup>xxvi</sup> Melamed N. et al. Fetal gender and pregnancy outcome // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* — 2010. — Vol. 23. — N 4. — P. 338-344.
- <sup>xxvii</sup> Bruinsma F. et al. Precancerous changes in the cervix and risk of subsequent preterm birth // *BJOG.* — 2007. — N 114. — P. 70-80.
- <sup>xxviii</sup> Sfakianaki A.K., Norwitz E.R. Mechanisms of progesterone action in inhibiting prematurity // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* — 2006. — N 19. — P. 763-772.
- <sup>xxix</sup> Romero R., Espinoza J., Kusanovic J. et al. The preterm parturition syndrome // *BJOG.* — 2006. — N 113. — P. 17-42.
- <sup>xxx</sup> Ancel P.Y., Lelong N., Papiernik E. et al. for EUROPOP. History of induced abortion as a risk factor for preterm birth in European countries: results of the EUROPOP survey // *Hum. Reprod.* — 2004. — N 19. — P. 734-740.
- <sup>xxxi</sup> Jakobsson M., Gissler M., Sainio S. et al. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia // *Obstet. Gynecol.* — 2007. — N 109. — P. 309-313.
- <sup>xxxii</sup> Heijnen E., De Klerk C. et al. A mild treatment strategy for in vitro fertilisation: a randomised non-inferiority trial // *Lancet.* — 2007. — N 369. — P. 743-749.
- <sup>xxxiii</sup> Min J.K., Claman P., Hughes E. et al. Guidelines for the number of embryos to transfer following in vitro fertilization // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* — 2006. — N 28. — P. 799-813.
- <sup>xxxiv</sup> Czeizel A.E., Dudas I., Metnecki J. Pregnancy outcomes in a randomised controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation. Final report // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 1994. — N 255. — P. 131-139.
- <sup>xxxv</sup> Lumley J., Oliver S.S., Chamberlain C., Oakley L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. — *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2004. — 4: CD001055.
- <sup>xxxvi</sup> Kramer M.S., Kakuma R. Energy and protein intake in pregnancy. — *Cochrane Database of Syst. Rev.* — 2003. — 4: CD000032.
- <sup>xxxvii</sup> Hofmeyr G.J., Atallah A.N., Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. — *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — 3: CD001059.
- <sup>xxxviii</sup> Rumbold A.R., Crowther C.A., Haslam R.R. et al. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — N 354. — P. 1796-1806.

xxxix *Sosa C., Althabe F., Belizán J., Bergel E.* Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. — Cochrane Database of Syst. Reviews. — 2004. — Issue 1. Art. No.: CD003581. DOI: 10.1002/14651858.CD003581.pub2.

xl *Stan C., Boulvain M., Hirsbrunner-Amagbaly P., Pfister R.* Hydration for treatment of preterm labour. — Cochrane Database of Syst. Reviews. — 2010. — Issue 2.

xli *Vergnes J.N., Sixou M.* Preterm low birthweight and paternal periodontal status: a meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2007. — N 196. — 135.e1-7.

xlii *Polyzos N.P. et al.* Effect of periodontal disease treatment during pregnancy on preterm birth incidence: a metaanalysis of randomized trials // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2009. — Vol. 200. — P. 225-232.

xliii *Abdel-Aleem H., Shaaban O.M., Abdel-Aleem M.A.* Cervical pessary for preventing preterm birth. — Cochrane Database of Syst. Reviews. — 2010. — Issue 9. Art. No.: CD007873. DOI: 10.1002/14651858.CD007873.pub2.

xliv *Alfirevic Z., Heath V.C. et al.* Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial // *Lancet.* — 2004. — N 363. — P. 1849-1853.

xlv *Berghella V., Odibo A., To M.S., Rust O., Althuisius S.M.* Cerclage for short cervix on ultrasonography; meta-analysis of trials using individual patient data // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — N 106. — P. 181-189.

xlvi *Fonseca E.B., Celik E., Parra M., Singh M., Nicolaidis K.H.* Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — N 357. — P. 462-469.

xlvii *Berghella V., Odibo A., To M.S., Rust O., Althuisius S.M.* Cerclage for short cervix on ultrasonography; meta-analysis of trials using individual patient data // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — N 106. — P. 181-189.

xlviii *Khodzhaeva Z., Sukhikh G. et al.* Experience with cervical serclage in multiple pregnancies // *The journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* — 2009. — Vol. 21.

xlix *Sanchez-Ramos L., Kaunitz A.M., Delke I.* Progestational agents to prevent preterm birth: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — N 10. — P. 273-279.

<sup>1</sup> *Su L.L., Samuel M., Chong Y.S.* Progestational agents for treating threatened or established preterm labour. — Cochrane Database of Syst. Reviews. — 2010. — Issue 1. Art. No.: CD006770. DOI: 0.1002/14651858.CD006770.pub2.

li *Meis P.J., Klebanoff M., Thom E. et al.* Prevention of recurrent preterm delivery by 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate // *N. Eng. J. Med.* — 2003. — N 348. — P. 2379-2385.

lii *Meis P.J. Society for Maternal-Fetal Medicine.* 17-hydroxyprogesterone for the prevention of preterm delivery // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — N 105. — P. 128-1135.

<sup>liii</sup> *Dodd J.M., Flenady V., Cincotta R., Crowther C.A.* Prenatal administration of progesterone for preventing PTB. — Cochrane Database Syst. Rev. — 2006. — Issue 1 Art. No.: CD004947. DOI: 10.1002/14651858.CD004947.pub2.

<sup>liv</sup> *Da Fonseca E.B., Bittar R.E., Carvalho M.H., Zugaib M.* Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2003. — N 188 (2). — P. 419–424.

<sup>lv</sup> *Caritis S., Rouse D.* A randomized controlled trial of 17-hydroxyprogesterone caproate (17-OHPC) for the prevention of preterm birth in twins // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2006. — N 195. — S2.

<sup>lvi</sup> *Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R.* Epidemiology and causes of preterm birth // *Lancet.* — 2008. — N 371. — P. 75–84.

<sup>lvii</sup> *Brocklehurst P.* Antibiotics for gonorrhoea in pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. — 2002. — 2:CD000098.

<sup>lviii</sup> *Andrews W.W., Sibai B.M., Thom E.A. et al.* Randomized clinical trial of metronidazole plus erythromycin to prevent spontaneous preterm delivery in fetal fibronectin-positive women // *Obstet. Gynecol.* — 2003. — N 101. — P. 847–855.

<sup>lix</sup> *McDonald H.M., Brocklehurst P., Gordon A.* Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. — Cochrane Database Syst. Rev. — 2007. — 1:CD000262.

<sup>lx</sup> *McDonald H.M., Brocklehurst P., Gordon A.* Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. — Cochrane Database Syst. Rev. — 2007. — 1:CD000262.

<sup>lxi</sup> *Swadpanich U., Lumbiganon P., Prasertcharoensook W., Laopai-boon M.* Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. — Cochrane Database of Syst. Reviews. — 2008. — Issue 2. Art. No.: CD006178.

<sup>lxii</sup> *Martin D.H., Eschenbach D.A., Cotch M.F. et al.* Double-blind placebo-controlled treatment trial of Chlamydia trachomatis endocervical infections in pregnant women // *Inf. Dis. Obstet. Gynecol.* — 1997. — N 5. — P. 10–17.

<sup>lxiii</sup> *Alfirevic Z., Allen-Coward F., Molina F. et al.* Targeted therapy for threatened preterm labor based on sonographic measurement of the cervical length: a randomized controlled trial. — *Ultrasound Obstet Gynecol.* — 2007. — N 29. — P. 47–50.

<sup>lxiv</sup> *Leitich H., Brumbauer M., Kaidler A. et al.* Cervical length and dilation of the internal os as detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: a systematic review // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1999. — N 181. — P. 1465–1472.

<sup>lxv</sup> <http://www.medscape.com/viewarticle/722650>.

<sup>lxvi</sup> *Ross M.G. et al.* Objective Cervical Portio Length Measurements: Consistency and Efficacy of Screening for a Short Cervix, // *J. Reprod. Med.* — 2007. — N 52. — P. 385–389.

<sup>lxvii</sup> *Goldenberg R.L., Iams J.D., Mercer B.M. et al.* The preterm prediction study: the value of new vs. standard risk factors in predicting early



and all spontaneous preterm births. NICHD MFMU Network // Am. J. Public. Health. — 1998. — N 88. — P. 233–238.

<sup>lxxviii</sup> **ITHE ACTIM™ PARTUS VERSUS THE TLIQ® SYSTEM AS RAPID RESPONSE TESTS TO AID IN DIAGNOSING PRETERM LABOUR IN SYMPTOMATIC WOMEN** Institute of Health Economics: Preterm Labour in Symptomatic Women: January 2008.

<sup>lxxix</sup> **Goldenberg R.L., Mercer B.M., Meis P.J., Copper R.L., Das A., McNellis D.** The preterm prediction study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth // Obstet. Gynecol. — 1996. — N 87. — P. 643–648.

<sup>lxxx</sup> **Goldenberg R.L., Iams J.D., Mercer B.M. et al.** The preterm prediction study: the value of new vs. standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. NICHD MFMU Network // Am. J. Public. Health. — 1998. — N 88. — P. 233–238.

<sup>lxxxi</sup> **Liggins G.C., Howie R.N.** A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants // Pediatrics. — 1972. — N 50. — P. 515–525.

<sup>lxxxii</sup> **Roberts D., Dalziel S.** Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. — Cochrane Database Syst. Rev. — 2006. — 3:CD004454.

<sup>lxxxiii</sup> **Brownfoot F.C., Crowther C.A., Middleton P.** Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. — Cochrane Database of Syst. Reviews. — 2008. — Issue 4.

<sup>lxxxiv</sup> **Crowther C.A., Harding J.E.** Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. — Cochrane Database of Syst. Reviews. — 2003. — Issue 3.

<sup>lxxxv</sup> **Anotayanonth S., Subhedar N.V., Neilson J.P., Harigopal S.** Betamimetics for inhibiting preterm labour. — Cochrane Database of Syst. Reviews. — 2004. — Issue 4.

<sup>lxxxvi</sup> **Dodd J.M., Crowther C.A., Dare M.R., Middleton P.** Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. — Cochrane Database of Syst. Reviews. — 2006. — Issue 1. Art. No.: CD003927. DOI: 10.1002/14651858.CD003927.pub.

<sup>lxxxvii</sup> **King J.F., Flenady V.J., Papatsonis D.N.M., Dekker G.A., Carbonne B.** Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. — Cochrane Database Syst. Rev. — 2003. — 1: CD002255.

<sup>lxxxviii</sup> **Review of efficacy & safety of nifedipine as tocolytic in late pregnancy for addition to the 14th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, March 7-11, 2005.** Available at://mednet3.who.int/EML/expcom/expcom14/nifedipine/nifedipine\_tocolytic\_Lilia\_12jan2005.pdf.

<sup>lxxxix</sup> **Gaunekar N.N., Crowther C.A.** Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. — Cochrane Database of Syst. Reviews. — 2004. — Issue 3. Art. No.: CD004071. DOI:0.1002/14651858.CD004071.pub2.

<sup>lxxx</sup> **Lyell D.J., Pullen K.M., Mannan J. et al.** Maintenance nifedipine tocolysis compared with placebo: a randomized controlled trial // Obstet. Gynecol. — 2008. — N112. — P. 1221–1226.

<sup>lxxxi</sup> *Loe S.M., Sanchez-Ramos L., Kaunitz A.M.* Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a Syst. review with meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — N 106. — P. 173–179.

<sup>lxxxii</sup> *Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W.* Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. — *Cochrane Database of Syst. Reviews.* — 2002. — Issue 4. Art. No.: CD001060. DOI: 10.1002/14651858.CD001060.

<sup>lxxxiii</sup> *Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P., Marret S., Rouse D.* Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. — *Cochrane Database of Syst. Reviews.* — 2009. — Issue 1. Art. No.: CD004661. DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub3.

<sup>lxxxiv</sup> *Nardin J.M., Carroli G., Alfirevic Z.* Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour (Protocol). — *Cochrane Database of Syst. Reviews.* — 2006. — Issue 4.

<sup>lxxxv</sup> *Schrag S., Gorwitz R., Fultz-Butts K., Schuchat A.* Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. — *MMWR Recomm Rep.* — 2002. — N 51. — P. 1–22.

<sup>lxxxvi</sup> *Schrag S., Gorwitz R., Fultz-Butts K., Schuchat A.* Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. — *MMWR Recomm Rep.* — 2002. — N 51 (RR-11). — P. 1–22.

<sup>lxxxvii</sup> American Academy of Pediatrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for Perinatal Care. — 6th Edn. — October 2007.

<sup>lxxxviii</sup> *Luthy D.A., Shy K.K., van Belle G. et al.* A randomized trial of electronic fetal monitoring in preterm labor // *Obstet. Gynecol.* — 1987. — N 69. — P. 687–695.

<sup>lxxxix</sup> *Shy K.K., Luthy D.A., Bennett F.C. et al.* Effects of electronic fetal heart-rate monitoring, as compared with periodic auscultation, on the neurologic development of premature infants // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — N 322. — P. 588–593.

<sup>xc</sup> *Thorp J.A., Hu D.H., Albin R.M. et al.* The effect of intrapartum epidural analgesia on nulliparous labor: a randomized, controlled, prospective trial // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1993. — Vol. 169. — P. 851–858.

<sup>xc</sup> *Thorp J.A., Hu D.H., Albin R.M. et al.* The effect of intrapartum epidural analgesia on nulliparous labor: a randomized, controlled, prospective trial // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1993. — Vol. 169. — P. 851–858.

<sup>xcii</sup> *Barrett J.M., Boehm F.H., Vaughn W.K.* The effect of type of delivery on neonatal outcome in singleton infants of birth weight of 1,000 g or less // *JAMA.* — 1983. — Vol. 250. — P. 625–629.

<sup>xciii</sup> *Miksovsky P., Watson W.J.* Obstetric vacuum extraction: state of the art in the new millennium // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 2001. — Vol. 56. — P. 736–751.

<sup>xciv</sup> *Malloy M.H., Onstad L., Wright E.* National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. The effect of Cesarean delivery on birth outcome in very low birth weight infants // *Obstet. Gynecol.* — 1991. — Vol. 77. — P. 498–503.

<sup>xv</sup> *Grant A., Penn Z.J., Steer P.J.* Elective or selective caesarean delivery of the small baby? A Syst. review of the controlled trials // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1996. — Vol. 103. — P. 1197–200.

<sup>xcvi</sup> *Effer S.B., Moutquin J.M., Farine D. et al.* Neonatal survival rates in 860 singleton live births at 24 and 25 weeks gestational age. A Canadian multicentre study // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 2002. — Vol. 109. — P. 740–745.

<sup>xcvii</sup> *Wolf H., Schaap A.H.P., Bruinse H.W., Smolders-de Haas H., van Ertbruggen I., Treffers P.E.* Vaginal delivery compared with caesarean section in early preterm breech delivery: a comparison of long term outcome // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1999. — Vol. 106. — P. 486–491.

<sup>xcviii</sup> *Rabe H., Reynolds G.J., Diaz-Rosello J.L.* Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants // Cochrane Library. — 2009. — Vol. 1.

<sup>xcix</sup> *Ventura S.J., Martin J.A., Taffel S.M., Mathews T.J., Clarke S.C.* Advance report of fetal natality statistics, 1993. Monthly Vital Statistics Report from the Centers For Disease Control and Prevention, 1995. — N 44 (3S). — P. 1–88.

<sup>c</sup> *Mozurkewich E.* Management of premature rupture of membranes at term: an evidence-based approach // Clin. Obstet. Gynecol. — 1999, Dec. — Vol. 42 (4). — P. 749–756.

<sup>ci</sup> *Merenstein G.B., Weisman L.E.* Premature rupture of the membranes: neonatal consequences // Semin Perinatol. — 1996. — Vol. 20. — P. 375–380.

<sup>cii</sup> *Shalev E., Peleg D., Eliyahu S., Nahum Z.* Comparison of 12- and 72-hour expectant management of premature rupture of membranes in term pregnancies // Obstet Gynecol. — 1995, May. — Vol. 85 (5, Pt 1). — P. 766–768.

<sup>ciii</sup> *Alexander J.M., Mercer B.M., Miodovnik M. et al.* The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2000. — Vol. 183. — P. 1003–1007.

<sup>civ</sup> *Lacaze-Masmonteil T., Chari R.* Safety and Efficacy of Intentional Delivery in Women with Preterm and Prelabour Rupture of the Membranes. University of Alberta, USA. NCT00259519.

<sup>cv</sup> *Weiner C.P., Renk K., Klugman M.* The therapeutic efficacy and cost-effectiveness of aggressive tocolysis for premature labor associated with premature rupture of the membranes // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1988. — Vol. 159. — P. 216–222.

<sup>cvi</sup> *How H.Y., Cook C.R., Cook V.D., Miles D.E., Spinnato J.A.* Preterm premature rupture of membranes: aggressive tocolysis versus expectant management // J. Matern. Fetal. Med. — 1998. — Vol. 7. — P. 8–12.

<sup>cvii</sup> *Kenyon S., Boulvain M., Neilson J.P.* Antibiotics for preterm rupture of membranes. — Cochrane Database Syst. Rev. — 2003, Issue 2. Art. No.: CD001058. DOI:10.1002/14651858.CD001058.

<sup>cviii</sup> *Schrag S., Gorwitz R., Fultz-Butts K., Schuchat A.* Prevention of perinatal group B streptococcal disease // Revised guidelines from CDC. MMWR Recomm. Rep. — 2002. — Vol. 51 (RR-11). — P. 1–22.

<sup>cxix</sup> *Kenyon S.L., Taylor D.J., Tarnow-Mordi W.* Oracle Collaborative Group. Broad spectrum antibiotics for preterm, prelabor rupture of fetal membranes: the ORACLE I Randomized trial // *Lancet*. — 2001. — Vol. 357. — P. 979–988.

<sup>cx</sup> *Roberts D., Dalziel S.R.* Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. — *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — Issue 3. Art.No.: CD004454. DOI:10.1002/14651858.CD004454.pub2.

<sup>cxii</sup> *De Santis M., Scavvo M., Noia G., Masini L., Piersigilli F., Romagnoli C., Caruso A.* Transabdominal amnioinfusion treatment of severe oligohydramnios in preterm premature rupture of membranes at less than 26 gestational weeks // *Fetal. Diagn. Ther.* — 2003. — Vol. 18. — P. 412–417.

<sup>cxiii</sup> *Carroll S.G., Sebire N.J., Nicolaidis K.H.* Pre-term pre-labour amniorrhexis // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 8. — P. 441–448.

<sup>cxiiii</sup> Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Preterm Prelabour Rupture of Membranes. Guideline No. 44, RCOG Press, November 2006.

<sup>cxv</sup> *Naef R.W. 3rd, Allbert J.R., Ross E.L. et al.* Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks' gestation: aggressive versus conservative management // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1998. — Vol. 178. — P. 126–130.

<sup>cxvi</sup> *Mercer B.M., Crocker L., Boe N., Sibai B.* Induction vs expectant management in PROM with mature amniotic fluid at 32–36 weeks: a randomized trial // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1993. — Vol. 82. — P. 775–782.

## ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

### А

- Абактал 147  
Абергин 434  
Аборт медикаментозный 564  
Абциксимаб 315  
Авелокс 143  
Агонисты дофаминовых рецепторов 432  
Агрегаль 321  
Азитромицин 111  
Азитромицина дигидрат 197  
Азитромицина дигидрат + Секнидазол + флуконазол 197  
Азоксимера бромид 229, 499  
Аквазан 536  
Акласта 487  
Актовегин 501  
Алгелдрат + магния гидроксид 275  
Алендроновая кислота 484  
Альбумин 70  
Альбумин плацентарный 70  
Альбумин человека 68  
Альбумин человеческий 20% 70  
Альтевир 211  
Альфа-токоферола ацетат 340  
Амидент 533  
Амикацин 113, 114  
Аминодигидрофталазиндион натрия 214, 499  
Амловас 269  
Амлодипин 268  
Амоксиклав 118  
Амоксициллин 114  
Амоксициллин + клавулановая кислота 116, 248  
Амписид 120  
Ампициллин 120, 122  
Ампициллин + Сульбактам 118  
Анальгин 512  
Анестетики  
    местные 84  
    общие 95  
    психолептики 92  
Анжелик 468  
Антагонисты гонадотропного релизинг гормона 423, 424  
Антиагреганты 315  
Антибиотики 109  
    β-лактамы 116, 129  
    гликопептиды 124  
    линкозамиды 111, 148  
    макролиды 131, 148  
    пенициллины 143  
    стрептограминны 148  
    фторхинолоны 138, 159  
    хинолоновые 138, 141  
    цефалоспорины 149  
Антибиотики и беременность 587  
Антигестагены 488  
Антидепрессанты и беременность 591  
Антикоагулянты и беременность 590  
Антисептики 532  
Аперомид 80  
Аргинил-α-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин 233, 499  
Ардуан 80  
Арител 266  
Артишока листьев экстракт 288  
Арта хондроитин 350  
Асвитол 337  
Аскорбиновая кислота 335, 337, 531  
Аспирин 326  
Асталин 293  
Астма бронхиальная 24, 25  
Атимос 296  
Атозибан 30  
Атракуриум-медарго 78  
Атракурия безилат 76  
Атровент 306

Атропин 105  
Атропина сульфат 106  
Ацестин 313  
Ацетилсалициловая кислота 324,  
500  
Ацетилцистеин 311  
Ацикловир 177  
Ацилакт 527

## **Б**

Беклометазон 298  
Белара 449  
Беллуне 451  
Бенакорт 302  
Бенатекс 570  
Бензалкония хлорид 568  
Бензидамин 550  
Бенциклан 104  
Бепантен 504  
Беродуал 305  
Бета-аланин 476  
Бетадин 522  
Бетак 267  
Бетаксолол 266  
Бетаметазон 400  
Биоженьшень 478  
Биспролол 265  
Бифидобактерии бифидум 527  
Бифидумбактерин 528  
Бифоназол 363  
Болезни нервной системы 351  
Болезнь  
    воздушная 279  
    Меньера 279  
    морская 279  
Бонвива 488  
Бондронат 488  
Борная кислота 547  
Борная кислота, глицерин,  
спирт этиловый 549  
Борная мазь 549  
Бриллиантовый зеленый 546,  
547  
Бромкриптин 432

Бромэргон 434  
Буденофальк 302  
Будесонид 300  
Бусерелин 415, 516  
Агонисты гонадотропного  
рилизинг гормона 415  
Бусерелин-депо 416  
Бускопан 108

## **В**

Вагинорм-С 529  
Вакцина герпетическая 563  
Вакцина  
    гардасил 553  
    для профилактики краснухи  
    559  
    против герпетической ин-  
    фекции 561  
    церварикс 556  
Вакцина против краснухи жи-  
вая аттенуированная 561  
Вакцина против краснухи  
культуральная живая аттенуи-  
рованная 561  
Валганцикловир 181  
Валтрекс 180  
Вальцит 182  
Ванкомицин 122  
Ванкомицин-Тева 123  
Ванкорус 123  
Варфарекс 318  
Варфарин 317  
Варфарин Никомед 318  
Векурония бромид 80  
Венофундин 66  
Верапамил 269  
Вераплекс 384  
Веро-ванкомицин 123  
Веро-кларитромицин 133  
Веро-пипекуроний 80  
Веро-тамоксифен 431  
Вильпрафен 129  
Вильпрафен солютаб 129  
Виросепт 188

- Витагерпавак 563  
 Витамин Е 335, 339, 350  
 Витамины 335  
 Водорода пероксид 544  
 Вольтарен 494  
 Волювен 66
- Г**
- Габриглобин (иммуноглобулин человека нормальный) 218  
 Галазон 543  
 Галидор 105  
 Ганцикловир 182  
 Гастроцепин 278  
 Тексенал 95  
 Тексикон Д 520  
 Тексикон 520, 533  
 Тексобарбитал 94  
 Тексопреналин 23  
 Гемитон 259, 261, 262, 268  
 Гентамицин 124  
 Гепарин 328  
 Гепарин натрия 326, 500  
 Гербион женьшень 479  
 Геримакс женьшень 479  
 Гестагены 379  
 Гестоден + этинилэстрадиол 437  
 Гиалуронидаза 347, 512  
 Гидрокортизон 346, 347, 511  
 Гидроксиэтилкрахмал 64  
 Гинекотекс 570  
 Гинепристон 490  
 Гинестрил 490, 516  
 Гинипрал 25, 26  
 Гино-Певарил 366  
 Гинофлор Э 526  
 Гиосцина бутилбромид 107  
 Гиперчувствительность 65, 67, 24, 30, 48, 76, 89, 97  
 ГиперРОУ С/Д 236  
 ГиперХаес 66  
 Гипоактивность матки 36  
 Гипогликемия 63  
 Гипорамин 507
- Гликозиды сердечные и беременность 590  
 Глюкозаминил мурамилдипептид 232, 499  
 Глюкокортикоиды 299, 399  
 Глюкокортикоиды и беременность 585  
 Гозерелин 417, 516  
 Гонадотропины 405  
 Гонадотропин менопаузный 408  
 Гонал-Ф 410
- Д**
- Далацин 135  
 Далацин Ц фосфат 135  
 Далтепарин натрия 318, 500  
 Даназол 425, 517  
 Данол 427  
 Дезинфектанты 532  
 Дезогестрел 389, 392  
 Дезогестрел + этинилэстрадиол 439  
 Действие  
     тератогенное 577  
     фетотоксическое 577  
     эмбриотоксическое 577  
 Декапептил 420  
 Декапептил депо 420  
 Деквалиния хлорид 522  
 Дексаметазон 403  
 Декспантенол 361, 503  
 Декспантенол+ хлоргексидин 504  
 Декстран [средняя молекулярная масса 35 00045 000] 66  
 Декстроза 63  
 Депантол 505  
 Депо-медрол 298  
 Деситин 369  
 Джес 446  
 Джозамицин 127  
 Диане-35 451  
 Диатез геморрагический 63, 65  
 Дивигель 377

- Дивина 471  
Дигидрогестерон 384, 515  
Диеногест + этинилэстрадиол 441, 517  
Диклофенак 493, 495  
Диметилксантины 310  
Динопрост 40  
Динопростон 37  
Дипиридамол 328, 500  
Диприван 97  
Диферелин 421  
Дифлюкан 174  
Диэтилстильбэстрол 577  
Доксиламин 356  
Доксициклин 126, 127  
Донормил 357  
Дорназа альфа 313  
Дроспиренон + эстрадиол 464, 466, 467  
Дроспиренон + этинилэстрадиол 443, 446, 517  
Дротаверин 101  
Дюфалак 282  
Дюфастон 387
- Ж**  
Жанин 443, 446  
Железа [III] гидроксид полиизомальтозат 241  
Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс 239  
Железа сульфат + аскорбиновая кислота 243
- З**  
Залаин 172  
Зелмак 286  
Зидовудин 185  
Золадекс 419  
Золедроновая кислота 486
- И**  
Ибандроновая кислота 487  
Ибупрофен 345, 495, 497, 566  
Имипенем + циластатин 129  
Иммуноглобулин G антирезус Rho (D) 236  
Иммуноглобулин человека антирезус Rho(D) 236  
Иммуноглобулин человека нормальный 216, 499  
Иммуномодуляторы 202  
Имунофан 235  
Инвираза 189  
Индивина 472  
Индометацин 26, 28, 497  
Интал 309  
Интерлейкин-2 203  
Интерферон альфа-2 206  
Интерферон альфа-2a 208  
Интерферон альфа-2b 210  
Интерферон бета-1a 204  
Инфукол ГЭКГ 66  
Иправент 306  
Ипратропия бромид 305  
Ипратропия бромид + фенотерол 303  
Итраконазол 164, 174  
Ихтаммол 511  
Ихтиол 511
- Й**  
Йод 540, 543  
Йодовидон 537  
Йодофлекс 537
- К**  
Каберголин 435  
Калия бромид 358, 359  
Калия перманганат 539, 540  
Кальция глюконат 480, 481, 482  
Кетамин 97, 99  
Кетоконазол 165  
Кетонал 498  
Кетопрофен 345, 497  
Кислота фолиевая 579  
Клабакс 133  
Кларитромицин 131



Клафоран 155  
Клацид 133  
Клексан 324  
Климадинон 478  
Климара 377  
Климен 473  
Климонорм 470  
Клиндамицин 133  
Клиндафер 135  
Клиндацин 135  
Клион 194  
Кломифен 427  
Клоназепам 354, 510  
Клонидин 257  
Клопидогрел 320, 500  
Клопогон кистевидный 477  
Клотримазол 168  
Клофелин 259, 261, 262, 268  
Коллапс 63, 83  
Кольпит 507  
Контратекс 570  
Контрацептивы гормональ-  
ные 437  
Кортеф 347  
Крайнон 383  
Кромоглин 309  
Кромоглициевая кислота 307  
Куриозин 369  
Кутивейт 303

**Л**  
Лактобактерии ацидофиль-  
ные 526  
Лактобактерии ацидофильные  
+ эстриол 524  
Лактобактерин 527  
Лактулоза 281  
Лактулоза Поли 282  
Ламивудин 186  
Левоноргестрел 387, 515  
Левоноргестрел + эстрадиол 468  
Левофлоксацин 138  
Ледибон 474  
Лейомиома матки 422

Лейпрорелин 421, 517  
Лекарственные препараты и  
плод 574  
Ливарол 167  
Ливиал 474  
Лигнин гидролизный 289  
Лидокаин 85, 89  
Ликопид 233  
Линдинет 20 439  
Линдинет 30 439  
Линэстренол 393, 396  
Логест 439  
Лохиометра 52  
Луверис 406  
Лутропин альфа 405  
Люкрин депо 427

**М**

Маалокс 276  
Магния сульфат 28, 30  
Макрогол 283  
Максипим 152  
Марвелон 441  
Мареван 318  
Меглюмина акридонацетат  
212, 499  
Медроксипрогестерон 383, 515  
Медроксипрогестерон-ЛЭНС  
384  
Медроксипрогестерон + эстра-  
диол 470  
Меклофеноксат 359  
Менопур 408  
Менотропины 406  
Меронем 141  
Меропенабол 141  
Меропенем 139  
Меропенем Спенсер 141  
Мерсилон 441  
Метамизол натрия 511  
Метилдопа 259  
Метилпреднизолон 297, 404  
Метилэргометрин 50, 52  
Метоклопамид 279

Метопролол 264  
Метотрексат 370, 372  
Метронидазол 191  
Метронидазол + миконазол 198  
Метформин 517  
Мизопростол 566, 568  
Микрогинон 453  
Минизистон 20 фем 453  
Миома матки 514  
Миорелаксанты 75  
Мифепрекс 491  
Мифепристон 56, 488, 491,  
515, 565, 568  
Мифолиан 491  
Модуляторы эстрогеновых  
рецепторов 427  
Моксифлоксацин 141  
Монурал 254

## **Н**

Надропарин кальция 331, 500  
Налкром 309  
Наропин 91  
Натрия бромид 357, 358, 510  
Натрия гидрокарбонат 274  
Натрия гипохлорит 537, 538  
Натрия сульфат 286  
Натрия хлорид 61  
Недокромил 309  
Нелфинавир 187  
Неовир 214  
Нео-Пенотран 199  
Нео-Пенотран форте 199  
Никавир 190  
Нитрофурантоин 251  
Нифедипин 33, 35  
НоваРинг 455, 460  
Новинет 441  
Новокаин 85  
НовоСэвен 73  
Ноноксинол 570, 572  
Норваск 269  
Норкурон 82, 83  
Нормазе 282

Нормодипин 269  
Норпролак 435  
Но-шпа 102

## **О**

Облепиха крушиновидная 506  
Облепихи плод 507  
Овитрель 411  
Оксациллин 143  
Оксис Турбухалер 296  
Окситоцин 46, 565  
Оксодигидроакридинаацетат  
натрия 213  
Октасепт 537  
Оргаметрил 394, 398  
Орнидазол 194  
Орунгал 165  
Офлоксацин 145

## **П**

Пантоцид 544  
Папаверин 102, 104  
Паркон 546  
Патентекс Овал Н 572  
Пенкрофтон 491  
Перекись водорода 546  
Пефлоксацин 146  
Пипекурония бромид 78  
Пирензепин 277  
Пиридоксин 340, 341  
Повидон-йод 520, 534  
Полиоксидоний 230  
Полифан 290  
Полифепан 290  
Порталак 282  
Постинор 389  
Празозин 262  
Преднизолон 399  
Препараты  
    антацидные 273  
    блокаторы  $H_2$ -рецепторов  
        277  
    М-холинолитики 277  
    гепатопротективные 287

- гормональные в акушерстве и гинекологии 374  
диметилксантины 310  
для лечения артериальной гипертензии  
альфа-блокаторы 262  
бета-блокаторы 266  
блокаторы кальциевых каналов 268  
центрального действия 257, 267  
для лечения железодефицитной анемии 239, 240  
для лечения заболеваний почек и мочевыводящих путей 248  
для лечения критических состояний 61  
для лечения тромбофилий 315  
для фонофореза 511  
заместительной гормональной терапии 466  
иммуностропные 201  
М-холинолитики 303  
нестероидные противовоспалительные 493  
повышающие тонус и сократительную активность миометрия 36  
противовирусные 178  
нуклеозиды 181  
противогрибковые 164, 169, 174  
производные имидазола и триазола 171  
противопаразитарные 191  
производные имидазола 195  
противорвотные 278  
слабительные 281  
стабилизаторы мембран тучных клеток 308  
токолитики 21  
Прерывание беременности 38  
Провера 384  
Прогестерон 379, 382  
Прогинова 376  
Прокаин 84  
Пропофол 95  
Пургон 413
- Р**  
Рак  
молочной железы 372  
шейки матки 371  
яичника 371  
Растения, обладающие фитострогенным эффектом 477  
Реаферон-ЕС 211  
Регулон 441  
Резорба 487  
Реополиглюкин 68  
РеоПроБ 317  
РеоХЕС 200 66  
Ретинол 366, 368  
Рефортан ГЭК 10% 66  
Рибонуклеат натрия 218, 499  
Рибофлавин 341, 342  
Ригевидон 453  
Ридостин 219, 228, 229, 232  
Ровамицин 149  
Рокурония бромид 82  
Ронколейкин 204  
Ропивакаин 89  
Роферон-А 209  
Роцефин 158
- С**  
Сагенит 477  
Саквинавир 188  
Салметерол + флутиказон 294  
Сальбутамол 292  
Сафоцид 198  
Седуксен 354  
Секнидазол 197  
Серетид Мультидискпор 295  
Сертаконазол 171  
Сечение кесарево 53  
Синдром  
Дабина-Джонсона 388  
Жильбера 388

Киари-Фроммеля 407  
Леннокса-Гасто 354  
молочно-щелочной 273  
поликистозных яичников 514  
Рейно 53, 55, 436  
респираторный дистресс-  
синдром 69  
Ротора 388  
Шихана 407  
Штейна-Левенталя 428  
Слабость родовой деятельно-  
сти 36  
Спазмолитики 101  
Сперматекс 570  
Спирамицин 148, 248  
Спирива 307  
Средства  
антигипертензивные и бере-  
менность 580  
антигистаминные и беремен-  
ность 586  
лекарственные  
и беременность 592  
классификация FDA 580  
нестероидные противовоспа-  
лительные и беременность  
583  
противогрибковые и бере-  
менность 589  
противодиабетические и  
беременность 586  
противоинфекционные и  
беременность 587  
противорвотные и беремен-  
ность 590  
противосудорожные и бере-  
менность 591  
седативные и беременность  
591  
снотворные и беременность  
591  
Статус эпилептический 354  
Стерилин 572  
Стрептокиназа 332, 334  
Суксаметния бромид 75

Суксаметния йодид 75  
Суксаметония хлорид 75  
Сульперацеф 154  
Супракс 153

## Т

Таваник 139  
Тайлед Минт 310  
Талидомид, катастрофа 574  
Тамоксифен 428, 431, 432  
Тантум 551  
Тантум верде 551  
Теванат 485  
Тегасерод 284  
Теопэк 311  
Теofilлин 310  
Тератогенность 578  
Тержинан 200  
Тернидазол + неомицина сульфат  
+ нистатин + преднизолон 199  
Тиамин 342, 343  
Тиберал 195  
Тиболон 473  
Тиенам 131  
Тилорон 221, 499  
Тиниба 197  
Тинидазол-Акри 197  
Тинидазол 195, 196  
Тиопентал 94  
Тиопентал-КМП 94  
Тиопентал натрия 92  
Тиотропия бромид 306  
Тирофибан 321  
Токолитики 21  
Токсикоинфекция 63, 289  
Тракриум 78  
Транзипег 284  
Тризистон 454  
Триквилар 454  
Три-мерси 441  
Три-регол 454  
Трокен 321  
Тромбоз глубоких вен 318  
Тромбоцитопения 67, 316

**У**  
Урокиназа 334  
Урокиназа Медак 335  
Урофосфабол 254  
Урсодезоксихолевая кислота  
290  
Утрожестан 382

**Ф**  
Фарматекс 570  
Феминал 478  
Фемоден 439  
Фильтрум-СТИ 290  
Фликсотид 303  
Флуконазол 172, 197  
Флуомизин 523  
Флутиказон 302  
Фолацин 338  
Фолиевая кислота 337, 339  
Фоллитропин альфа 408  
Фоллитропин бета 412  
Форлакс 284  
Формотерол 295  
Формотерол изихейлер 296  
Фортранс 284  
Фортум 156  
Фосамакс 485  
Фосфазид 189  
Фосфомицин 252  
Фрагмин 320  
Фраксипарин 332  
Фурадонин 252

**Х**  
Хинаголид 434  
Хлое 451  
Хлоргексидин 518, 532, 533,  
534  
Хондроитина сульфат 348  
Хориогонадотропин альфа 410  
Хофитол 289  
ХуМоГ 408

**Ц**  
Целестодерм-В 402

Церукал 280  
Цетрореликс 423, 424, 517  
Цетротид 411  
Цефазолин 149  
Цефепим 150  
Цефиксим 152  
Цефоперазон+Сульбактам 153  
Цефотаксим 154, 250  
Цефтазидим 155  
Цефтриаксон 157, 158, 250  
Цефуроксим 158, 159, 250  
Циндол 369  
Цинка гиалуронат 368, 506  
Цинка оксид 369  
Цинковая мазь 370  
Цинковая паста 370  
Ципробай 161  
Ципротерон + эстрадиол 472  
Ципрофлоксацин 159

### **Ш**

Шок 63, 69, 353  
анафилактический 56, 217,  
536  
кардиогенный 102  
осмотический 139  
тепловой 299, 346

### **Э**

Эдицин 123  
Экодакс 366  
Эконазол 364  
Экслютон 398  
Эндометриоз 426, 514  
Эндоцервицит 507  
Эноксапарин натрия 322, 500  
Эпилепсия 351  
Эптаког альфа [активирован-  
ный] 70  
Эргокальциферол 482, 483,  
484  
Эргометрин 54  
Эритромицин 161  
Эрозия шейки матки 507

Эскапел 389

Эстрадиол 374, 376, 474

Эстриол 377

Эстровэл 478

Эстрогены 374

Эстрофем 376

Этинилэстрадиол + левоноргестрел 451

Этинилэстрадиол + хлормадинон 447

Этинилэстрадиол + ципротерон 449, 517

Этинилэстрадиол + этоногестрел 454, 457, 458

FDA, классификация безопасности лекарств для беременных 580

Multiload Cu-375 573

NOVA T 573

akusher-lib.ru

## **ПРИГЛАШЕНИЕ К СОТРУДНИЧЕСТВУ**

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» приглашает к сотрудничеству авторов и редакторов медицинской литературы, литературы по ветеринарии и агротехнике.

**ИЗДАТЕЛЬСТВО СПЕЦИАЛИЗИРУЕТСЯ НА ВЫПУСКЕ** учебной литературы для вузов и колледжей, атласов, руководств для врачей, переводных изданий

По вопросам издания рукописей обращайтесь в отдел по работе с авторами.  
Тел.: (495) 921-39-07.

*Научно-практическое издание*

## **ФОРМУЛЯР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ**

2-е издание,  
переработанное и дополненное

Под редакцией  
В. Е. Радзинского

Зав. редакцией  
*А.В. Андреева*  
Выпускающий редактор  
*И.А. Клепикова*  
Корректор  
*Б.М. Васильев*

Подготовка оригинал-макета  
*Г.Е. Евдокимова*

Подписано в печать 11.12.2012. Формат 84x108 1/32.  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 21,5 печ.л.  
Тираж 3000 экз. (I завод — 1500 экз.). Заказ № 326

ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».  
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4.  
Тел./факс: 8 (495) 921-39-07.  
E-mail: info@geotar.ru, http://www.geotar.ru.

Отпечатано в ООО «Чебоксарская типография №1».  
428019, Чебоксары, пр. И. Яковлева, д. 15.

ISBN 978-5-9704-2440-7



9 785970 424407 >