

Серия «Педиатрия и детская хирургия»

А.Д. Царегородцев
В.А. Таболин

**РУКОВОДСТВО
ПО ФАРМАКОТЕРАПИИ В ПЕДИАТРИИ
И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ**

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Серия «Педиатрия и детская хирургия»

**РУКОВОДСТВО
ПО
ФАРМАКОТЕРАПИИ
В ПЕДИАТРИИ
И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ**

Под общей редакцией профессора Царегородцева А.Д.
и академика РАМН, профессора Таболина В.А.

МЕДПРАКТИКА-М
Москва 2002

Многотомное руководство по фармакотерапии заболеваний детского возраста

Серия «ПЕДИАТРИЯ И ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ»

Редакторы:

ЦАРЕГОРОДЦЕВ Александр Дмитриевич – директор Московского НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, Заслуженный врач Российской Федерации, Главный педиатр МЗ РФ, Генеральный директор Российской Ассоциации Педиатрических Центров, профессор, доктор мед. наук.

ТАБОЛИН Вячеслав Александрович – заведующий кафедрой детских болезней N2 Российского Государственного Медицинского Университета, академик РАМН, профессор, доктор мед. наук.

Редакционная коллегия многотомного руководства по фармакотерапии заболеваний детского возраста:

Председатель редколлегии:

ДЛИН Владимир Викторович – ведущий научный сотрудник отдела наследственных и приобретенных болезней почек МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, Исполнительный директор Российской Ассоциации Педиатрических Центров, профессор, доктор мед. наук.

Заместители председателя редколлегии:

ВЕТРОВ Виталий Прокофьевич – заместитель директора Московского НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, Заслуженный врач Российской Федерации, Ученый секретарь Российской Ассоциации Педиатрических Центров, профессор, доктор мед. наук.

КОРСУНСКИЙ Анатолий Александрович – начальник Управления медицинских проблем материнства и детства Министерства Здравоохранения РФ, доктор мед. наук.

Члены редколлегии:

ОСМАНОВ Исмаил Магомедович – профессор кафедры детских болезней N2 Российского Государственного Медицинского Университета, доктор мед. наук.

СМОЛКИН Юрий Соломонович – ведущий научный сотрудник отдела клинической иммунологии и аллергологии МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, Руководитель Научно-Практического Центра по детской аллергологии и дерматологии МЗ РФ, доктор мед. наук.

Ответственный секретарь:

ФИЛИНА Екатерина Анатольевна – доцент кафедры фармакологии Московского Государственного Медико-Стоматологического Университета, канд. мед. наук.

том 1

**ФАРМАКОТЕРАПИЯ
В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ
ПУЛЬМОНОЛОГИИ**

Под редакцией заслуженного деятеля науки РФ,
профессора Каганова С.Ю.

МЕДПРАКТИКА-М
Москва 2002

УДК 616.2-053.2

ББК 57.3

Ф 247

Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии

том 1

«ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПУЛЬМОНОЛОГИИ» –
М.:Медпрактика-М, 2002, 512 с.

ISBN 5-901654-36-6

В монографии ведущими специалистами, работающими в различных учреждениях страны, освещены актуальные проблемы клинической фармакологии в педиатрии, неонатальной пульмонологии, современные принципы антибиотикотерапии, ее оптимизации, использование современных интерферонов, муколитиков, противокашлевых препаратов при болезнях легких у детей. Отражены современные представления о фармакотерапии при бронхитах, бронхоэктазии, облитерирующем бронхиолите, грибковых заболеваниях легких, легочной форме муковисцидоза, хроническом легочном сердце и легочной гипертензии, туберкулезе легких, а также при критических состояниях. Большое внимание уделено лекарственной терапии при бронхиальной астме у детей – применению бета-адреномиметических, холинолитических препаратов, антигистаминных средств, стабилизаторов мембран тучных клеток, антагонистов лейкотриенов, аденозинергических препаратов, ингаляционных и системных кортикостероидов. Монография адресована широкому кругу практических врачей – педиатров, пульмонологов, аллергологов, фтизиатров.

ISBN 5-901654-36-6



© Российская ассоциация педиатрических центров, 2002
© Оформление: МЕДПРАКТИКА-М, 2002

Редколлегия тома

«ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПУЛЬМОНОЛОГИИ»

проф. **Богданова А.В.**

проф. **Геппе Н.А.** (*зам. глав. редактора*)

кандидат медицинских наук **Дрожжев М.Е.** (*отв. секретарь*)

проф. **Каганов С.Ю.** (*глав. редактор тома*)

проф. **Капранов Н.И.**

проф. **Климанская Е.В.**

проф. **Коровина Н.А.**

кандидат медицинских наук **Лев Н.С.** (*отв. секретарь*)

доктор медицинских наук **Мизерницкий Ю.Л.**

(*зам. глав. редактора, научный редактор*)

доктор медицинских наук **Розинова Н.Н.** (*зам. глав. редактора*)

доктор медицинских наук **Рюмина И.И.**

кандидат медицинских наук **Сорокина Е.В.**

Авторский коллектив:

Агапитов Л.М. – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ

Аксенова В.А. – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения НИИ фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Антонов А.Г. – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН

Антонов В.Б. – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Санкт-Петербургской академии последипломного образования

Байбарина Е.Н. – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН

Белозеров Ю.М. – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ

Богданова А.В. – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова

Богорад А.Е. – кандидат медицинских наук, врач Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ

Бойцова Е.В. – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова

Геппе Н.А. – доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Дрожжев М.Е. – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ

Заплатников А.Л. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава РФ

Захарова И.Н. – доктор медицинских наук, доцент кафедры педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава РФ

Каганов С.Ю. – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ

Капранов Н.И. – доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза Медико-генетического центра РАМН

Климанская Е.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией эндоскопии в педиатрии при кафедре детских болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Колосова Н.Г. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Коровина Н.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава РФ

Лев Н.С. – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ

Малахов А.Б. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета последипломного профессионального образования Владимирского филиала Ивановской государственной медицинской академии

Малиновская В.В. – доктор биологических наук, профессор Института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН

Мизерницкий Ю.Л. – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ

Милохов А.К. – врач Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ

Мурыгина Г.Л. – младший научный сотрудник НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета

Погомий Н.Н. – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ

Пронина Е.В. – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник Института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Санкт-Петербургской академии последипломного образования

Розинова Н.Н. – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ

Рюмина И.И. – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ

Середа Е.В. – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Научного центра здоровья детей РАМН

Соколова Л.В. – кандидат медицинских наук, заведующая клиническим отделением пульмонологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ

Сорокина Е.В. – кандидат медицинских наук, врач Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ

Степанова Н.А. – доктор медицинских наук, руководитель отделения Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ

Страчунский Л.С. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии, директор Института антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии

Тарасова О.Н. – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Московского областного научно-исследовательского института им. М.Ф. Владимирского

Оглавление

Предисловие	11
Глава 1. Бронхолегочные заболевания и некоторые вопросы клинической фармакологии в педиатрии <i>С.Ю.Каганов, Н.Н.Розинова, А.Е.Богорад</i>	14
Глава 2. Лекарственная терапия в неонатальной пульмонологии <i>А.Г.Антонов, Е.Н.Байбарина</i>	29
Глава 3. Использование сурфактантзамещающих препаратов у новорожденных <i>И.И.Рюмина</i>	43
Глава 4. Применение препаратов интерферона при заболеваниях органов дыхания у детей <i>Н.А.Коровина, А.Л.Заплатников, В.В.Малиновская, И.Н.Захарова</i>	54
Глава 5. Антибактериальная терапия пневмоний у детей <i>Л.С.Страчунский</i>	65
Глава 6. Оптимизация режимов дозирования антибиотиков у детей <i>Е.В.Сорокина</i>	104
Глава 7. Отхаркивающие и муколитические средства в терапии bronхолегочных заболеваний у детей <i>Ю.Л.Мизерницкий</i>	123
Глава 8. Противокашлевые средства в детской пульмонологии <i>А.Б.Малахов</i>	141
Глава 9. Фармакотерапия при бронхитах у детей <i>Н.Н.Розинова, Л.В.Соколова, Н.А.Генге, Е.В.Серета</i>	145
Глава 10. Фармакотерапия при хронической обструктивной патологии легких у детей <i>А.В.Богданова, Е.В.Бойцова, Г.Л.Мурыгина</i>	154
Глава 11. Эндобронхиальные методы лечения хронических заболеваний легких <i>Е.В.Климанская</i>	165
Глава 12. Этиотропное лечение грибковых заболеваний органов дыхания у детей <i>В.Б.Антонов, Е.В.Прошина</i>	175

Глава 13. Фармакотерапия при бронхолегочных поражениях у детей, больных муковисцидозом <i>Н.И.Капранов</i>	187
Глава 14. Бета-2-адреномиметики и антихолинергические препараты в лечении бронхиальной астмы у детей <i>Н.А.Генне</i>	202
Глава 15. Применение препаратов теофиллина при бронхиальной астме у детей <i>О.Н.Тарасова</i>	228
Глава 16. Антагонисты H1-гистаминовых рецепторов в лечении бронхиальной астмы у детей <i>Н.А.Генне</i>	234
Глава 17. Препараты-стабилизаторы клеточных мембран в терапии бронхиальной астмы у детей <i>Н.С.Лев</i>	246
Глава 18. Антилейкотриеновые препараты в терапии детей, больных бронхиальной астмой <i>А.Е.Богорад, Н.Н.Погомий</i>	255
Глава 19. Кортикостероидная терапия при бронхиальной астме у детей <i>М.Е.Дрожжев, Н.А.Генне, Н.Г.Колосова,</i>	271
Глава 20. Туберкулез органов дыхания у детей и современные принципы лекарственной терапии <i>В.А.Аксенова</i>	286
Глава 21. Фармакотерапия при хроническом легочном сердце у детей <i>Ю.М.Белозеров, Л.И.Агапитов, А.К.Милохов</i>	299
Глава 22. Интенсивная терапия при критических состояниях у детей с бронхолегочными заболеваниями <i>Н.А.Степанова</i>	314
Лекарственные средства, применяемые в пульмонологии <i>Е.А.Филина, В.В.Длин</i>	328
Алфавитный указатель лекарственных средств	508

*“Нам часто приходится вести корабль нашей терапии между
мелями трусости и скалами безрассудства”*

Б.Е.Вотчал

Предисловие

Проблемы клинической фармакотерапии привлекают пристальное внимание педиатров.

На всех съездах и конференциях детских врачей России, проведенных в последние годы, целые заседания посвящались лекарственной терапии при различных заболеваниях у детей.

В сентябре 2000 г. была проведена научно-практическая конференция педиатров России “Фармакотерапия и фармакогенетика в педиатрии”.

В программах ежегодных национальных конгрессов по болезням органов дыхания, “Человек и лекарство” широко представлены педиатрические симпозиумы, на которых обсуждаются проблемы клинической фармакотерапии.

В последние годы вышел в свет ряд справочных пособий по лекарственной терапии у детей.

Московский Научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ осуществляет в 2002–2003 гг. издание многотомного руководства по фармакотерапии в педиатрии под общей редакцией академика РАМН, профессора В.А.Таболкина и профессора А.Д.Царегородцева.

Настоящая книга, посвященная фармакотерапии в пульмонологии детского возраста, является одним из томов этого издания. Она предназначена для практикующих педиатров. В книге освещен клинический опыт, накопленный в целом ряде авторитетных педиатрических пульмонологических клиник нашей страны. Здесь нашли свое отражение и данные мировой литературы последних лет, посвященные фармакотерапии при пульмонологических заболеваниях у детей.

Успехи лекарственной терапии способствуют прогрессу всех направлений клинической медицины, в том числе – педиатрической пульмонологии.

Пульмонологические заболевания включают, как известно, большое число нозологических форм. В современных условиях нозологический диагноз должен формулироваться согласно “Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем” 10-го пересмотра. Министерство здравоохранения РФ обязало все органы и учреждения здравоохранения использовать ее в своей работе.

На основе установленного диагноза, естественно, определяется и лечебная тактика врача. Как справедливо подчеркнули А.Г.Чучалин и соавт. (2000), диагностический и лечебный процесс представляют единое целое.

В обращении к участникам VIII Российского национального конгресса “Человек и лекарство”, прошедшего в апреле 2001 г. в Москве, М.Д.Машковский отметил: “Создание современного арсенала лекарственных средств и научной фармакотерапии – это в основном достижения XX века”. И далее: “Для лечения одного и того же заболевания могут быть использованы лекарства различных фармакологических групп, а каждая фармакологическая группа включает, как правило, ряд препаратов. Чтобы выбрать нужный препарат, необходимо знать его фармакологические, токсикологические и другие параметры”.

Считают, что основой и неотъемлемой частью современной фармакотерапии является клиническая фармакология [В.А.Гусель, И.В. Макарова, 1989].

Клиническая фармакология – новый, быстро развивающийся в последние десятилетия раздел медицинской науки, основными задачами которого является изучение фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств, определение показаний к их назначению [Ю.Б.Белузов и соавт., 1993].

Здесь нельзя не подчеркнуть, что под термином клиническая фармакология Б.Е.Вотчал понимал “фармакологическое мышление у постели больного”. Это было отмечено в его “Очерках клинической фармакологии” (1963). Иными словами, выбор фармакологических назначений должен определяться клинической ситуацией, которая является при этом приоритетным фактором. Только такой подход к тактике фармакотерапии может быть эффективным и результативным. Врачу надо постоянно помнить слова Д.Д.Плетнева, в свое время писавшего, что “если больному не помогает научно мыслящий врач, он идет к знахарю, чародею”.

В настоящей книге ее читатель – детский врач – сможет ознакомиться с общими проблемами клинической фармакологии в педиатрии, лекарственной терапией в неонатальной пульмонологии, современными принципами антибиотикотерапии, ее оптимизации, использованием современных интерферонов, муколитиков, противокашлевых препаратов при болезнях легких у детей. В книге нашли свое место сведения о фармакотерапии при бронхитах, бронхоэктазии, облитерирующем бронхиолите, грибковых заболеваниях легких, легочной форме муковисцидоза, хроническом легочном сердце и легочной гипертензии. Большое внимание в книге уделено лекарственной терапии при бронхиальной астме у детей – применению бета-адреномиметических, холинолитических препаратов, антигистаминных средств, стабилизаторов мембран тучных клеток, антагонистов лейкотриенов, аденозинергических препаратов, ингаляционных и системных кортикостероидов.

Одна из глав книги посвящена медикаментозному лечению детей, больных туберкулезом легких.

Мы сочли целесообразным поместить в книге и раздел, посвященный фармакотерапии при критических состояниях больных.

Следует отметить, что в создании этой книги приняли участие специалисты, работающие в различных учреждениях страны. В их числе – Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, кафедра детских болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова, НИИ антибактериальной терапии и кафедра клинической фармакологии Смоленской государственной медицинской академии, кафедра педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН, НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Владимирский филиал Ивановской государственной медицинской академии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского, НИИ фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова, институт медицинской микологии им. П.Н.Кашкина Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ.

В своей прекрасной монографии “Очерки современной клинической терапии” И.А.Кассирский и Ю.Л.Милевская (1970) писали: “Лечение – самый сложный процесс в медицине”. С этим положением нельзя не согласиться и сегодня. На наш взгляд, правомерно утверждение тех клиницистов, которые считают, что при проведении фармакотерапии должен преобладать здоровый консерватизм, логичность клинического мышления, а не схемы и сиюминутные лечебные моды и увлечения. Однако, это суждение ни в какой мере не означает, что следует всегда оставаться на старых терапевтических позициях, не продвигаясь вперед по пути серьезных поисков новых видов и способов лекарственного лечения.

В адекватном выборе фармакотерапевтических назначений большую роль играет личный опыт и ответственность врача. Ведь любые терапевтические рекомендации являются лишь рекомендациями, а выбор остается за лечащим врачом. И здесь уместно привести слова Е.И.Чазова, который в “Очерках диагностики” (1988) писал: “И как бы ни хороши были руководства, мы черпаем нашу врачебную истину из жизни”.

Написание этой книги потребовало большого труда ее авторов и редакторов, которые выражают надежду, что она поможет практикующему врачу правильно выбрать и рационально применить современные лекарственные средства при лечении детей, страдающих бронхолегочными заболеваниями.

А завершить предисловие я хочу словами, принадлежащими известному немецкому драматургу и писателю Бертольду Брехту: “Недостаточно быть врачом, нужно уметь еще лечить”.

Глава 1

Бронхолегочные заболевания и некоторые вопросы клинической фармакологии в педиатрии

В современной педиатрии сформировался крупный раздел – пульмонология детского возраста.

Болезни органов дыхания стабильно занимают в стране первое место в структуре заболеваемости детей и подростков. Они составляют половину общей заболеваемости детей и одну треть общей заболеваемости подростков. Некоторые клинические формы бронхолегочной патологии в значительной степени влияют на уровень младенческой смертности, другие, начавшись у детей, приводят к инвалидизации больных в зрелом возрасте, а иногда – к драматическим исходам. Все это определяет значимость проблемы пульмонологии детского возраста не только для педиатрии, но и для клинической медицины в целом.

Поэтому чрезвычайно важна содружественная деятельность педиатров и терапевтов, врачей других специальностей, занятых проблемами бронхолегочной патологии, ибо заболевания бронхолегочной системы включены не только в X класс “Болезни органов дыхания” (J 00– J 99), но и в другие разделы “Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем” (МКБ-10).

Всемирная организация здравоохранения вверила Министерству здравоохранения РФ выпуск этой классификации на русском языке, который осуществило издательство “Медицина” (1995). Классификация рекомендована к использованию с 1999 г.

Эта классификация легла в основу нозологического указателя лекарственных средств, содержащегося в “Энциклопедии лекарств” [Регистр лекарственных средств России, 2001], в котором лекарственные препараты представлены по заболеваниям, по показаниям к их применению, по фармакологическим группам.

Легочная патология у детей имеет свои особенности, обусловленные возрастом больных.

Чрезвычайно важна проблема бронхолегочных заболеваний у новорожденных. Это специальный раздел, который следует определить как неонатальную пульмонологию. В механизмах поражений легких у новорожденных, особенно недоношенных, существенное значение имеют незрелость бронхолегочных структур, недостаточность сурфактанта, метаболические нарушения.

Эта патология представлена в классе XVI (P 00 – P 96) – “Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде”. Здесь (в рубрике

22) значитесь дыхательное расстройство у новорожденного (дистресс). Болезнь гиалиновых мембран обозначена кодом Р 22.0, другие дыхательные расстройства – кодом Р 22.8.

В этом классе болезней нашли свое место врожденная пневмония (Р 23), вирусная врожденная пневмония (Р 23.0), врожденная пневмония, обусловленная хламидиями (Р 23.1), врожденная стафилококковая пневмония (Р 23.2), врожденная пневмония, вызванная стрептококком группы β (Р 23.3), врожденная пневмония, обусловленная кишечной палочкой (Р 23.4), врожденная пневмония, вызванная *Pseudomonas* (Р 23.5), другой бактериальной флорой (Р 23.6). Это свидетельствует о многообразии этиологических факторов врожденных пневмоний и определяет необходимость наличия в стационарах условий для бактериологической идентификации возбудителя заболевания.

Возникающие в перинатальном периоде интерстициальная эмфизема и родственные состояния, в том числе пневмоторакс, значатся под кодами Р 25 – Р 25.8.

Отдельной строкой в МКБ-10 обозначены развившиеся в перинатальном периоде хронические болезни органов дыхания (Р 27), включающие синдром Вильсона-Микити (Р 27.0), а также бронхолегочную дисплазию (Р 27.1).

Бронхолегочная дисплазия возникает в результате повреждения легочной ткани у новорожденных при искусственной вентиляции легких (баротравма, повышенные концентрации кислорода), хотя существует мнение о возможности формирования бронхолегочной дисплазии в результате задержки и нарушения развития легких. Заметим здесь, что в 1995 г. в Москве на симпозиуме педиатров-пульмонологов России была принята классификация бронхолегочных заболеваний у детей, в которую бронхолегочная дисплазия включена как самостоятельная нозологическая форма. Следует отметить, что у выживших детей к 3–4 годам нередко возникают рецидивирующие и хронические болезни легких.

В числе других респираторных нарушений, возникающих в перинатальном периоде (Р 28), значитесь первичный ателектаз новорожденного (Р 28.0).

Одной из насущных проблем пульмонологии детского возраста является проблема пневмонии.

Болезни органов дыхания, в том числе пневмония, в 1999 г. составили в структуре младенческой смертности более 12%; в некоторых регионах эти показатели значительно выше и нередко определяют неудовлетворительные показатели смертности детей 1-го года жизни.

Возбудители пневмонии, как известно, многообразны. В МКБ-10 пневмония кодируется по ее этиологии (коды J 12 – J 18). В этих рубриках значатся вирусная пневмония (J 12), аденовирусная пневмония (J 12.0), пневмония, вызванная респираторно-синцитиальным вирусом

(J 12.1), вирусом парагриппа (J 12.2), вирусная пневмония неуточненная (J 12.9). В МКБ-10 фигурируют пневмонии, вызванные *Streptococcus pneumoniae* (J 13), *Haemophilus influenzae* (J 14), обусловленные *Klebsiella pneumoniae* (J 15), *Pseudomonas* (J 15.1), стафилококком (J 15.2), стрептококком группы β (J 15.3), другими стрептококками (J 15.4), вызванные *Escherichia coli* (J 15.5), другими аэробными грамотрицательными бактериями (J 15.6), *Mycoplasma pneumoniae* (J 15.7); обозначены и другие бактериальные пневмонии (J 15.8), бактериальная пневмония неуточненная (J 15.9), пневмония, вызванная хламидиями (J 16.0), другими уточненными инфекционными возбудителями (J 16.8). Названы также пневмонии при микозах (J 17.2), при паразитарных болезнях (J 17.3), пневмония без уточнения возбудителя (J 18).

Известно, что в этиологии внебольничных пневмоний наибольшую роль играют пневмококки. Госпитальные (нозокомиальные) пневмонии в своем большинстве вызываются грамотрицательной флорой, преимущественно устойчивыми стафилококками. Следует подчеркнуть, что как бы пневмония не классифицировалась, в каких бы рубриках МКБ-10 не значилась, она безусловно требует антибиотической терапии с учетом чувствительности вызвавшей ее бактериальной флоры к антимикробным препаратам.

В разделе “Другие острые респираторные инфекции нижних дыхательных путей” в МКБ-10 значатся различные по этиологии острые бронхиты (J 20 – J 20.9).

Если проблема острых бронхолегочных заболеваний является проблемой общепедиатрической, то предупреждение, диагностика и лечение хронических болезней легких – есть принадлежность собственно пульмонологии как специализированной клинической дисциплины. Хроническая патология легких у детей включает различные группы заболеваний, а именно:

- инфекционно-воспалительные болезни;
- врожденные пороки развития бронхолегочной системы;
- наследственные болезни легких;
- поражения легких при других наследственных заболеваниях;
- аллергические болезни легких.

Эти виды хронической легочной патологии мы наблюдали в клинике пульмонологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ. Все нозологические формы, включенные в эти группы болезней, нашли свое представление в различных классах болезней. Следует заметить, что многие вопросы, касающиеся хронических болезней легких у детей, остаются до сего времени дискуссионными. Это касается, прежде всего, хронической пневмонии и хронического бронхита.

Выдвинутое в 50-е годы С.П. Борисовым положение о стадийном формировании хронической пневмонии (от бронхита к бронхоэктазам) под-

верглось принципиальному пересмотру. Согласно определению, содержащемуся в классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний (1995 г), о которой уже ранее шла речь, хроническая пневмония имеет в своей основе необратимые морфологические изменения в виде деформаций бронхов и пневмосклероза, сопровождающиеся рецидивами воспаления в легочной ткани и бронхах. Однако, в МКБ-10 диагноз "хроническая пневмония" не предусмотрен. В ней существует такое определение, как "бронхоэктатическая болезнь (бронхиолоэктазы)" (J 47).

В МКБ-10 представлены различные варианты хронического бронхита – простой (J 41.0), слизисто-гнойный (J 41.1), смешанный, простой и слизисто-гнойный (J 41.8), хронический бронхит неуточненный (J 42). Клинически эти формы трудно различимы, как на это совершенно справедливо указывают А.Г.Чучалин и соавторы (2000), и требуют эндоскопических исследований и диагностических доказательств. Заметим здесь, что до последнего времени многие отечественные педиатры рассматривают хронический бронхит только как признак других бронхолегочных заболеваний. Однако, мы, как и целый ряд других клиницистов, считаем, что хронический бронхит у детей следует рассматривать как самостоятельную нозологическую форму. Проблема хронического бронхита у детей не может считаться окончательно решенной, и, тем не менее, хронический бронхит (без уточнения его формы) нашел свое место в упомянутой уже классификации, принятой на симпозиуме педиатров-пульмонологов в Москве (1995). В этой классификации значится и хронический облитерирующий бронхиолит, характеризующийся деформацией и облитерацией мелких бронхиальных разветвлений [Спичак Т.В. и соавт., 1997]. Клинические наблюдения показали, что облитерирующий бронхиолит может привести у детей к формированию хронической эмфиземы легких – классической форме обструктивной патологии легких [Розинова Н.Н., Каганов С.Ю., 1979]. Диагностика эмфиземы легких у детей трудна, однако, следует подчеркнуть, что еще Н.Ф. Филатов в своей книге "Семиотика и диагностика детских болезней" (1902) писал, что у детей могут появиться "симптомы настоящей эмфиземы".

В практике терапевтов облитерирующий бронхиолит, наряду с эмфиземой легких и тяжелыми формами бронхиальной астмы, объединяются понятием "хронические обструктивные болезни легких". Такое название имеет монография, вышедшая под редакцией А.Г.Чучалина в 1998 г., в которой были отражены не только терапевтические, но и педиатрические проблемы обструктивной патологии.

В МКБ-10 представлены как эмфизема (J 43) и ее различные клинические варианты, так и другие виды хронической обструктивной легочной болезни (J 44).

Мы уже имели возможность подчеркнуть [Каганов С.Ю. и соавт., 1998], что при хронических обструктивных болезнях легких медикаментозное

лечение должно быть направлено на ослабление их клинических проявлений. Речь идет о ликвидации бронхиальной инфекции (антимикробные средства), устранении бронхоспазма (бронхолитические препараты), улучшение отхождения мокроты (муколитические средства).

Основу формирования хронических воспалительных заболеваний легких нередко составляют пороки развития бронхолегочной системы. По нашим данным, пороки развития легких выявляются в клинике у 8–10% больных с хроническими воспалительными бронхолегочными поражениями.

В Международной статистической классификации болезней 10 пересмотра эта патология представлена в классе XVII (Q 00 – Q 99) “Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения”. Здесь значатся врожденные аномалии (пороки развития трахеи и бронхов) – Q 32, врожденная трахеомалиция (Q 32.0), другие пороки развития трахеи (Q 32.1), врожденная бронхомалиция (Q 32.2), врожденный стеноз бронхов (Q 32.3), другие врожденные аномалии бронхов – отсутствие, агенезия, атрезия, дивертикул бронхов (Q 32.4).

Отдельной рубрикой в МКБ-10 даны врожденные аномалии (пороки развития) легкого (Q 33). Здесь представлены: врожденная киста легкого, врожденное ячеистое легкое, болезнь легкого кистозная, поликистозная (Q 33.0), добавочная доля легкого (Q 33.1), секвестрация легкого (Q 33.2), агенезия легкого (Q 33.3), врожденная бронхоэктазия (Q 33.4), гипоплазия и дисплазия легкого (Q 33.6), врожденная аномалия легкого неуточненная (Q 33.9).

За многие годы работы в педиатрической пульмонологической клинике мы имели возможность наблюдать все виды названной здесь легочной патологии у детей.

Клинически врожденные пороки развития легких обычно проявляются после наслоения инфекции.

Касаясь врожденных пороков развития легких, следует назвать и врожденные аномалии крупных сосудов (Q 25), в частности, атрезию легочной артерии (Q 25.5), стеноз легочной артерии (Q 25.6), другие врожденные аномалии легочной артерии (Q 25.7).

Серьезную проблему пульмонологии составляют поражения легких наследственного характера. По материалам нашей клиники, наследственная патология выявляется у 5–6% госпитализированных в пульмонологическое отделение больных. Это моногенно наследуемые болезни легких – легочный альвеолярный протеиноз (J 84.0), синдром Хаммана-Рича (J 84.1), спонтанный пневмоторакс (J 93.0 – J 93.1), situs inversus (Q 89.3). Помимо того, в пульмонологической клинике встречаются другие наследственные страдания, при которых с большим постоянством поражается бронхолегочная система. Речь идет об иммунодефицитах с преимущественной недостаточностью антител (D 80), ком-

бинированных иммунодефицитах (D 81), обычных вариабельных иммунодефицитах (D 83), синдроме гипериммуноглобулинемии E (D 82.4), объединенных в классе III – болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D 50 – D 89), а также в классе IV – болезнях эндокринной системы, расстройствах питания и нарушениях обмена веществ (E 00 – E 90), включающем кистозный фиброз с легочными проявлениями (E 84). Все перечисленные заболевания характеризуются наличием хронической бронхолегочной инфекции. Подавление и ликвидация последней требует, естественно, назначения антибиотических препаратов, в том числе – новейших.

Важнейшей проблемой современной пульмонологии вообще и педиатрической, в частности, является проблема аллергических болезней легких.

Среди аллергических болезней легких первенство по своей распространенности, возможности инвалидизации и опасности для жизни больных держит бронхиальная астма.

Число детей и подростков, больных бронхиальной астмой, по данным официальной статистики (1999 г.) в нашей стране превышает четверть миллиона человек.

Международная классификация болезней 10 пересмотра (1995) включает различные рубрики астмы (J 45). Астма с преобладанием аллергического компонента (J 45.0), неаллергическая астма (J 45.1), смешанная астма (J 45.8), астма неуточненная (J 45.9), астматический статус (J 46).

Бронхиальная астма – классическое аллергическое и в высшей степени антигенспецифическое заболевание (Олинг А.). Приступы удушья в результате бронхиальной обструкции, не имеющие в своей основе иммунного процесса, не следует, на наш взгляд, рассматривать как истинную бронхиальную астму. Поэтому рубрика МКБ-10, где значится “неаллергическая астма” на наш взгляд дискуссионна. Сейчас общепризнанно, что в основе бронхиальной астмы, как хронического заболевания, лежит аллергическое воспаление бронхов.

А.Г.Чучалин (1994) подчеркивает, что астма (независимо от ее тяжести) – хроническое персистирующее воспалительное заболевание дыхательных путей.

Аллергическое воспаление при бронхиальной астме морфологически характеризуется наличием эозинофилов в клеточном инфильтрате слизистой оболочки бронхов и бронхиол, ее отеком, нарушениями микроциркуляции [Клембовский А.И., Еремеева А.С., 1999].

Хроническое аллергическое воспаление бронхов, возникающее как результат реакин-зависимой аллергической реакции, поддерживается медиаторами липидной природы, обладающими провоспалительным действием, в частности, лейкотриенами [Вельтищев Ю.Е., Святкина О.Б.,

1984]. Считают, что в развитии аллергического воспаления участвуют интерлейкины 4 и 5 [Святкина О.Б., 1999], а также такие нейропептиды, как субстанция Р [Лев Н.С., 1999].

Учитывая ведущую роль воспаления в развитии и течении бронхиальной астмы у детей, все фармакологические средства (стабилизаторы мембран тучных клеток, кортикостероиды, антагонисты лейкотриенов, H_1 -антигистаминные средства и др.) следует направлять на его уменьшение и устранение.

Проблема бронхиальной астмы превратилась в настоящее время в проблему мирового значения. Всемирная организация здравоохранения и Национальный институт здоровья США разработали рекомендательный доклад "Бронхиальная астма. Глобальная стратегия" (1995). Этот документ был взят как базовый для разработки национальной программы по борьбе с бронхиальной астмой в нашей стране. По инициативе академика РАМН проф. А.Г.Чучалина, поддержанной Союзом педиатров России, который возглавляет академик РАМН проф. А.А.Баранов, группой ведущих специалистов, работающих в области детской астмологии, была разработана Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика" (1997). В ней по существу даны стандарты диагностики и терапии этого заболевания.

Среди аллергических болезней легких серьезного внимания заслуживает экзогенный аллергический альвеолит. Это смертельно опасное заболевание вызывается внешними агентами – органической пылью, микрочастицами грибов, сухим кормом для рыб, антигенами птичьего происхождения и т.д. В нашей клинике В.Н.Нестеренко (1999) наблюдала 240 детей с экзогенным аллергическим альвеолитом, в том числе – больных раннего возраста. В МКБ-10 оно определяется как гиперсенситивный пневмонит (J 67 – J 67.9). В этой рубрике представлены острые (J 70.2) и хронические (J 70.3) интерстициальные легочные нарушения, вызванные лекарственными средствами. Отдельно в МКБ-10 обозначена легочная эозинофилия (пневмония Леффлера) – (J 82).

В ряду аллергических поражений легких в классе XIII, болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M 00 – M 99), указан полиартериит с поражением легких (Черджа-Стросса), аллергический гранулематозный ангиит (M 30.1), системная красная волчанка (M 32), а также гиперчувствительный ангиит, синдром Гудпасчера (M 31.0).

Туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически, представлен в МКБ -10 в рубрике A 15 – A 15.9, не подтвержденный бактериологически или гистологически – в рубрике A 16 – A 16.9) и включен в класс болезней I – некоторые инфекционные и паразитарные болезни.

Достижения практической пульмонологии детского возраста неотделимы от прогресса в лекарственной терапии, главной задачей которой,

как мы уже подчеркивали, является ликвидация инфекционного или аллергического воспаления в бронхолегочной системе. На этом построены основные принципы фармакотерапии.

“Клиническая фармакотерапия, как прикладная часть фармакологии, науки о действии и изыскании лекарств, является основой основ всей медицины, призванной лечить больного человека” – писал И.А.Кассирский (1970). В этой связи мы сочли уместным остановиться на некоторых вопросах клинической фармакологии в педиатрии. Значимость этой проблемы чрезвычайно велика, поэтому в последние годы увеличилось число публикаций, касающихся этой области [Маркова И.В., Калиничева В.И., 1980; Вельтищев Ю.Е. и соавт., 1982; Гусель В.А., Маркова И.В., 1989 и др.]. Мы также в свое время обратили внимание на важность этого направления в педиатрии [Каганов С.Ю., 1979]. При этом надо подчеркнуть, что в современных условиях все классические принципы фармакотерапии и клинической фармакологии остаются неизменными.

Крупные клиницисты всегда считали, что труднейшей частью врачебного дела является фармакотерапия, требующая большой гибкости, индивидуальной оценки лечебного эффекта и побочных действий препарата у каждого больного, исключения шаблона. Эту же мысль подчеркивал крупный фармаколог Н.П.Кравков (1933), писавший в “Основах фармакологии”, что “даже чисто прикладная сторона фармакологии не имеет целью предоставить терапии готовые шаблонные средства и рецепты для каждого отдельного случая болезни; она предоставляет терапии только общий механизм действия веществ на здоровый и больной организм”. И далее: “Применять фармакологическое средство – это уже дело терапии, дело ее искусства”.

Основу научной (а не эмпирической) фармакотерапии составляют точные сведения о фармакодинамике и фармакокинетики лекарственных средств [Закусов В.В., Сидоренко Б.А., 1978]. Сочетанное изучение фармакокинетики и фармакодинамики наряду с определением особенностей реакции организма на лекарственное вещество составляет предмет клинической фармакологии. Понятие “фармакокинетика” определяет судьбу лекарственных препаратов в организме – их всасывание, распределение (в крови, тканях и органах), метаболизм (биотрансформация, превращение), выделение.

Суммарным выражением этих процессов является концентрация препарата в крови. Определение уровня медикамента в крови и других биологических жидкостях является основой фармакокинетических исследований [Вежховецки М., 1977].

Знание фармакокинетических параметров чрезвычайно важно для клиницистов, ибо терапевтический эффект (фармакодинамическое действие) лекарственного препарата зависит от его концентрации в крови и в месте действия [Canafax D.M. et al., 1998]. Отсутствие должной те-

рапевтической концентрации в крови может быть результатом замедленного всасывания лекарственного вещества из места введения [Callrius T. et al., 1999], ускоренного разрушения, быстрого его выделения из организма.

Таким образом, содержание медикамента в организме определяет не только дозой его, но и индивидуальными фармакокинетическими особенностями больного [Sanchez A. et al., 1999].

В детском возрасте выявляются значительные особенности фармакокинетики, которые необходимо учитывать при назначении лекарственной терапии. Более того, выделяется так называемая перинатальная фармакология, рассматривающая влияние лекарственных средств на плод и новорожденного [Таболин В.А., 1977; Маркова И.В., Шабалов Н.П., 1993; De Hoog M. et al., 2000].

Установлено, что концентрация препаратов в крови, как правило, пропорциональна их элиминации. При этом лекарственные средства имеют у детей иное по сравнению со взрослыми время элиминации. Это объясняют особенностями почечной экскреции и метаболических превращений лекарств в печени в детском возрасте [San Joaquin V.H., Stull T.L., 2000].

Как известно, в метаболизме лекарственных веществ непосредственное участие принимают микросомальные ферменты печени, приводящие к образованию водорастворимых соединений, элиминируемых органами выделения [Закусов В.В. и соавт., 1978; Демин А.А., 1978]. Отмечено, что полупериод элиминации метаболизирующихся в печени сульфонамидов у новорожденных в 2,5 раза больше, чем у старших детей.

Продемонстрировано также, что функциональное состояние печени оказывает значительное влияние на элиминацию лекарственных препаратов. Так, в условиях гипоальбуминемии клиренс фузидиевой кислоты, характеризующейся преимущественно внепочечной элиминацией, значительно повышается, тогда как в случае выраженного холестаза отмечается его снижение [Turnidge J., 1999].

Выделение большинства лекарственных веществ и их метаболитов осуществляется почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Установлено, например, что полупериод элиминации препаратов, которые главным образом фильтруются клубочками, у новорожденных в 2–3 раза продолжительнее, чем у детей более старшего возраста. Это можно объяснить более низкой величиной гломерулярной фильтрации у новорожденных.

Для препаратов, которые элиминируются путем канальцевой секреции (например, пенициллин и его полусинтетические производные), период их полувыведения у новорожденных в несколько раз больше, чем у детей 2–4-месячного возраста [Gladtue E., 1973]. Еще более низкой

элиминационной способностью характеризуются недоношенные новорожденные [Van den Oever H.L. et al, 1998].

Таким образом, в самом раннем возрасте выведение лекарственных веществ пролонгировано. С возрастом элиминация медикаментов ускоряется.

Сравнительное изучение клиренса аминогликозидного антибиотика изепамицина у взрослых и новорожденных детей продемонстрировало существенное снижение его у детей первых недель жизни, в связи с чем рекомендуемые дозы препарата для взрослых (15 мг/кг/сут однократно) у новорожденных составляют лишь 7,5 мг/кг один раз в сутки [Tod M. et al., 2000].

Перенос схем дозировок для взрослых на детский возраст привел бы у новорожденных к массивной передозировке препарата [Koditz H., 1978; Sato Y., 1997]. В этой связи подчеркивают, что детский организм представляет собой текущий во времени период с постоянно меняющимися реакциями на введение лекарственных препаратов [Weingartner L., 1971].

Известно [Закусов В.В. и соавт., 1978; Scholton W., 1978 и др.], что всасывание, распределение, продолжительность и интенсивность фармакологического эффекта, элиминация многих лекарств в значительной степени зависит от связывания их с белками сыворотки крови (главным образом с альбуминами), которое у детей, как известно, менее выражено, чем у взрослых.

Для различных групп фармакологических препаратов характерны свои возрастные физиологические особенности фармакокинетики.

Для характеристики процессов, ведущих к удалению лекарственного препарата из организма, помимо биологического периода полураспада (времени, в течение которого количество медикамента в сыворотке уменьшится вдвое), используют также объем распределения.

Объем распределения лекарственных препаратов изменяется с возрастом детей и зависит от содержания жидкости в тканях организма.

Установление адекватной дозы препарата – ключевой вопрос лекарственной терапии в педиатрии [Wilson J.T., 1976]. Определение концентрации лекарственного средства в крови является важным для выбора эффективной дозы и предупреждения его побочного действия [Fluovatt B., 1976].

В пульмонологической клинике важное место принадлежит антибиотикотерапии, использованию оптимальных ее режимов. В нашей клинике было показано, что фармакокинетика антибиотиков у детей, больных пневмонией, характеризуется выраженной вариабельностью.

При введении препарата (в одинаковой дозе) его концентрация в сыворотке крови у одного больного нередко многократно превышала такую у другого ребенка [Фирсов А.А., Панкова Г.Ф., Сорокина Е.В., 1987].

Знание концентрации препарата в крови на основе изучения закономерностей его распределения в организме позволяет осуществить мо-

делирование фармакокинетики лекарственного средства, рассчитать параметры индивидуальных режимов применения медикамента.

Математическое моделирование фармакокинетики антибиотиков позволяет поддержать концентрацию препарата на заданном уровне, подавляющем жизнедеятельность возбудителя заболевания, и исключить возможность побочного действия препарата.

В.Н.Соловьев и А.А.Фирсов (1975) рассчитали константы двучастевой модели фармакокинетики ампициллина у детей раннего возраста, больных пневмонией. При этом были определены скорости элиминации, переноса препарата из крови в ткани и в обратном направлении, величины кажущегося объема распределения препарата, параметры плазменного клиренса. Найденные константы были использованы для расчета скорости внутривенной инфузии и начальной дозы ампициллина, обеспечивающих его концентрацию на заданном уровне. Эти теоретические расчеты получили практическое подтверждение.

Моделирование фармакокинетики позволяет обеспечить “коридор безопасности” для тех препаратов, которые характеризуются малым диапазоном между терапевтическими и токсическими дозами. Речь, в частности, идет об антибиотиках аминогликозидной группы, обладающих ототоксическим и нефротоксическим действием.

А.А.Фирсов и Г.Ф.Панкова (1982) на основе математического моделирования создавали в крови у детей раннего возраста, больных пневмонией, заданные концентрации тобрамицина и сизомицина. Клиническая практика показала, что концентрация этих антибиотиков в плазме крови детей находилась в рамках терапевтического диапазона.

Важно подчеркнуть, что исследования фармакокинетики сизомицина, тобрамицина и амикацина, проведенные А.А.Фирсовым, Е.В.Сорокиной, Г.Ф.Панковой и соавт. (1991), Е.В.Сорокиной и А.А.Фирсовым (1998), показали, что уровень антибиотиков в крови определялся тяжестью состояния больных пневмонией.

У детей, находившихся в критическом состоянии, концентрация антибиотика в крови была на всем протяжении интервала дозирования значительно выше, чем у других больных. Это связывают с тем, что при критических состояниях общий клиренс и кинетический объем распределения антибиотика оказались наиболее низкими. Поэтому коррекция режима дозирования у таких больных должна быть направлена не на увеличение, а на снижение дозы антибиотика. Это может способствовать предупреждению развития побочных эффектов.

Нельзя не подчеркнуть, что аминогликозиды имеют узкий терапевтический индекс, поэтому при их использовании у детей следует осуществлять фармакокинетический мониторинг.

Проблема безопасности фармакотерапии придается в настоящее время важное значение. В этой связи во многих странах мира созданы

национальные центры по контролю безопасности лекарств, по регистрации нежелательных побочных действий лекарств [Левахин В.К. и соавт., 2000].

Следует подчеркнуть, что развитию побочных эффектов лекарственных препаратов способствует одновременное назначение многих лекарств – полипрагмазия [Кассирский И.А., 1970]. При этом нельзя не учитывать, что сочетанное применение лекарственных препаратов может сопровождаться изменением (иногда неожиданным) фармакологического эффекта каждого из них [Замотаев И.П., 1976]. В частности, оказалось, что назначение детям, больным бронхиальной астмой, одновременно ампициллина и теофиллина приводило к увеличению в крови максимальной концентрации последнего и уменьшению времени ее достижения [Тарасова О.Н., 1999].

Изучение комбинированного действия лекарственных средств – один из важных разделов клинической фармакологии [Закусов В.В. и др., 1978].

Следует отметить, что неожиданные и извращенные эффекты лекарственной терапии могут быть обусловлены генетически детерминированным дефицитом ферментов, участвующих в метаболизме того или иного медикамента. Наследственные различия описаны для всех составных частей фармакокинетического процесса [Бочков Н.П., 2000]. Знание конкретных форм фармакогенетических реакций крайне важно для педиатра, так как с этим может быть связана непереносимость лекарственных препаратов.

Изучение этих реакций лекарственной непереносимости лежит в сфере интересов фармакогенетики [Кудрин А.Н. и Скаун Н.П., 1976].

И еще один важный аспект рациональной фармакотерапии. Это фармакоэкономический анализ, который в настоящее время в детской пульмонологической клинике только начинается. Между тем, оценка таких параметров, как стоимость прямых (медицинских) расходов, не прямых затрат (пенсии по инвалидности, оплата больничных листов и др.) на заболевание, неизмеримых расходов (качество жизни) в современных условиях необходимы [Медников Б.Л., 1998].

В заключение следует отметить, что лечение, как подчеркивал И.А.Кассирский, должно быть рациональным и искусным.

Литература

- Борисов С.П. Хронические пневмонии у детей. – М., “Медицина”. 1955. – С.103–113.
- Бочков Н.П. Фармакогенетика в педиатрии. В кн. “Фармакотерапия и фармакогенетика в педиатрии”. Мат.конф. – М. 2000 – С. 25.
- Вежховецки М. Значение фармакокинетических исследований в оптимизации терапии. Новости фармации и медицины, 1977. – № 5. – С. 235–240.
- Вельтишев Ю.Е., Святкина О.Б. Новые медиаторы аллергии и воспаления липидной природы.// Вопр. мед. химии. 1984. – №6. – С. 2–8.

- Вельтишев Ю.Е., Каганов С.Ю., Орнатская М.М. Клиническая фармакология как проблема современной педиатрии. В кн.: "Актуальные вопросы фармакотерапии в педиатрии". Сб. науч. тр. института. – М. – 1982. – С. 3–11.
- Вотчал Б.Е. Клиническая фармакология в практике врача. Тер. арх.– 1970. – №7. – С. 3–7.
- Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. Л. "Медицина", 1989.
- Демин А.А. Введение в клиническую фармакологию. Тер. Арх.–1978. – №4. – С.126–133.
- Закусов В.В.(ред.) Клиническая фармакология. – М., "Медицина", 1978.
- Замотаев И.П. Систематизация основных клинических видов побочного действия лекарственных средств – пути и совершенствованис фармакотерапии. В кн.: Побочное действие лекарственных средств. 1976. – С. 41–50.
- Каганов С.Ю. Проблемы клинической фармакологии в педиатрии. В кн. "Перспективы научных исследований в педиатрии". Сб. науч. тр. института. М., 1979. – С. 51–62.
- Каганов С.Ю., Розинова Н.Н., Дрожжев М.Е., Геппе Н.А. Хроническая обструктивная патология легких как проблема пульмонологии детского возраста. В кн. "Хронические обструктивные болезни легких" Изд-во БИНОМ. Изд-во Невский Диалект. – СПб, – 1998. – С. 479–500.
- Кассирский И.А. О врачевании (проблемы и раздумья). М., "Медицина", 1970. – 271 с.
- Кассирский И.А., Милевская Ю.Л. Очерки современной клинической терапии. Ташкент, 1970.
- Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. 1996. – №2. – С. 52–55.
- Клембовский А.И., Еремеева А.С. Морфологические проявления аллергического воспаления при бронхиальной астме. В кн. "Бронхиальная астма у детей" М., "Медицина", 1999. – С. 105–128.
- Кравков Н.П. Основы фармакологии. Л. Медгиз, 1933. ч. 1. – 429 с.
- Лев Н.С. Нейропептиды и бронхиальная астма. В кн. "Бронхиальная астма у детей" М., "Медицина", 1999. – С. 90–104.
- Лепяхин В.К., Астахова А.В., Братцева Е.В. Проблемы безопасности фармакотерапии. В кн. "Фармакотерапия и фармакогенетика в педиатрии". Мат. конф. – М. 2000. – С.88–89.
- Маркова И.В., Калиничева В.И. Педиатрическая фармакология. – Л. "Медицина"1980.
- Маркова И.В., Шабалов Н.П. Клиническая фармакология новорожденных. – Сотис. Сиб., 1993.
- Медников Б.Л. Экономические аспекты в пульмонологии. В кн. "Хронические обструктивные болезни легких." Изд-во БИНОМ. Изд-во Невский Диалект. СПб, 1998. – С. 501–510.
- Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. М., "Медицина". – 1995.

- Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики". – М., 1997
- Нестеренко В.Н. Бронхиальная астма и экзогенный аллергический альвеолит. В кн. "Бронхиальная астма у детей". – М., "Медицина". – 1999. – С. 263–276.
- Розинова Н.Н., Каганов С.Ю. Эмфизема легких. В кн. "Хронические заболевания легких и критерии их диагностики" М., "Медицина". – 1979. – С. 19–50.
- Святкина О.Б. Современные аспекты патогенеза аллергического воспаления при бронхиальной астме. В кн. "Бронхиальная астма у детей" М., "Медицина". – 1999. – С. 52–72.
- Служба охраны здоровья матери и ребенка. Минздрав РФ. – М., 2000. – 68 с.
- Соловьев В.Н., Каганов С.Ю., Фирсов А.А., Панкова Г.Ф. Вопросы использования математического моделирования фармакокинетики для разработки оптимальных режимов введения антибиотиков в педиатрической практике // *Вопр. охр. мат. и дет.* – 1975 – №9. – С. 9–12.
- Сорокина Е.В., Фирсов А.А. Фармакокинетическое обоснование режимов применения аминогликозидов при тяжелой форме острой пневмонии у детей раннего возраста // *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.* – 1998 – №2. – С. 48–54.
- Спичак Т.В., Лукина О.Ф., Реутова В.С. Хронический облитерирующий бронхит у детей // *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.* 1997. – №4. – С. 32–38.
- Таболин В.А. Влияние лекарственных средств на плод и новорожденного. В кн.: "Фармакология. Химиотерапевтические средства: итоги науки и техники". – М., 1977. – т. 9. – С. 106–136.
- Тарасова О.Н. Препараты теофиллина при лечении детей с бронхиальной астмой. В кн. "Бронхиальная астма у детей". – М., "Медицина", 1999. – С. 295–312.
- Филатов Н.Ф. Семиотика и диагностика детских болезней. М., Медгиз. – 1949.
- Фирсов А.А., Панкова Г.Ф. Создание заданной концентрации тобрамицина и сизомицина в крови детей раннего возраста путем внутривенной инфузии антибиотиков в расчетном режиме // *Антибиотики.* – 1982. – №11. – С.30–35.
- Фирсов А.А., Панкова Г.Ф., Сорокина Е.В. Фармакокинетика аминогликозидов у детей раннего возраста при острой пневмонии // *Вопр. охр. мат. и дет.* – 1991 – №10. – С. 27–30.
- Фирсов А.А., Сорокина Е.В., Панкова Г.Ф. и соавт. Индивидуальная вариабельность фармакокинетики ампициллина у детей. // *Вопр. охр. мат. и дет.* – 1987 – №10. – С. 39–44.
- Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Антонов Н.С., Васильева О.С.. Методологические вопросы постановки диагноза в пульмонологии. Проект. Рабочее совещание по организации пульмонологической помощи в России. – Екатеринбург, 2000.
- Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. Изд-во БИНОМ. Изд-во Невский Диалект. – Спб. 1998.
- Agertoft L; Pedersen S. Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1998, 157. – p.178–83.

- Buck M.L. Vancomycin pharmacokinetics in neonates receiving extracorporeal membrane oxygenation. // *Pharmacotherapy*. – 1998, 18. – p. 1082–6
- Callrius T., Lundahl J., Huglund P., Bengtsson P. Changes in gastrointestinal motility influence the absorption of desmopressin. // *Eur J Clin Pharmacol*. – 1999, 55. – p. 305–9.
- Canafax D.M., Yuan Z., Chonmaitree T. et al. Amoxicillin middle ear fluid penetration and pharmacokinetics in children with acute otitis media. // *Pediatr Infect Dis J*. – 1998.
- Chay O.M., Goh A., Lim W.H. et al. Effects of inhaled corticosteroid on bone turnover in children with bronchial asthma. // *Respirology*. – 1999, 4. – p. 63–7
- Clark D.J., Lipworth B.J. Dose-response of inhaled drugs in asthma // *Clin Pharmacokinet*. – 1997, 32. – p. 58–74.
- De Hoog M., Schoemaker R.C., Mouton J.W., van den Anker J.N. Vancomycin population pharmacokinetics in neonates. // *Clin Pharmacol Ther*. – 2000, 67. – p. 360–367.
- Jacobson G.A., Peterson G.M., McLean S. Investigation of urinary levels of salbutamol in asthmatic patients receiving inhaled therapy. // *Clin Pharm Ther*. – 1997, 22. – p. 119–26.
- Koditz H. Allgemeine Grundlagen der antimikrobiellen Therapie im Kindersalter. – Leipzig, 1978.
- Reed M.D., Yamashita T.S., Myers C.M., Blumer J.L. The pharmacokinetics of teicoplanin in infants and children. // *J Antimicrob Chemother*. – 1997, 39. – p. 789–96.
- Sato Y. Pharmacokinetics of antibiotics in neonates // *Acta Paediatr Jpn* – 1997, 39. – p. 124–31.
- Sanchez A., Lypez Herce J., Cueto E. et al. Teicoplanin pharmacokinetics in critically ill paediatric patients. // *J Antimicrob Chemother*. – 1999, 44. – p. 407–9.
- San Joaquin V.H., Stull T.L. Antibacterial agents in pediatrics. // *Infect Dis Clin North Am*. – 2000, 14. – p. 341–55.
- Shankar S.M., Jew R.K., Bickert B.M. et al. Pharmacokinetics of single daily dose gentamicin in children with cancer. // *J Pediatr Hematol Oncol*. – 1999, 21. – p. 284–8.
- Szefer S.J. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of budesonide: a new nebulized corticosteroid. // *Allergy Clin Immunol*. – 1999, 104, Pt 2. – p. 175–83.
- The Merck manual, 16h-edition. – 1992. – p. 2619–20.
- Tod M., Padoin C., Petitjean O. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of isepamicin. // *Clin Pharmacokinet*. – 2000, 38. – p. 205–23.
- Turnidge J. Fusidic acid pharmacology, pharmacokinetics and pharmacodynamics. // *Int J Antimicrob Agents*. – 1999, 12 Suppl 2. – p. 23–34.
- Van den Oever H.L., Versteegh F.G., Thewessen E.A. et al. Ciprofloxacin in preterm neonates: case report and review of the literature. // *Eur J Pediatr*. – 1998, 157. – p. 843–5.
- Weingartner L. Spezielle Pharmakotherapie in Sauglings und Kindersalter. In Kuemerle H.P. et al. // *Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie*. – 1971. – s. 819.

Глава 2

Лекарственная терапия в неонатальной пульмонологии

В неонатальной практике респираторные проблемы играют весьма заметную роль. Достаточно сказать, что в последние годы респираторные заболевания в структуре неонатальных потерь в Российской Федерации занимают первое место.

Среди причин дыхательных нарушений у новорожденных выделяют легочные и внелегочные.

Внелегочные причины: поражение центральной нервной системы, врожденные пороки сердца, синдром персистирующих фетальных коммуникаций, острая кровопотеря, полицитемия, диафрагмальная грыжа, гипотермия, гипертермия, метаболический ацидоз. Совершенно очевидно, что при этих ситуациях во главу угла должна быть поставлена этиотропная терапия, при которой лекарственные средства имеют относительно невысокий удельный вес.

К легочным причинам относят врожденные и неонатальные пневмонии, аспирационный синдром, синдром задержки фетальной жидкости, пороки развития легких, синдром утечки воздуха, ателектазы легких и болезнь гиалиновых мембран или идиопатический респираторный дистресс-синдром. Последний наиболее часто встречается у недоношенных детей. Так, риск развития болезни гиалиновых мембран у пациентов, родившихся при сроке гестации менее 28 недель, составляет 60%, при сроке гестации – от 32 до 36 недель – 20%, а при сроке гестации более 37 недель – 5%.

Хотя этиология и патогенез болезни гиалиновых мембран достаточно сложны и не до конца уточнены, тем не менее никем не оспаривается один из наиболее существенных факторов ее развития – дефицит сурфактанта. Последний синтезируется альвеолоцитами второго типа, обладает способностью снижать поверхностное натяжение в легочных альвеолах, предотвращая их коллапс и развитие ателектазов. До 80% сурфактанта составляют фосфолипиды, причем более 50% фосфатидилхолин (лецитин). Другие фосфолипиды (сфингомиелин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, фосфатидилэтаноламин и др.) представлены в значительно меньших объемах.

Известно два способа образования фосфатидилхолина – метилирование этаноламина и холиновый путь, при котором производное цитидина присоединяется не к глицериду, а к холину. Предполагается, что синтез сурфактанта начинается на 20–24-й неделе внутриутробной жизни, однако образование лецитина идет с помощью метилирования и только с 32–36 недель гестации лецитин синтезируется холиновым пу-

тем. Процесс образования лецитина весьма чувствителен к гипоксии, гипотермии и ацидозу, что является одним из важных звеньев патогенеза болезни гиалиновых мембран.

При дефиците сурфактанта нарушается соотношение вентиляция – кровотока в легких, развиваются ателектазы, гипоксемия, смешанный ацидоз, снижается эластичность легких, повышается сопротивление в легких кровотоку, появляется гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток, развивается спазм легочных сосудов, увеличивается их проницаемость, плазма пропотевает в альвеолы, образуется фибрин, который при дефиците плазминогена, свойственном преждевременно рожденным, является основой гиалиновых мембран.

Способствует образованию гиалиновых мембран артериальная гипотензия, гиповолемия, гипотермия, ацидоз, инфекция.

Тем не менее, ведущим считается дефицит сурфактанта.

Неудивительно, что почти всю вторую половину XX века велись поиски возможности стимулировать синтез сурфактанта и созревания легких у плодов.

Для этой цели использовались кортикостероиды, амброксол, бромгексин, бета-адреномиметики, этимизол.

Ряд препаратов не выдержал испытания временем и не подтвердил эффективность с позиций доказательной медицины (бромгексин, этимизол).

В настоящее время при угрозе преждевременных родов на сроке 28–34 недели предпринимаются попытки затормозить родовую деятельность с помощью бета-адреномиметиков, спазмолитиков либо применением сернокислого магния.

Для профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) наиболее широко используется кортикостероидная терапия, позволяющая в среднем в два раза снизить частоту развития этого тяжелого заболевания.

Существует несколько равноэффективных режимов введения кортикостероидов беременным :

- бетаметазон (целестон) 12 мг в/м дважды через 12 ч;
- дексаметазон по 5 мг в/м, четыре введения через 12 ч;
- гидрокортизон по 500 мг в/м, четыре введения через каждые 6 ч.

Как правило, эффект от кортикостероидной терапии наступает через 24 ч и сохраняется в течение 7 суток. Если удалось сохранить беременность, то целесообразно еженедельное введение бетаметазона или дексаметазона по 12 мг внутримышечно для пролонгирования эффекта.

Однако существует целый ряд противопоказаний для введения кортикостероидов беременным:

- наличие бактериальной или вирусной инфекции;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- артериальная гипертензия.

При сочетании кортикостероидов с бета-адреномиметиками возможны изменения в углеводном и жировом обмене, особенно у беременных с сахарным диабетом. Поэтому в таких случаях необходим мониторинг содержания сахара в крови.

При противопоказаниях к кортикостероидной терапии альтернативой в профилактике РДС может быть препарат лактин, стимулирующий выработку пролактина и участвующий в созревании сурфактантной системы. Лактин вводится беременным внутримышечно в дозе 200 ЕД трехкратно с интервалом в 8 ч. Однако при необходимости интервал может быть сокращен до 6 ч.

Несмотря на то, что профилактические мероприятия зримо снижают частоту болезни гиалиновых мембран, до окончательного решения проблемы еще далеко.

Тем не менее, современные технологии позволяют довольно успешно лечить это тяжелое заболевание.

Суть современных технологий заключается в лечебном комплексе, сочетающем в себе рациональное использование оксигенотерапии, различных способов респираторной поддержки (метод спонтанного дыхания под постоянным положительным давлением в дыхательных путях с помощью носовых канюль, лицевой маски и интубационной трубки), традиционной искусственной вентиляции в различных режимах и высокочастотной осциляторной вентиляции легких в сочетании с лекарственной терапией.

Сегодня не вызывает сомнения тот факт, что наиболее эффективным методом лечения дыхательной недостаточности при респираторном дистресс-синдроме у новорожденных является искусственная вентиляция легких. Однако положительные эффекты ИВЛ, связанные с повышением внутригрудного давления и расправлением ателектазов, очень скоро превращаются в отрицательные факторы, ведущие к развитию таких осложнений, как синдромы утечки воздуха, бронхолегочная дисплазия.

Повреждающее действие на легочную ткань оказывает увеличенное давление в дыхательных путях и высокие концентрации кислорода. Поэтому уменьшение концентрации кислорода в газовой смеси и инспираторного давления при сокращении общей продолжительности ИВЛ является залогом снижения частоты осложнений, инвалидизации и повышения выживаемости при респираторном дистресс-синдроме. Одним из наиболее эффективных способов достижения этой цели является патогенетически обоснованная заместительная терапия экзогенными сурфактантами.

Последние применяют как для лечения при респираторном дистресс-синдроме, так и с профилактической целью.

Профилактическое применение показано:

– недоношенным новорожденным массой тела при рождении менее 1350г;

– новорожденным массой тела при рождении выше 1350 г с подтвержденной объективными методами незрелостью легких (отношение лецитин/сфингомиелин в околоплодных водах менее 2:1, отрицательный “пенный тест” при добавлении к околоплодным водам этанола и последующем встряхивании смеси).

Применение с лечебной целью показано новорожденным с клинически и рентгенологически подтвержденным диагнозом респираторного дистресс-синдрома, находящимся на искусственной вентиляции легких через эндотрахеальную трубку в течение первых суток жизни. Применение сурфактантзамещающих препаратов у новорожденных детально освещено в специальной главе 3.

Дети с респираторным дистресс-синдромом имеют высокий риск развития гнойно-воспалительных осложнений. Во-первых, преждевременное рождение в значительной степени индуцируется внутриутробным инфицированием. Во-вторых, использование таких инвазивных методов, как пролонгированная искусственная вентиляция легких через интубационную трубку, катетеризация центральных сосудов, повышают вероятность развития нозокомиальной инфекции.

Поэтому таким пациентам показана антибактериальная терапия. Поскольку в подавляющем большинстве случаев антибиотики назначаются эмпирически, в настоящее время наиболее эффективной представляется стартовая комбинация аминогликозидов и цефалоспоринов второго поколения. Дальнейшая смена антибактериальных препаратов диктуется динамикой клинической картины и результатами микробиологического мониторинга с определением чувствительности выделяемой флоры.

Аналогично строится алгоритм антибиотикотерапии в случае неуточненной этиологии при врожденной и неонатальной пневмонии. Однако здесь есть ряд нюансов. Врожденные (внутриутробные) пневмонии наиболее часто вызываются патогенной и условно-патогенной микробной флорой родовых путей матери (стрептококки группы β , кишечная палочка, протей, клебсиелла и другие энтеробактерии). В ряде случаев врожденные пневмонии обусловлены ассоциацией названных возбудителей с вирусами (герпес, цитомегаловирус) и грибами. Реже этиологически ми факторами являются листерии и стафилококки. Поскольку спектр вероятных возбудителей весьма широк, должны использоваться антибактериальные препараты, перекрывающие все предполагаемые этиологические факторы как грам-положительные, так и грам-отрицательные.

В этой связи наиболее приемлемы следующие комбинации:

– ампициллин (100 мг/кг/сут + аминогликозиды (гентамицин от 2,5 мг/кг/сут. детям с очень низкой массой тела до 5 мг/кг/сут доношенным или нетромицин 6–7,5 мг/кг/сут);

– ампиокс (200 мг/кг/сут) + аминогликозиды. В качестве альтернативы целесообразна комбинация цефотаксим (клафоран 50–100 мг/кг/сут) + аминогликозиды.

Пневмонии, возникшие в неонатальном периоде, обусловлены как эпидемиологической обстановкой в отделении, так и предшествующей антибактериальной терапией. При этом возбудителями зачастую являются полирезистентные к антибиотикам грам-отрицательные штаммы госпитальной и аутофлоры (синегнойная палочка, клебсиелла, протей, ацинетобактер), реже грам-положительные кокки (стафилококк). Поэтому стартовая терапия в таких случаях должна включать антибактериальные средства, комбинация которых максимально перекрывает грам-отрицательную флору. Высокая вероятность этиологического участия синегнойной палочки обуславливает необходимость использования в комбинированной терапии антисинегнойных препаратов. К таковым относятся цефалоспориновые препараты третьего поколения цефтазидим (фортум) в суточной дозе 25–50 мг/кг (в тяжелых случаях до 100 мг/кг), цефоперазон (цефобид) – 25–100 мг/кг, цефтриаксон (роцефин) – 20–50 мг/кг (в тяжелых случаях до 100 мг/кг) и антисинегнойные пенициллины (карбенициллин в суточной дозе 250–400 мг/кг, пиперациллин 100–200 мг/кг в два приема).

Таким образом, при неонатальных пневмониях стартовыми комбинациями могут быть цефалоспорин 3-го поколения + аминогликозид или “антисинегнойный” пенициллин + аминогликозид. При наличии в отделении госпитальной флоры, представленной метициллинрезистентным стафилококком, в качестве стартового цефалоспоринона рекомендуется препарат второго поколения.

При известном возбудителе стартовая терапия базируется на его природной чувствительности к препарату.

В любом случае у врача остается в качестве резерва еще целый ряд препаратов. При грам-положительной флоре – ванкоцин (ванкомицин) по 15 мг/кг, а затем по 10 мг/кг каждые 12 ч. Препарат вводят внутривенно со скоростью не выше 10 мг/мин. Продолжительность инфузии должна быть не менее 60 минут.

Однако следует заметить, что большинство антибиотиков (аминогликозиды, цефалоспорины и гликопептиды) обладают нефротоксичностью. В наших исследованиях было показано, что у новорожденных, особенно недоношенных, с пневмонией на фоне респираторного дистресс-синдрома и с врожденной пневмонией имеет место заметное нарушение функций почек в виде снижения канальцевой реабсорбции и клубочковой фильтрации [Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., 1998].

В этой ситуации альтернативой может служить еще до недавнего времени не применявшийся у новорожденных препарат тиенам, относящийся к группе бета-лактамовых антибиотиков – карбапенемов.

В препарате тиенам собственно антибиотик имипенем сочетается с целастатином. Последний не обладает противомикробными свойствами, но ингибирует почечный фермент дегидропептидазу, инактивирующий имипенем. Тиенам обладает самым широким спектром антимикробного действия (исключая природную устойчивость *Streptococcus fecium*) среди всех применяющихся в настоящее время препаратов, что позволяет не комбинировать 2–3 антибиотика, а проводить монотерапию.

Лечение тиенамом пневмонии на фоне респираторного дистресс-синдрома и врожденной пневмонии у недоношенных детей в дозе 60 мг/кг/сут в 4 приема внутривенно было не только эффективно в отношении основного заболевания, но благоприятно сказывалось также на состоянии клубочковой фильтрации (по данным клиренса эндогенного креатинина) в отличие от пациентов, лечившихся ванкомицином.

Снижение нефротоксичности аминогликозидов может быть также достигнуто путем сокращения кратности введения препаратов.

Нами показано, что при лечении врожденной пневмонии из трех режимов антибактериальной терапии (гентамицин 4 мг/кг в 2 приема внутривенно; нетромицин 6 мг/кг в 2 приема внутривенно; нетромицин 6 мг/кг в 1 прием внутривенно) наилучшие результаты в динамике концентрации креатинина и клиренса креатинина получены при использовании нетромицина с введением суточной дозы один раз в сутки.

Для того, чтобы повысить эффективность антибиотикотерапии у новорожденных детей целесообразно соблюдать ряд правил:

– Комбинировать антибиотики необходимо таким образом, чтобы получить синергический эффект или, в крайнем случае, суммацию. Синергизм, как известно, наблюдается при сочетании препаратов одного типа действия: бактерицидного или бактериостатического.

– Нецелесообразно одновременное назначение нефротоксичных препаратов и диуретиков, а при гипербилирубинемии – антибиотиков, метаболизирующихся в печени (макролиды).

– Больным в критическом состоянии антибиотики должны вводиться в центральные сосуды (пупочную или подключичную вены). Введение препаратов через рот и внутримышечно в таких случаях малоэффективно.

При лечении новорожденных антибиотиками необходимо помнить о профилактике грибковых осложнений. Наряду с антибактериальной терапией показаниями для нее являются также длительное парентеральное питание (более 7 дней), искусственная вентиляция легких (более 5 дней), длительная (более 5 дней) катетеризация центральных сосудов, т.е. все, что присуще лечению детей с тяжелыми респираторными проблемами. С профилактической целью в этих случаях назначают внутрь флуконазол (дифлюкан) из расчета 8–10 мг/кг массы тела в сутки [Самсыгина Г.А., 1996].

При кандидозе органов дыхания флуконазол (дифлюкан) назначают внутривенно в суточной дозе 10–15 мг/кг. При неэффективности терапии переходят на амфотерицин В или амбизом внутривенно. Начальная суточная доза амфотерицина В 100 ЕД/кг массы тела может быть увеличена до 250–500 ЕД/кг. Амбизом назначают ежедневно по 1–3 мг/кг в зависимости от тяжести заболевания. Длительность курса определяется состоянием больного.

По мере гиперколонизации кишечника патогенными или условно патогенными штаммами у новорожденных с тяжелыми респираторными проблемами необходимо проводить селективную деконтаминацию – гентамицин (по 10 мг/кг через рот в два приема), полимиксин (по 100000 ЕД/кг внутрь в 4 приема), фузидин (40–60 мг/кг внутрь в 3 приема), поливалентный бактериофаг – Пиофаг (по 5 мл 3 раза в течение 20 дней), энтерол (по 1/2 капсулы 3 раза в день за 10–15 мин до еды).

Одновременно проводится заселение кишечника бифидофлорой (бифидумбактерин по 5 доз x 3 раза в день во время кормления, примадюфилюс по 1 чайной ложке с грудным молоком или заменителем грудного молока) и создаются благоприятные для нее условия (Хилак-форте – продукты метаболизма лактобактерий – по 15 капель перед кормлением 3 раза в день).

Эффективность лечения врожденных и неонатальных пневмоний возросла с включением в комплекс терапии внутривенных иммуноглобулинов.

С этой целью используют, как правило, стандартные (поливалентные) иммуноглобулины для внутривенного введения.

В России зарегистрированы и разрешены к применению следующие препараты: Пентаглобин (Германия), Интраглобин Ф (Германия), Иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения (Россия, “Имбио”), Октагам (Швейцария), Сандоглобулин (Швейцария), Эндобулин (Австрия), Биавен (Италия), Веноглобулин (Франция).

В качестве заместительной терапии при врожденных и неонатальных пневмониях стандартные иммуноглобулины вводятся внутривенно с помощью инфузионного насоса в суточной дозе 400 мг/кг. Скорость введения в первые 15 минут 1 мл/кг/ч. При отсутствии симптомов анафилаксии скорость увеличивается до 2–3 мл/кг/ч у недоношенных и 4–5 мл/кг/ч у доношенных новорожденных.

Продолжительность курса: 3 введения через день. Однако курсовая доза не должна превышать 2000 мг/кг для отечественного иммуноглобулина для внутривенного введения и 1500 мг/кг для импортных препаратов, поскольку при дозах, превышающих указанные, возможна блокада Fc-рецепторов, приводящая к усугублению иммунодефицита.

Стандартные внутривенные иммуноглобулины могут быть применены с профилактической целью недоношенным детям с дыхательными

нарушениями неинфекционного генеза (респираторный дистресс-синдром, ателектазы, массивная аспирация околоплодными водами), составляющим группу высокого риска по развитию бактериальной пневмонии или нозокомиальной инфекции другой локализации.

При крайне тяжелом (септическом) течении пневмонии у новорожденного показано назначение пентаглобина - поликлонального и поливалентного иммуноглобулина человека, обогащенного антителами класса IgM. В связи с повышенным содержанием антител класса IgM по сравнению со стандартными препаратами иммуноглобулинов пентаглобин обладает более широким спектром опсонизирующих и нейтрализующих антител против инфекционных возбудителей и имеет более высокий титр антибактериальных антител.

Доза препарата для новорожденных 5 мл/кг массы тела в сутки. Пентаглобин вводится ежедневно в течение 3-х дней или через день. Необходимость повторного введения зависит от клинического течения болезни. Скорость введения с помощью инфузионного насоса не должна превышать 1,7 мл/кг массы тела в час.

При стафилококковой природе пневмонии показан антистафилококковый иммуноглобулин ("Биомед" Россия), а при цитомегалии цитотект (Германия).

Последний, хотя и считается антицитомегаловирусным гипериммунным препаратом, содержит в высоких титрах нейтрализующие антитела и к другим вирусам группы герпеса. Цитотект назначается по 2 мл/кг/сут. через день на курс 3–5 введений либо по 4 мл/кг/сут через каждые три дня. В дальнейшем суточная доза снижается до 2 мл/кг и в зависимости от клинической симптоматики и активности инфекционного процесса цитотект вводится еще 1–3 раза с тем же интервалом.

Учитывая сочетание гуморального и клеточного иммунодефицита, превалирование у новорожденных маркеров, ассоциированных с незрелыми клетками, что объясняет снижение функциональной активности иммунокомпетентных клеток, наряду с заместительной терапией иммуноглобулинами для внутривенного введения, целесообразно применять иммуномодуляторы, направленные на различные звенья иммунного ответа.

Препаратом выбора может явиться лейкинферон, представляющий собой препарат человеческого интерферона и других цитокинов первой линии обороны (интерферон-альфа, фактор ингибции макрофагов и нейтрофилов, антистафилококковый фактор и др.), синтезированных лейкоцитами из крови клинически здоровых доноров. Препарат усиливает экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II класса, ускоряет процессы пролиферации и дифференцировки иммунорегуляторных субпопуляций лимфоцитов, активизирует естественные киллеры, цитолитические и фагоцитарные реакции в организме, стиму-

лирует выработку собственного интерферона, который активирует альвеолярные макрофаги, особенно при пневмониях вирусной природы или вызванных внутриклеточными бактериями и грибами. Многокомпонентность лейкоинферона и связанное с этим противомикробное, противовирусное и иммуномодулирующее действие определяют целесообразность назначения этого препарата у больных пневмонией. Лейкинферон применяется в свечах по 40 тыс. МЕ или инъекциях по 10 тыс. МЕ через день курсом 5–7 дней в комбинации с антиоксидантными препаратами, при необходимости (гнойный трахеобронхит) возможно сочетание с его инсталляциями в интубационную трубку. Последующие введения диктуются динамикой иммунологических и клинико-лабораторных параметров: стабилизация состояния, уменьшение симптомов интоксикации, нормализация анализов крови, рентгенологической картины, увеличение функциональной активности лейкоцитов. Сходный эффект оказывает рекомбинантный интерферон - виферон, уже включающий в своем составе антиоксиданты (см. главу 4).

В последнее время в комплексе лечения неонатальных пневмоний стали применять сурфактант [Дементьева Г.М. с соавт., 2000] (см. главу 3). Достаточно большая доза (100 мг/кг) сурфактанта HL в виде аэрозоля через небулайзер в течение 4–12 ч числом от 1 до 5 не только способствовала выживаемости, но и явно уменьшала возможность развития бронхолегочной дисплазии.

Тем не менее, бронхолегочная дисплазия остается одним из наиболее тяжелых осложнений у незрелых недоношенных детей, подвергшихся длительной искусственной вентиляции с воздействием токсических концентраций кислорода во вдыхаемой кислородо-воздушной смеси.

Среди фармакологических препаратов, используемых для лечения бронхолегочной дисплазии, можно выделить три группы: бронходилататоры, диуретики и стероидные гормоны.

Бета-адреномиметики снижают сопротивление дыхательных путей и применяются в виде аэрозоля через каждые 4–6 часов (см. главу 10). Метилксантин теofilлин расслабляет гладкие мышцы дыхательных путей, улучшает сократимость диафрагмы, стимулирует дыхательный центр и обладает легким диуретическим эффектом. Доза насыщения составляет 5–7 мг/кг внутривенно, поддерживающая доза 2–4 мг/кг каждые 12 ч. Из побочных эффектов отмечаются тахикардия, гипергликемия, повышение возбудимости, судороги. Лечение диуретиками преследует цель снизить общее сопротивление легких, улучшить проходимость дыхательных путей и растяжимость легких. Вместе с тем, длительное применение диуретиков чревато выраженными электролитными нарушениями и нефрокальцинозом. Поэтому исключительно важен электролитный мониторинг. Одним из наиболее часто применяемых и эффективных диуретиков у новорожденных является фуросемид (лазикс) в

дозе 1–2 мг/кг внутривенно или внутримышечно и до 6 мг/кг внутрь. Повторные инъекции не чаще, чем через 12 ч у доношенных и 24 ч у недоношенных детей. Однако такие осложнения, как ототоксичность, развитие метаболического алкалоза и нефрокальциноза ограничивают его использование. В качестве альтернативы может быть применен антагонист альдостерона верошпирон (спиронолактон, альдактон) в дозе 1–3 мг/кг/сут внутрь в два приема через 12 ч. Противопоказан при гиперкалиемии.

Использование кортикостероидных гормонов при бронхолегочной дисплазии в плане их эффективности до сих пор оценивается неоднозначно. Во всяком случае при бронхоспазмах в комплексе лечения мы с успехом использовали Целестон (бетаметазон) в дозе 0,1 мг/кг внутривенно от 2 до 4 раз в сутки. Гомелла Т.Л. и Каннигам М.Д. (1995) приводят следующую схему лечения бронхолегочной дисплазии дексаметазоном: 0,5 мг/кг/сут внутривенно в два приема через 12 ч в течение 3 дней; затем 0,3 мг/кг/сут в два приема в течение 3 дней с последующим уменьшением дозы на 0,1 мг/кг/сут каждые 72 ч до 0,1 мг/кг/сут. В этой дозе препарат вводится через день в течение недели, после чего его отменяют.

У недоношенных детей существует еще одна важная респираторная проблема – апноэ. F.Marchai (1986) отмечает, что частота апноэ увеличивается со степенью недоношенности. Так, апноэ наблюдается у 25% недоношенных детей массой тела менее 2500 г, у 30% при массе тела менее 1750 г и у 84% пациентов массой тела менее 1000 г.

Апноэ – это отсутствие потока газа в легких в течение 20 с и более в сочетании с брадикардией и цианозом или без них. Существует несколько видов апноэ. Центральное апноэ связано с незрелостью механизмов контроля со стороны стволовых структур мозга за передачей дыхательных импульсов и характеризуется отсутствием потока газа в легких при отсутствии дыхательных движений. Обструктивное апноэ, связанное с обструкцией верхних дыхательных путей, особенно на уровне глотки, чему способствует сгибание шеи и чрезмерная секреция слизистой оболочки носоглотки, характеризуется отсутствием потока газа в легких при сохранении дыхательных движений. Наконец, смешанное апноэ – комбинация обоих типов апноэ, составляющая до 15% всех случаев.

Наиболее частой причиной апноэ является незрелость. Однако прежде всегда необходимо исключить следующие патологические причины апноэ:

- инфекции, в частности сепсис, язвенно-некротический энтероколит;
- поражения центральной нервной системы, в частности внутрижелудочковое и паренхиматозное кровоизлияние, повышение внутричерепного давления, судороги;
- сердечно-сосудистая недостаточность;
- метаболические нарушения (гипогликемия, гипокальциемия, гипонатриемия, ацидоз);

- гипоксемия;
- анемия;
- гипотермия.

Разумеется, что в этих случаях все мероприятия должны быть направлены на лечение и коррекцию указанных факторов.

Всем новорожденным массой тела при рождении менее 2500 г должен проводиться мониторинг сердцебиений, дыхания и насыщенности гемоглобина кислородом.

При бледности, цианотичности, брадикардии и отсутствии дыхания необходимо провести тактильную стимуляцию, которая при отсутствии эффекта может быть дополнена отсасыванием слизи, ручной вентиляцией с помощью мешка Амбу, и ингаляцией кислорода.

Не вдаваясь в подробности таких способов респираторной поддержки, как обеспечение постоянного положительного давления в дыхательных путях с помощью интраназальных канюль или назофарингеальной трубки и перемежающейся принудительной вентиляции легких, необходимо остановиться на фармакологической терапии.

Наиболее часто для лечения апноэ используются метилксантины: теofilлин (1,3-диметилксантин) и кофеин (1,3,7-триметилксантин). Метилксантины, блокируя аденозиновые рецепторы, стимулируют респираторные нейроны, что в конечном итоге приводит к увеличению вентиляции.

Теofilлин применяется в дозе насыщения 6 мг/кг в/в или внутрь, поддерживающая доза составляет 6 мг/кг/сут через 6, 8 или 12 ч. Токсический уровень препарата в крови более 20 мкг/мл. Инфузию необходимо проводить медленно, как минимум в течение 20 минут. Быстрое внутривенное введение может привести к внезапной смерти от сердечной аритмии. В этом отношении предпочтительней выглядит кофеин, который менее токсичен, чем теofilлин, и имеет более длительный период полураспада.

Кофеин-бензоат применяется в дозе насыщения 20 мг/кг внутривенно или внутрь, поддерживающая доза составляет 5 мг/кг/сут. Токсический уровень в крови более 30 мкг/мл.

Таким образом, в комплексном решении неонатальных пульмонологических проблем лекарственная терапия занимает значительное место. При этом следует признать, что фармакокинетика и фармакодинамика многих препаратов в неонатальной практике изучена недостаточно. Поэтому особенно важно с учетом общей направленности к гуманизации неонатальной медицинской помощи избегать полипрагматии. Этому в большой мере будет способствовать разработка терапевтических стандартов и лекарственных формуляров для неонатологии, в том числе и для неонатальной пульмонологии.

В таблице 2-1 приведены препараты, которые часто используются в неонатальной пульмонологии.

Таблица 2-1

Препараты, используемые в неонатальной пульмонологии

Название препарата	Пути введения	Доза	Лекарственная форма
Кофеин-бензоат натрия	Внутривенно, перорально	Доза насыщения 10 мг/кг; поддерживающая доза 2,5-5 мг/кг	Раствор 10% в ампулах
Теофиллин	Внутривенно, перорально	Доза насыщения 6 мг/кг; поддерживающая доза 6 мг/кг в 2-3 приема	2,4% раствор в ампулах для внутривенного введения
Фуросемид (лазикс)	Внутривенно, внутримышечно, перорально	Разовая по 1-2 мг/кг 1% до 6 мг/кг	раствор в ампулах по 2мл
Верошпирон (спиронолактон)	Перорально	1-3 мг/кг/сут	
Изопротеринол (изадрин)	Ингаляционно	0,1% аэрозоль через 4-6 ч (1:200 р-р в 2 мл 0,45% раствора хлористого натрия)	Аэрозоль
Лейкинферон	Ректально внутримышечно	Разовая доза 40000 МЕ в свечах, 10000 МЕ внутримышечно через день	Свечи Раствор в ампулах
Виферон - 1	Ректально	Разовая доза 150000 МЕ 2 р в день	Свечи
Виферон - 2	Ректально	Разовая доза 500000 МЕ 2 р в день	Свечи
Иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения (Россия, Имбио)	Внутривенно	400 мг/кг/сут, скорость введения в первые 15 мин 1 мл/кг/ч. При отсутствии анафилаксии скорость увеличивается до 2-3 мл/кг/ч для доношенных и 4-5 мл/кг/ч для недоношенных через день №3	Раствор для инфузий
Интраглобин	Внутривенно	400 мг/кг/сут через день №3	Раствор для инфузий
Сандоглобулин	Внутривенно	400 мг/кг/сут через день №3	Лиофилизированное сухое вещество для инфузий
Пентаглобин	Внутривенно	5 мл/кг/сут ежедневно или через день №3	Раствор для инфузий
Цитотект	Внутривенно	2 мл/кг/сут. через день №5 либо 4 мл/кг/сут ежедневно №3	Раствор для инфузий
Ампициллин	Внутривенно, внутримышечно	100 мг/кг/сут	Порошок в герметически укупоренных флаконах
Амлюкс	Внутривенно, внутримышечно	200 мг/кг/сут	Порошок в герметически укупоренных флаконах
Гентамицин	Внутривенно, внутримышечно, перорально	В инъекциях от 2,5 до 4% 5 мг/кг/сут; внутрь до 10 мг/кг/сут в 2 приема	раствор в ампулах
Нетромицин	Внутривенно, внутримышечно	6 мг/кг/сут	Раствор во флаконах

Таблица 2–1 (окончание)

Название препарата	Пути введения	Доза	Лекарственная форма
Цефотаксим (клафоран)	Внутривенно, внутримышечно	50–100 мг/кг/сут	Сухое вещество для инъекций и инфузий во флаконах
Цефтазидим (фортум)	Внутривенно, внутримышечно	25–50 мг/кг/сут, в тяжелых случаях до 100 мг/кг/сут	Сухое вещество для инъекций и инфузий во флаконах
Цефоперазон (цефобид)	Внутривенно, внутримышечно	25–100 мг/кг/сут	Сухое вещество для инъекций и инфузий во флаконах
Цефтриаксон (роцефин)	Внутривенно, внутримышечно	20–50 мг/кг/сут, в тяжелых случаях до 100 мг/кг/сут	Сухое вещество для инфузий
Карбенициллин	Внутривенно, внутримышечно	250–400 мг/кг/сут	Сухое вещество для инъекций и инфузий
Пиперациллин	Внутривенно	100–200 мг/кг/сут	Сухое вещество для инфузий
Ванкомицин	Внутривенно	10–15 мг/кг каждые 8–12 ч	Сухое вещество для инъекций во флаконе
Тиенам	Внутривенно	60 мг/кг/сут в 4 приема	Сухое вещество для инъекций
Флуконазол (дифлюкан)	Внутривенно, перорально	10–15 мг/кг/сут	Раствор для внутривенных инфузий
Амфотерицин В	Внутривенно	150–200 ЕД/кг/сут	Сухое вещество для приготовления раствора
Полимиксин	Перорально	100000 ЕД/кг/сут в 4 приема	Порошок во флаконах
Бифидумбактерин	Перорально	5 доз 3 раза в день	Лиофилизированное сухое вещество
Примадофилюс	Перорально	1 чайная ложка во время еды	Порошок
Хилак Форте	Перорально	15 капель перед кормлением 3 раза в день	Капли
Целестон (бетаметазон)	Внутривенно	Новорожденным 0,1 мг/кг 2–4 раза	Раствор для инъекций в ампулах
Дексаметазон	Внутривенно	Новорожденным 0,5 мг/кг/сут в 2 приема	Раствор для инъекций в ампулах

* О препаратах сурфактанта см. в главе 3

Литература

- Антонов А.Г., Байбарина Е.Н. Нарушения функции почек при критических состояниях у новорожденных и антибиотикотерапия. // В кн. “Проблема инфекции в интенсивной терапии. Использование современных аминогликозидов”. Мат. симп. – М. – 1998. – С. 29–32.
- Виферон. Руководство для врачей /под ред. В.В.Малиновской/. – М., “Инко-ТНК” – 1998. – 43 с.
- Гомелла Т.Л., Каннигам М.Д. Неонатология. – М., “Медицина”, 1995.

- Дементьева Г.М., Рюмина И.И. с соавт. Методы выхаживания и лечения глубоко недоношенных детей (масса тела при рождении до 1500 г). Метод. реком. МЗ РФ, МНИИПидХ, 2000.
- Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Анохин В.А. Руководство по использованию иммуноглобулинов для внутривенного введения в педиатрической практике. – М. “Посад”, 2000. – 43 с.
- Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л. Клинические аспекты применения цефалоспориновых антибиотиков в педиатрической практике. – М., 2000. – 78 с.
- Маркова И.В., Шабалов Н.П. Клиническая фармакология новорожденных. – Л., Медицина, 1984. – 287 с.
- Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом /под ред. Н.Н.Володина/. Метод. реком. – М., 1997. – 66 с.
- Руководство по неонатологии Университета Айовы. – Издательство Университета Айовы (пер. с англ.). – 1997. – 184 с.
- Самсыгина Г.А., Буслаева Г.Н., Корнюшин М.А. Кандидоз новорожденных и детей раннего возраста. Дифлюкан в лечении и профилактике кандидоза. // “Педиатрия”, Прил., М. 1996. – 40 с.
- Marchal F. Neonatal apnea. In. “Neonatal Medicin” ed. Leo Stern and Paul Vert, USA, Masson Publishing. – 1986. – p. 409–427

Глава 3

Использование сурфактантзамещающих препаратов у новорожденных

Респираторный дистресс-синдром является одним из самых частых и тяжелых заболеваний раннего неонатального периода у недоношенных новорожденных [Cosmi E.V., Anceschi M.M., 1990].

Сурфактант – мономолекулярный слой на поверхности раздела между эпителием и воздухом, который состоит из двух зон – поверхностной, «ламеллярной» и глубокой, хлопьевидной «гипофазы». Поверхностный слой, гипофаза и гликокаликс объединены в сурфактантный альвеолярный комплекс, основная функция которого заключается в снижении поверхностного натяжения альвеол. Во время выдоха поверхностное натяжение снижается, поверхностноактивный слой погружается в гипофазу. В момент вдоха, при увеличении в размере альвеол, сурфактант снова размещается на поверхности гипофазы [Naagsman H.P., van Gold L.M.G. 1991; Brown E.S., 1964]. Основную функцию сурфактанта – снижение поверхностного натяжения – выполняют поверхностно-активные фосфолипиды.

В патогенезе первичной недостаточности сурфактанта и развития синдрома дыхательных расстройств могут иметь значение различные факторы, обуславливающие как недостаточный его синтез, так и повышенную деградацию.

История создания препаратов, снижающих поверхностное натяжение легких началась, по существу, одновременно с изучением сил поверхностного натяжения, действующих на поверхность альвеолы. В 1929 году K.Neergard установил в эксперименте, что легкие, заполненные солевым раствором раздуваются легче, чем при заполнении воздухом [Long W.A., Tilson H.H., 1992]. К сожалению, его исследования были надолго забыты и только в 1947 году P.Gruenwald вновь привлек внимание к этому факту и рекомендовал в своей статье введение в дыхательные пути поверхностно-активного вещества – амил-ацетата [Gruenwald P., 1947]. В 1955 году R.E.Pattle впервые измерил поверхностное натяжение легких, а в 1957 году J.A.Clements впервые выделил сурфактант [Pattle R.E., 1955; Clements J.A., 1957]. Последующие пять лет были ознаменованы большим количеством работ в области изучения сурфактанта. В 1961 году S.Buckingham доказал липопротеиновую природу сурфактанта. Одновременно с ними J.A.Clements доказал ключевую роль дипальмитоил-фосфатидилхолина в снижении поверхностного натяжения [Clements J.A., 1972]. Он впервые ввел фосфатидилхолин новорожденному с респираторным дисресс-синдромом, но не получил клинического улучшения. Ряд исследователей также пытались вводить аэрозоли фосфатидилхо-

лина новорожденным, однако эффект был незначительным или отсутствовал. В 1972 и 1973 годах R.J.King и J.A.Clements независимо друг от друга доказали важность белкового компонента сурфактанта для его нормальной функции. Однако, интерес к поиску заместительной терапии сурфактанта постепенно угас. В 70-х годах усилия ученых были направлены на поиск препаратов, стимулирующих внутриутробно синтез собственного сурфактанта плода. Тем не менее, в 1980 году T.Fujiwara опубликовал первые результаты успешного применения в клинических условиях однократной эндотрахеальной дозы полусинтетического сурфактанта, выделенного из легких телят [Fujiwara T., 1980].

Концепция о том, что основу развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденных составляет структурно-функциональная незрелость системы сурфактанта, в настоящее время остается ведущей. Ранее мы совместно с В.А.Гребенниковым и О.Б.Милениным (1995) имели возможность оценить эффективность заместительной терапии синтетическим сурфактантом при респираторном дистресс-синдроме новорожденных. В настоящее время известны следующие категории сурфактантных препаратов:

- естественный сурфактант, выделенный из человеческой амниотической жидкости, полученной во время операции кесарева сечения при доношенной беременности;
- естественный препарат, из легких телят и поросят;
- полусинтетические смеси из легких телят с синтетическим фосфолипидом – колфосерила пальмитатом;
- полностью синтетические сурфактантные препараты, содержащие смесь фосфолипидов, дисперсных и эмульгизирующих веществ.

Главное отличие синтетических сурфактантов от всех перечисленных выше заключается в том, что они не содержат апопротеинов – белков, входящих в состав естественного сурфактанта. Человеческий сурфактант отличается от сурфактантов животного происхождения тем, что содержит не только низкомолекулярные гидрофобные апопротеины SP-B и SP-C, но и крупномолекулярный гидрофильный апопротеин SP-A.

Клинический опыт применения различных сурфактантзамещающих препаратов у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом показывает, что непосредственный эффект после их введения, заключающийся в увеличении парциального напряжения кислорода в крови (PaO_2) и возможности изменения параметров искусственной вентиляции легких (ИВЛ), наступает быстрее и более ярко выражен при использовании естественных сурфактантов. Но при этом конечные результаты лечения, о которых судят по уровню летальности от респираторного дистресс-синдрома, частоте баротравмы легких, выживаемости детей

с бронхолегочной дисплазией, не отличались в группах детей, получавших естественные и искусственные сурфактанты.

В настоящее время в Государственном Фармакологическом Комитете зарегистрировано 4 сурфактантзамещающих препарата (табл. 3-1).

“Сурфактант HL”, (ООО “Биосурф”, Россия) поставляется во флаконах емкостью 10 мл в виде лиофилизированного порошка белого цвета с желтоватым оттенком, в воде образует молочного вида гомогенную эмульсию.

“Сурфактант HL” – высокоочищенный природный препарат легочного сурфактанта человека, выделенный из амниотической жидкости роже-ниц. Каждый флакон содержит: фосфолипидов 50,0 мг, белка 1,0 мг. Препарат хранится в защищенном от света месте при температуре не выше -5°C . Вскрытый и неизрасходованный флакон или его часть в случае хранения в асептических условиях при $4^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ (эмульсию замораживать нельзя) может быть использован в течение ближайших 6 ч.

“Сурфактант HL” можно применять как для лечения респираторного дистресс-синдрома по жизненным показаниям, так и с профилактической целью у недоношенных новорожденных высокого риска. Препарат рекомендуется вводить одно- или двукратно в дозе 50 мг/кг в виде эмульсии в объеме 2,5 мл. Повторно (не более 3-х раз) препарат вводится с интервалом 10–12 ч, а при необходимости и через несколько суток. Суммарная курсовая доза не должна превышать 200 мг/кг массы тела.

Непосредственно перед введением “Сурфактант HL” – 50 мг лиофилизированного порошка во флаконе – разводят 2,5 мл изотонического

Таблица 3-1

Препараты сурфактанта, разрешенные к применению у детей в России

Препарат	Фирма	Доза	Метод введения
“Сурфактант HL”	ООО “Биосурф”, Россия	50 мг/кг в виде эмульсии в объеме 2,5 мл Вводится 1–2 раза	Эндотрахеально через интубационную трубку, микроструйно
“Сурфактант BL”	ООО “Биосурф”, Россия	75–100 мг/кг в виде эмульсии – 30 мг в 1 мл физиологичес- кого раствора. Вводится 1–2 раза, с интервалом 6–10 ч	Эндотрахеально через интубационную трубку, микроструйно. Эндотрахеально через интубационную трубку, в виде аэрозоля, с помощью небулайзера
Экзосурф “Exosurf neonatal”	GlaxoSmithKline, Великобритания	5 мл/кг в виде эмульсии Вводится 1–3 раза, с интервалом 12 ч	Эндотрахеально через интубационную трубку с помощью специального адаптера, микроструйно
Курсурф Curosurf	Chiesi Farmaceutici SPA, Parma, Italy	Первая доза – 2,5 мл/кг или 200 мг/кг, повторная доза 100 мг/кг. Вводится 1–3 раза	Эндотрахеально через интубационную трубку, микроструйно

раствора хлорида натрия для инъекций. Для этого вводят во флакон 2,5 мл физиологического раствора комнатной температуры и оставляют на 1–2 минуты. Флакон нельзя встряхивать. Затем суспензию осторожно круговыми движениями перемешивают во флаконе, не встряхивая, набирают в шприц иглой для внутривенных инъекций и выливают обратно во флакон по стенке 2–3 раза, меняют иглу на тонкую (игла для внутримышечных инъекций №2) и повторяют процедуру 2–3 раза до полного эмульгирования, избегая образования пены. После разведения образуется молочного вида эмульсия, в ней не должно быть хлопьев или твердых частиц. Флакон подогревают до 30–34°C, но не более 36°C.

Введение препарата “Сурфактант НЛ” осуществляется эндотрахеальным путем новорожденным с респираторным дистресс-синдромом, находящимся на ИВЛ через эндотрахеальную трубку микроструйно через боковой адаптер с помощью шприцевого насоса или капельно, желателно в течение 30–40 мин (допускается болюсное введение в течение 5–7 мин).

Предварительно проводят интубацию трахеи и непосредственно перед введением “Сурфактант НЛ” необходимо аспирировать мокроту из дыхательных путей и эндотрахеальной трубки. Для равномерного распределения сурфактанта по различным отделам легких во время инфузии препарата ребенку, если позволяет его состояние, на несколько минут меняют положение тела: поворот на левый-правый бок, подъем головного или ножного конца. Заканчивают процедуру несколькими принудительными вдохами больного. Желательно не проводить санацию трахеи в течение нескольких часов после введения сурфактанта.

- Использование “Сурфактант НЛ” возможно только в условиях реанимационного отделения.
- Перед введением необходимо проверить правильность расположения адаптера в эндотрахеальной трубке
- После введения препарата возможно быстрое повышение парциального напряжения кислорода и снижение парциального напряжения углекислого газа в крови, а также изменение кислотно-основного состояния крови. В связи с этим необходимо осуществлять регулярный контроль за указанными показателями.
- Следует своевременно изменять параметры ИВЛ в соответствии со степенью оксигенации крови из-за риска развития гипероксии.
- Перед использованием “Сурфактант НЛ” необходимо провести коррекцию метаболического ацидоза, который отрицательно влияет на эффективность лечения.
- В первые минуты после микроструйного введения “Сурфактант НЛ” до его распределения в легких могут выслушиваться крупнопузырчатые хрипы на вдохе. В течение первых 4–6 ч после использования препара-

та необходимо воздержаться от отсасывания содержимого из трахеи и бронхов.

- При проведении высокочастотной ИВЛ (частота дыхания свыше 60 в мин, время выдоха менее 0,45 с) нужно следить за тем, чтобы время выдоха после введения препарата было достаточно продолжительным. В том случае, если после введения препарата параметры ИВЛ не будут подобраны в соответствии с данными рекомендациями, возникает опасность чрезмерного вздутия легких вследствие увеличения положительного давления в конце выдоха, увеличивается риск возникновения баротравмы.

“Сурфактант BL” (ООО “Биосурф”, Россия) поставляется во флаконах емкостью 10 мл в виде лиофилизированного порошка белого цвета с желтоватым оттенком, в воде образует молочного вида однородную эмульсию.

“Сурфактант BL” – высокоочищенный природный сурфактант легких крупного рогатого скота. Каждый флакон содержит: фосфолипидов 75,0 мг, белка 1,9 мг. Препарат хранится в защищенном от света месте при температуре не выше -5°C . Вскрытый и неизрасходованный флакон или его часть в случае хранения в асептических условиях при $4 - 8^{\circ}\text{C}$ (эмульсию замораживать нельзя) может быть использован в течение ближайших 6 ч.

“Сурфактант BL” можно применять как для лечения респираторного дистресс-синдрома по жизненным показаниям, так и с профилактической целью у недоношенных новорожденных высокого риска. Препарат рекомендуется вводить одно- или двукратно в дозе 75 мг/кг (в виде эмульсии – 30 мг в 1 мл физиологического раствора), а в случае необходимости (РДС второго типа, обусловленный инфекционным фактором) – 100 мг/кг. Повторно препарат вводится с интервалом 6–10 ч, а при необходимости и через несколько суток. Непосредственно перед введением “Сурфактант BL” – 75 мг лиофилизированного порошка во флаконе – разводят 2,5 мл изотонического раствора хлорида натрия для инъекций аналогично приготовлению сурфактанта HL.

Введение препарата “Сурфактант BL” осуществляется путем эндотрахеального распыления новорожденным с респираторным дистресс-синдромом, находящимся на ИВЛ, через эндотрахеальную трубку, микроструйно через боковой адаптер или ингаляционно в виде аэрозоля с помощью небулайзера.

При микроструйном введении эмульсию вводят медленно (дозу 75 мг/кг в объеме 2,5 мл) в течение 60–90 мин, а в виде аэрозоля через альвеолярный небулайзер ту же дозу в течение 2–3 ч.

Предварительно проводят интубацию трахеи и непосредственно перед введением “Сурфактант BL” необходимо аспирировать мокроту из дыхательных путей и эндотрахеальной трубки. Инфузию приготовленного препарата осуществляют через адаптер с дополнительным боко-

вым входом в трахею с помощью шприцевого насоса или капельно в течение 60–90 мин. Для равномерного распределения сурфактанта по различным отделам легких во время инфузии препарата ребенку, если позволяет тяжесть состояния, на несколько минут меняют положение тела: поворот на левый-правый бок, подъем головного или ножного конца. Заканчивают процедуру несколькими принудительными вдохами больного. Желательно не проводить санацию трахеи в течение нескольких часов после введения сурфактанта.

Аэрозольное введение “Сурфактант BL” осуществляют с помощью небулайзера, включенного в контур дыхательного аппарата, максимально близко к эндотрахеальной трубке для уменьшения потерь препарата. Желательно использовать также аппараты ИВЛ, позволяющие подавать аэрозоль синхронно с вдохом.

Препарат нельзя распылять с помощью ультразвукового прибора (небулайзера или ингалятора), так как при обработке эмульсии ультразвуком сурфактант разрушается. Для получения аэрозоля и введения препарата необходимо использовать только специальные (не ультразвуковые) альвеолярные небулайзеры. Следует также учитывать все указания, перечисленные выше для сурфактанта HL.

Использование отечественных препаратов сурфактанта в комплексном лечении респираторного дистресс-синдрома новорожденных в ряде клиник России позволило: уменьшить в 1,5 раза длительность ИВЛ и в 4–5 раз снизить летальность новорожденных от респираторного дистресс-синдрома

Эффективность применения отечественных препаратов сурфактанта оценивается от 67 до 100%. [Розенберг О.А., и соавт. 1998; Шаламов В.Ю. и соавт., 1999].

Экзосурф “Exosurf neonatal” (GlaxoSmithKline, Великобритания) поставляется в картонных упаковках, в каждой по два флакона: один со стерильным порошком Exosurf, второй – с водой для инъекций в объеме 8 мл, а также набор адаптеров разных размеров (2,0–4,0 мл) с боковым отверстием и вкладыш-инструкция.

Экзосурф представляет собой стерильный лиофилизированный порошок в вакуумной упаковке во флаконах емкостью 10 мл. Каждый флакон содержит: колфосерила пальмитата 108 мг, гексадеканола 12 мг, тилоксапола 8 мг, NaCl 46,75 мг.

При разведении в 8 мл стерильной воды получается суспензия, содержащая 13,5 мг/мл колфосерила пальмитата, 1,5 мг/мл гексадеканола и 1 мг/мл тилоксапола в 0,1 М растворе NaCl. Приготовленный раствор должен иметь pH 5–7 и осмоляльность 185 мосм/л.

Экзосурф хранится при температуре менее 30°C. После разведения препарат сохраняет свои химические и физические свойства в течение 8 ч при температуре менее 30°C.

Экзосурф можно применять как для лечения респираторного дистресс-синдрома по жизненным показаниям, так и с профилактической целью у недоношенных новорожденных.

С профилактической целью экзосурф следует вводить в первые 2 ч жизни, с лечебной – в первые 2–24 ч. Важным условием применения препарата является то, что ребенок должен быть интубирован и находиться на ИВЛ.

При использовании с профилактической целью экзосурф можно вводить 1–3 раза, при лечении по жизненным показаниям – 2 раза. Однократная доза как при профилактическом применении, так и при использовании с лечебной целью составляет 5 мл/кг. Повторная доза препарата вводится через 12 ч после первого введения, если к этому времени больному проводится ИВЛ через эндотрахеальную трубку.

Каждый флакон Экзосурфа разводится стерильной дистиллированной водой из прилагаемой ампулы. Нельзя использовать растворы, содержащие буферы или консерванты. Нельзя также применять бактериостатическую воду для инъекций.

Суспензию экзосурфа приготавливают следующим образом:

- Соблюдая стерильность, набирают 8 мл стерильной воды в шприц емкостью 10–20 мл.
- Протыкают иглой пробку флакона, после чего под действием вакуума вода из шприца заполняет флакон.
- Не вынимая иглы, набирают в шприц как можно больше суспензии, не нарушая герметичность флакона. Для перемешивания раствора резко отпускают поршень, не ограничивая его свободного хода. Эту процедуру повторяют 3–4 раза для обеспечения хорошего перемешивания суспензии. На поверхности суспензии может присутствовать слой пены, но во флаконе не должно быть большого количества хлопьев или крупных частиц.
- После приготовления требуемое количество препарата набирается в шприц при сохранении вакуума во флаконе, при этом кончик шприца должен находиться на уровне пены. Препарат готовится непосредственно перед применением.

Вводится экзосурф через специальный боковой адаптор для эндотрахеальной трубки без прерывания ИВЛ. Выбор адаптора (2,5;3,0;3,5;4,0 мм) зависит от размеров эндотрахеальной трубки, которая подбирается индивидуально в зависимости от массы тела новорожденного. Каждая доза препарата вводится капельно медленно в течение 30 мин. Санирование трахео-бронхиального дерева проводится теплым физиологическим раствором не ранее 2 ч после введения препарата, в среднем через 6–8 ч. Санация проводится также перед повторным введением препарата.

- Перед введением суспензии выполняют санацию эндотрахеальной трубки, повторно проверяют правильность ее положения в

- трахее и обеспечивают мониторинг частоты сердечных сокращений, сатурации кислорода, артериального давления
- Подбирают адаптер с боковым отверстием, который по своим размерам соответствует внутреннему диаметру эндотрахеальной трубки и заменяют им обычный адаптер.
 - С бокового отверстия адаптера снимают колпачок и присоединяют к нему шприц с суспензией экзосурфа. Препарат можно вводить непосредственно из шприца или использовать инфузионный насос.
 - Однократная доза препарата составляет 5 мл/кг и вводится медленно, двумя полудозами, в течение 5–30 мин (в зависимости от реакции ребенка). При использовании шприцевого насоса устанавливают скорость введения суспензии ~ 16 мл/ч.
 - Ребенка укладывают в пологорота (под углом 45°) на правый или левый бок и начинают введение экзосурфа. При этом адаптер, через который вводится препарат, должен находиться выше эндотрахеальной трубки, что обеспечивает свободное стекание суспензии экзосурф по стенкам трубки в дыхательные пути ребенка.
 - Через 30 с после введения полудозы экзосурфа больного переворачивают на другой бок и продолжают введение суспензии.
 - Через 30 с после окончания введения суспензии больного переворачивают на спину и в течение последующих 2 ч санацию эндотрахеальной трубки не проводят.

Клинические испытания проведенные у 102 больных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом позволили:

- снизить общую летальность в этой группе больных к 7 дню жизни на 52%, а к 28 дню – на 42%;
- улучшить оксигенацию и вентиляцию уже в первые часы после применения препарата, что проявлялось достоверным увеличением парциального напряжения кислорода в артериализованной крови;
- более быстро достичь уменьшения параметров ИВЛ, что привело к снижению частоты синдрома утечки воздуха на 61% [Гребенников В.А. и соавт., 1995].

Курсурф (Chiesi Farmaceutici SPA, Parma, Italy) – натуральный сурфактант, выделенный из легких свиньи, прошедший очистку посредством жидкостно-гелевой хроматографии, содержащий только полярные липиды (в основном фосфолипиды) и эссенциальные гидрофобные протеины SP-B и SP-C. В его состав не включены экзогенные вещества, поскольку для оптимального действия препарата не требуется синтетических добавок. Проведенные исследования позволили с высокой точностью определить структуру и состав апопротеинов SP-B, SP-C в со-

ставе курсурфа и подтвердили, что протеины представлены в препарате в активной форме [Wiseman L. R., Bryson H.M., 1994].

Вирусологическая и бактериологическая безопасность конечного продукта доказаны в *in vivo* и *in vitro* исследованиях.

Конечный продукт характеризуется крайне быстрой адсорбцией, после болюсного введения курсурфа происходит быстрое формирование устойчивого монослоя сурфактанта и типичное улучшение параметров оксигенации у новорожденных в первые 5 мин на фоне терапии.

Препарат выпускается во флаконах из прозрачного желтого стекла, снабженных пробкой из хлорбутила, алюминиевым ободом и пластиковым колпачком. Один флакон (1,5 мл) содержит: 120 мг активного ингредиента (фосфолипидной фракции, выделенной из легких свиньи) и индифферентные составные части (хлорид натрия – 13,5 мг и вода для инъекций 1,5 мл). Стерильная суспензия для интратрахеального введения в монодозных флаконах по 3 мл. Препарат должен храниться в прохладном темном месте, при температуре +2–8°C, до момента использования. Срок годности – 12 месяцев. После первой аспирации не используйте оставшийся во флаконе препарат вторично. Подогретые перед употреблением флаконы не следует помещать обратно в холодильник.

Применение курсурфа показано для лечения респираторного дистресс синдрома у новорожденных детей с массой тела более 700г.

В качестве начальной разовой дозы рекомендуется использовать 100–200 мг/кг (1,25–2,5 мл/кг). Возможно применение одной или двух дополнительных полудоз по 100 мг/кг с интервалом, по меньшей мере 12 ч. у детей, находящихся на ИВЛ в соответствии с их клиническим статусом. Максимальная общая дозировка препарата составляет 300–400 мг/кг.

Рекомендуется начинать лечение как можно раньше после диагностики респираторного дистресс-синдрома. Перед употреблением флакон необходимо нагреть до 37°C, например, поместив его в инкубатор на 1 ч или в термостат на 3 мин, затем осторожно перевернуть вверх дном, избегая встряхивания, с целью получения однородной суспензии.

Суспензия набирается из флакона в шприц стерильной иглой.

Первоначальная доза вводится следующим образом: необходимо отсоединить пациента от аппарата искусственной вентиляции, ввести 1,25–2,5 мл/кг суспензии, болюсно, непосредственно в нижнюю часть трахеи через эндотрахеальную трубку. В течение одной-двух минут провести ручную вентиляцию легких мешком Амбу и затем подсоединить больного к аппарату искусственной вентиляции, сохранив аналогичные респираторные параметры, что и до применения препарата.

Альтернативно, для селективного распределения курсурфа в каждое из легких вводят одна за другой через 1 мин две полудозы (1,25 мл/кг) непосредственно в трахею, при этом ребенок повернут на бок для лучшего распределения сурфактанта в соответствующем легком. После каж-

дого введения проводится ручная вентиляция (в течение 1 мин) с величиной фракции вдыхаемого кислорода равной показателю на аппарате.

При необходимости применение последующих доз проводится по аналогичной схеме.

В результате применения куросурфа возможно быстрое увеличение легочной податливости (растяжимости), требующей немедленной перенастройки показателей вентиляции в соответствии с клиническим статусом и газовым анализом крови.

Восстановление вентиляции альвеол может способствовать быстро увеличению концентрации кислорода в артериальном русле; отсюда мероприятия, способствующие увеличению концентрации выдыхаемого кислорода, позволят избежать гипероксемии. В целях поддержания необходимых значений оксигенации крови в дополнение к периодическому анализу газов крови, рекомендуется проводить постоянный мониторинг показателей PaO_2 в тканях или сатурации кислородом.

Каких-либо специфических противопоказаний к применению куросурфа не установлено.

Куросурф следует применять только в клинических условиях врачами, имеющими опыт лечения и реанимации недоношенных детей. Необходимы адекватные возможности для вентиляции и мониторинга детей. Общее состояние ребенка должно быть стабильным. Рекомендуется также коррекция ацидоза, гипотонии, анемии, гипогликемии и гипотермии.

Взаимодействие с другими медикаментами и другие формы взаимодействия не установлены.

Применение сурфактанта значительно снижает тяжесть течения респираторного дистресс-синдрома.

Клиническая эффективность куросурфа была доказана в рандомизированных исследованиях, выполненных под эгидой Европейской мультицентровой исследовательской группы (Collaborative European Multi Centre Study Group) в 1998 году. Это исследование 3500 недоношенных до настоящего времени считается фундаментальным трудом по лечению респираторного дистресс-синдрома у новорожденных.

Терапия куросурфом приводит к статистически значимому снижению уровня смертности (с 51% до 31%, $p < 0,05$), частоты развития пневмоторакса (18% против 35% в контрольной группе, $p < 0,05$) и интерстициальной эмфиземы (23% против 39% в контрольной группе, $p < 0,05$). Соотношение выживших новорожденных, не имевших бронхолегочной дисплазии, в терапевтической группе более, чем в два раза превышало данный параметр в контрольной группе (55% против 26%, $p < 0,01$) [Wiseman L. R., Bryson H.M., 1994; Speer C.P. et al., 1995].

Таким образом, сурфактантзамещающие препараты являются важной составляющей интенсивной терапии при респираторном дистресс-синдроме у новорожденных детей.

Литература

- Гребенников В.А., Миленин О.Б., Рюмина И.И. Респираторный дистресс-синдром у новорожденных. Заместительная терапия синтетическим сурфактантом EXOSURF NEONATAL. -- Вестник Медицины. -- 1995. -- 136 с.
- Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом /под ред. Н.Н.Володина/ Метод. реком. -- М. -- 1997. -- 66 с.
- Розенберг О.А., Данилов Л.Н., Волчков В.А. и др. Фармакологические свойства и терапевтическая активность отечественных препаратов легочного сурфактанта. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. -- 1998. -- Т. 126. -- №10. -- С. 455-458.
- Шаламов В.Ю., Веселова Н.Б., Миленин О.Б. и др. Эффективность отечественного сурфактанта из амниотической жидкости человека -- Сурфактант --НЛ в комплексе интенсивной терапии новорожденных с РДС. // Росс. вестн. перинатол. и педиатрии. -- 1999. -- Т.44. -- №4. -- С. 29-34.
- Brown E.S. Isolation and assay of dipalmityl lecithin in lung extract // Am. J. of Physiol. -- 1964. -- V. 207. -- P. 402-406.
- Clements J.A. Surface tension of lung extracts // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. -- 1957. -- V. 95. -- P. 170.
- Clements J.A., Platzker A.C., Tierney D.F. Assessment of the risk of respiratory distress syndrome by a more rapid new for surfactant in the amniotic fluid // N. Engl. J. Med. -- 1972. -- V. 286. -- P. 1077.
- Gruenwald P. Surface tension as factor in the resistance of neonatal lungs to aeration // Am.J.Obstet.Gynecol. -- 1947. -- V. 53. -- P. 996.
- Haagsman H.P., van Gold L.M.G. Syntesis and assembly of lung surfactant // Annu.Rev.Physiol. -- 1991,-- V.53. -- P. 441-461.
- Fujiwara T., Chida S., Watabe Y. Artificial surfactant therapy in hialine membrane disease // Lancet. -- 1980. -- N 1. -- P. 55.
- King R.J., Clements J.A. Surface active material from dog lung. 2.Composition and physiological correlations // Am. J.Physiol. -- 1972. -- V. 223. -- P. 715.
- Pattle R.E. Properties, function and origin of the alveolar lining layer // Nature. -- 1955. -- V. 175. -- P. 1125.
- Speer C.P., Gefeller O., Groneck P. Randomised clinical trial of two treatment regiments of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome // Arch. dis. child. -- 1995. -- V. 72. -- P. 8-13
- The exosurf neonatal treatment IND Investigators' meeting. Ed. W.A.Long, H.H.Tilson. -- Adis International Inc. Langhorne, Pencilvania, 1992.
- Wiseman L. R., Bryson H.M. Porcine-Derived Lung Surfactant. A review of the Therapeutic Efficacy and Clinical Tolerability of a Natural Surfactant Preparation (Curosurf) in Neonatal Respiratory Distress Syndrome. //Drugs. -- 1994. -- V.48. -- N 3.

Глава 4

Применение препаратов интерферона при заболеваниях органов дыхания у детей

Интерфероны (ИНФ) являются видоспецифическими цитокинами и представляют собой группу биологически активных белков или гликопротеидов, синтезируемых клетками в процессе защитной иммунной реакции в ответ на воздействие вирусов, липополисахаридов и других стимулирующих агентов [Ершов Ф.И., 1996; Burke D.C., Morris A.G., 1983].

Интерферон был открыт в 1957 г., когда A. Isaacs и J. Lindenmann обнаружили, что среды культур аллантаоисной мембраны цыплят, зараженные вирусом гриппа, содержат белок, инактивирующий репликацию других вирусов. Это позволило считать интерферон одним из важнейших неспецифических факторов защиты организма от вирусов. В дальнейшем было установлено, что интерферон обладает выраженной иммуномодулирующей активностью [Соловьев В.Д., Бектемиров Т.А., 1970; Vilcek J., 1969]. Последующие исследования показали антигенную неоднородность интерфероновых белков, их разнообразные биологические эффекты, контролирующие клеточную активность и обеспечивающие тесное взаимодействие с другими факторами неспецифической резистентности и клетками иммунитета [Interferons, 1983–1987]. “Система интерферона” [Ершов Ф.И., 1996], включает в себя гены и их рецепторы, сами интерфероны, специфические клеточные рецепторы и, наконец, ферментные системы, активирующиеся при взаимодействии интерферонов с этими рецепторами, прежде всего *gs*-РНК-зависимые 2',5'-олигоденилатсинтетазу и протеинкиназу. Способностью вырабатывать интерферон в той или иной степени обладают все клетки организма. Наиболее сильными продуцентами интерферона являются иммунокомпетентные клетки. В зависимости от антигенной структуры и клеток-продуцентов выделяют интерфероны-альфа (ИНФ- α), вырабатываемые преимущественно макрофагами, интерфероны-бета (ИНФ- β), выделяемые фибробластами и интерфероны-гамма (ИНФ- γ), продуцируемые, главным образом, Т-лимфоцитами-хелперами 1 типа. ИНФ- α и ИНФ- β имеют одинаковые рецепторы и относятся к 1 типу интерферонов – лейкоцитарным, а ИНФ- γ ко 2 типу – иммунным, многофункциональным. Установлено, что интерферогенез складывается из трех четко следующих друг за другом этапов (индукция → продукция → действие) и представляет собой своеобразную цепную реакцию в ответ на сигнал тревоги – появление в организме чужеродной генетической информации [Ершов Ф.И., 1996].

Наиболее хорошо изучен противовирусный механизм действия интерферонов. Их противовирусная активность не связана с непосред-

ственным воздействием на вирион, а является следствием изменения обменных процессов на клеточном уровне. Интерфероны вызывают значительные физико-химические и структурные изменения в клеточной мембране, повышают экспрессию на клеточной мембране антигенов I и II классов главного комплекса гистосовместимости. Это с одной стороны изменяет топографию мембраны и приводит к нарушению прикрепления вирусов к клеточной оболочке, и препятствует их пенетрации, а с другой – активизирует цитотоксическую активность Т-лимфоцитов, стимулируя лизис клеток, инфицированных вирусом. Кроме этого, под воздействием интерферонов в клетке синтезируются ферменты, тормозящие синтез вирусных белков и расщепляющие вирусные РНК. Таким образом, несмотря на разнообразие генетического материала вирусов, интерфероны препятствуют инфицированию вирусами незараженных клеток, а также подавляют их репродукцию на стадии синтеза вирус-специфических белков. Очевидно, этим объясняется универсальность антивирусного действия интерферона [Ершов Ф.И., 1996].

Установлено, что интерфероны регулируют функциональную активность клеток посредством взаимодействия с соответствующими рецепторами, расположенными на клеточных мембранах. От степени этого взаимодействия зависит выраженность эффектов интерферонов. В свою очередь чувствительность клеток к ним обусловлена плотностью специфических рецепторов на клеточной мембране и их аффинитетом [Burke D.C., Morris A.G., 1983]. Использование моноклональных и антиидиотипических антител к альфа- и гамма-интерферонам открывает возможность объективной оценки интерферонового статуса больных и контроля адекватности лечения препаратами интерферонов.

Все виды интерферонов способны стимулировать фагоцитоз, экспрессию главного комплекса гистосовместимости, а также активизируют Т-лимфоциты и естественные клетки-киллеры. С другой стороны они угнетают процессы воспаления, синтеза антител, пролиферации клеток (в том числе и лимфоцитов) и их дифференцировки [Ершов Ф.И., 1996; Interferons 1983–1987; Burke D.C., Morris A.G., 1983]. Установлено также, что интерфероны активизируют лизис и переваривание стафилококков, хламидий, легионелл, листерий, кандид, токсоплазм, что может служить основанием для их применения при инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхания у детей. Механизм бактерицидной и фунгицидной активности интерферонов состоит в активизации трансмембранного и цитозольного потока ионов Са, усилении фагоцитоза и стимуляции респираторного взрыва.

Наряду с важным вкладом в систему неспецифической резистентности организма, интерфероны выполняют также роль медиаторов иммунитета, что позволяет рассматривать их в качестве регуляторных цитокинов, свойства которых представлены в таблице 4-1.

Таблица 4-1

Иммуномедиаторные свойства интерферонов

- Модуляция активности естественных киллеров [R. Herberman et al., 1982].
- Усиление экспрессии Fc-рецепторов к IgG на мембранах макрофагов под действием ИНФ- α [J. Vogel et al., 1983].
- Усиление экспрессии антигенов гистосовместимости I класса на мембранах клеток под действием ИНФ- α и ИНФ- β [R. Zinkennagel, P. Doherty, 1974].
- Усиление экспрессии антигенов гистосовместимости II класса на мембранах клеток под действием ИНФ- γ [T. Y. Basham, T. C. Merigan, 1983].
- Снижение активности Т-лимфоцитов-супрессоров под действием ИНФ- β [T. Nova, M. Dorf, 1985].
- Повышение активности Т-лимфоцитов-супрессоров под действием ИНФ- γ [T. Nova, M. Dorf, 1985].

Установлены также прямые и обратные связи интерферонов с нейроэндокринной системой.

Таким образом, основные физиологические функции интерферонов (участие в формировании неспецифической резистентности, иммуномедиаторные свойства, нейрогуморальная регуляция), позволяют рассматривать интерфероновую систему в качестве одного из контрольно-регуляторных механизмов поддержания гомеостаза.

Возрастные особенности системы интерферона. Отмечено, что у детей способность лейкоцитов и лимфоцитов к продукции ИНФ- α и ИНФ- γ существенно ниже, чем у взрослых. Установлено, что у человека "ранние" интерфероны начинают синтезироваться с 10 недели гестационного периода. Они выявляются в значительных количествах в крови, тканях и органах плода, а также в амниотической жидкости. "Ранние" интерфероны отличаются от интерферонов взрослых не только особенностями строения, но и сниженными антивирусными, антипролиферативными и иммуномодулирующими свойствами, что может определять повышенную предрасположенность детей раннего возраста к респираторным инфекциям.

Считается, что у плода и детей первых недель жизни интерфероны направлены в большей степени на регуляцию развития, а не на противомикробную защиту. Установлено, что у новорожденных детей в сыворотке крови циркулирует значительное количество "ранних" интерферонов. Наибольшее их количество определяется у глубоко недоношенных детей. В период новорожденности в становлении противомикробной защиты человеческого организма участвует только ИНФ- γ , хотя синтез его в этот период снижен [Стефани Д. В., Вельтищев Ю. Е., 1996]. Низкая способность новорожденных к синтезу ИНФ- γ видимо обуславливает сдвиг показателей иммунорегуляторного ин-

декса в сторону преобладания супрессорной активности Т-лимфоцитов и приводит к снижению активности естественных киллеров. Отмечена также четкая зависимость индуцированной продукции интерферонов лейкоцитами от баланса системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной активности [Малиновская В.В., 1998]. При этом обнаружено, что у детей с возрастом снижается интенсивность процессов перекисного окисления липидов, что сопровождается уменьшением концентрации “ранних” интерферонов и повышением продукции ИНФ- γ .

Установлено, что у детей в возрасте от 1 до 3 лет концентрация в крови эндогенного ИНФ и его функциональная активность не отличалась от взрослых. У детей данной возрастной группы “ранние” интерфероны не определялись, отмечена способность лейкоцитов синтезировать ИНФ- α и ИНФ- γ . Однако продукция лейкоцитарного ИНФ была резко снижена и сохранялась обратно пропорциональная зависимость синтеза ИНФ от интенсивности процессов перекисного окисления липидов [Малиновская В.В., 1998].

У детей в возрасте 7–10 лет интерферогенез все еще не достигает уровня взрослого, хотя функциональная активность интерферонов аналогична значениям взрослых.

Клиническое применение интерферонов. Лекарственные препараты, активным действующим началом которых является интерферон, занимают лидирующее положение среди всех цитокинов, используемых в клинической практике.

С помощью методов современной биотехнологии получен широкий спектр препаратов интерферона, определены показания для их клинического использования. Существующие лекарственные препараты интерферонов делятся по составу на ИНФ- α , ИНФ- β и ИНФ- γ , а в зависимости от способа производства на природные человеческие лейкоцитарные интерфероны (ИНФ 1 поколения) и рекомбинантные (ИНФ 2 поколения).

Несмотря на достаточно широкий спектр зарегистрированных в России препаратов ИНФ (интерферон человеческий для инъекций, реалдерон, реаферон, интрон-А и др.), для лечения детей с заболеваниями респираторного тракта официально разрешены лишь некоторые из них [Формулярная система МЗ РФ: Выпуск 3], а именно: интерфероны 1-го поколения (природные) – человеческий лейкоцитарный интерферон сухой; лейкинферон для инъекций сухой, и интерфероны 2-го поколения (рекомбинатные): виферон, гриппферон.

В таблице 4–2 представлены формы выпуска, показания и режим дозирования препаратов интерферонов, зарегистрированных и разрешенных к использованию у детей для профилактики и лечения заболеваний органов дыхания.

Таблица 4-2

Формы выпуска, показания и режим дозирования препаратов интерферонов, зарегистрированных и разрешенных к использованию у детей для профилактики и лечения заболеваний органов дыхания
(Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система): МЗ РФ: Выпуск 3., 2002; Государственный реестр лекарственных средств. – М.: МЗ РФ, 2000)

Препараты ИНФ	Форма выпуска	Показания, режим дозирования и способ применения
Лейкинферон для инъекций сухой	Ампулы с лиофилизированным порошком для приготовления раствора для инъекций (10000 МЕ ИНФ- α)	Суточная доза: -- дети в возрасте до 1 года – 5000 МЕ -- дети в возрасте старше 1 года – 10000 МЕ Для лечения гриппа и других ОРВИ: сочетанное применение внутримышечных инъекций утром и ингаляций вечером – ежедневно. Курс – 3–5 дней. Для лечения острых и хронических заболеваний органов дыхания (бронхит, пневмония): сочетанное применение внутримышечных инъекций и ингаляций 2 раза в неделю, в течение 1–2 недель, затем – внутримышечное введение 2–3 раза в неделю до устойчивого улучшения клинического состояния
Человеческий лейкоцитарный интерферон сухой	Ампулы (2 мл) с сухим веществом для приготовления раствора (1000 МЕ ИНФ- α)	Для профилактики гриппа и других ОРВИ: по 5 капель 2 раза в сутки. Для лечения гриппа и других ОРВИ: по 3–4 капли через каждые 15–20 мин в течение 3–4 ч, 4–5 раз в сутки в течение 3–4 суток. Способ введения: интраназальный
Виферон	Суппозитории, содержащие 150000 МЕ человеческого рекомбинатного ИНФ- α -2 β , токоферол, аскорбиновую к-ту, масло какао	Для детей в возрасте до 7 лет*. Для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у новорожденных и недоношенных с гестационным возрастом более 34 недель: по 1 свече 2 раза в день. Курс лечения – 5 дней. Для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у недоношенных с гестационным возрастом менее 34 недель: по 1 свече 3 раза в день. Курс лечения – 5 дней. Рекомендуемое количество курсов: – при ОРВИ – 1; – при пневмонии – 1–2. Перерыв между курсами – 5 дней. Способ введения: ректальный
Виферон	Суппозитории, содержащие 500000 МЕ человеческого рекомбинатного ИНФ- α -2 β , токоферол, аскорбиновую к-ту, масло какао	Для детей в возрасте старше 7 лет. Способ введения: ректальный

Таблица 4-2 (окончание)

Препараты ИНФ	Форма выпуска	Показания, режим дозирования и способ применения
Гриппферон	Флакон-капельница, содержащая 10 мл раствора (в 1 мл не менее 10000 МЕ человеческого рекомбинантного ИНФ- α)	Для профилактики гриппа и других ОРВИ у детей: – в возрасте от 1 до 14 лет – по 2 капли 2 раза в сутки (разовая доза – 2000 МЕ; суточная доза 4000 МЕ). Продолжительность курса – на протяжении контакта с больным. Для лечения гриппа и других ОРВИ у детей: – в возрасте от 1 до 3 лет – по 2 капли 3 раза в сутки (разовая доза – 2000 МЕ; суточная доза 6000 МЕ); – в возрасте от 3 до 14 лет – по 2 капли 4 раза в сутки (разовая доза – 2000 МЕ; суточная доза – 8000 МЕ). Способ введения: интраназальный. Продолжительность курса – 5 дней

* У детей с затяжной вирусно-бактериальной инфекцией, с обструктивным бронхитом, аллергическими проявлениями: по 2 свечи Виферона-1 через 12 ч в течение 10 дней. Далее 3 раза в неделю по 2 свечи Виферона-1 через 12 ч. Курс лечения – 2,5 мес

Человеческий лейкоцитарный интерферон для интраназального введения – природный ИНФ- α – в педиатрической практике показал свою клиническую эффективность как для профилактики, так и для лечения ОРВИ и вирусно-бактериальных поражений органов дыхания (ларинготрахеиты, бронхиты, пневмонии) у детей разного возраста [Степанов А.Н. и соавт., 1983]. Анализ результатов исследований, проведенных Л.Г.Афониной и П.М.Стратулат (1986), позволил сделать вывод о положительном терапевтическом эффекте интраназального введения лейкоцитарного интерферона у недоношенных детей в возрасте от 10 дней – до 2-х месяцев с острыми респираторными инфекциями [Шабалов Н.П., Маркова И.В., 1993]. А.Б.Корниенко (1980) сообщает о положительном эффекте при интраназальном ингаляционном введении лейкоцитарного интерферона детям первых месяцев жизни, переносящим ОРВИ. Имеются также данные М.Г.Романцова (1992), указывающие на профилактическую эффективность интраназального и ингаляционного применения человеческих лейкоцитарных интерферонов и у детей более старшего возраста. Интраназальное применение лейкоцитарного интерферона коротким (до 3–5 дней) курсом, как правило, хорошо переносится и не вызывает побочных и нежелательных явлений, в то время как при длительном его введении возможно развитие морфо-функциональных изменений слизистых оболочек носа и гиперсекреция слизи [Маркова И.В., Калиничева В.И., 1987].

При тяжелых вирусно-бактериальных воспалительных поражениях органов дыхания интраназальное введение лейкоцитарного интерферона нередко оказывается недостаточным для получения терапевти-

ческого эффекта. Это связано с тем, что введенный интраназально интерферон не всасывается в кровь, а действует только на поверхности слизистых оболочек носоглотки. Поэтому в случаях необходимости повышения концентраций интерферона и других цитокинов в сыворотке крови у детей с тяжелыми бактериальными и вирусно-бактериальными инфекционно-воспалительными заболеваниями, в том числе и респираторного тракта, на фоне депрессии клеточных реакций иммунитета может быть использовано парентеральное введение комплексного цитокинового препарата – *лейкинферона*, содержащего человеческий ИНФ- α , интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-12, фактор некроза опухоли и другие цитокины. Главным отличием лейкинферона от других интерферонов для парентерального введения является его выраженная способность стимулировать экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости 2 типа на моноцитах/макрофагах при относительно невысоком противовирусном потенциале [Кузнецов В.П., Караулов А.В., 1998]. Кроме этого нами установлено, что применение лейкинферона в комплексной терапии у детей с бронхиальной астмой, сочетающейся с атопическим дерматитом, способствовало увеличению продолжительности ремиссии указанных заболеваний и снижению в 1,5–2,5 раза частоты острых вирусно-бактериальных заболеваний органов дыхания, что сопровождалось увеличением фагоцитарной активности нейтрофилов и усилением продукции ИНФ- α и ИНФ- γ . В то же время 2–3-х недельный курс терапии лейкинфероном не приводил к восстановлению химической активности сыворотки крови [Янгутова М.М., 1997]. Следует отметить, что хотя в литературе и имеются сведения об эффективном применении лейкинферона с профилактической целью у детей, часто болеющих ОРВИ [Романцов М.Г., 1992], этот метод иммунореабилитации широко не используется в педиатрической практике.

Развитие методов получения рекомбинантной ДНК позволило искусственно создавать в необходимых количествах высоко активные и строго специфичные цитокины, в том числе препараты интерферонов. При этом создаваемые с помощью обратной транскриптазы рекомбинатные копии ДНК необходимых цитокинов “встраивают” в бактерии или в другие микроорганизмы (например, пекарские дрожжи). Образовавшиеся клоны способны синтезировать необходимые цитокины в требуемых количествах.

Препараты интерферона 2-го поколения – рекомбинатные интерфероны – значительно дешевле природных. Они безопасны. (Для производства природных интерферонов используется донорская кровь, которая может служить источником инфекционных агентов, не всегда выявляемых контрольными лабораториями в условиях производства [Малиновская В.В., 1998]).

В настоящее время, несмотря на большое количество различных рекомбинантных интерферонов, только **Виферон** является официально разрешенным у детей для лечения различных воспалительных заболеваний органов дыхания как инфекционного, так и аллергического генеза.

Создание виферона – рекомбинантного ИНФ- α -2 β в комплексе с витаминами С и Е, обладающими мембраностабилизирующим и антиоксидантным эффектами, позволило повысить противовирусную и иммуномодулирующую активность препарата. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования подтверждают хорошую переносимость и безопасность виферона.

Недоношенным детям (с гестационным возрастом менее 34 недель) виферон назначаются 3 раза в сутки с интервалом 8 ч, а всем остальным детям – 2 раза в сутки с интервалом 12 ч [Малиновская В.В., 1998].

В нормальных условиях у взрослых, переносящих ОРВИ, значительно повышено содержание общего сывороточного интерферона на фоне выраженного снижения индукционной способности лейкоцитов к продукции ИНФ- α , ИНФ- β и ИНФ- γ . В то же время отмечено, что у детей при ОРВИ концентрации сывороточного интерферона и индуцированная продукция интерферонов лейкоцитами значительно ниже, чем у взрослых. Исследование, проведенное Т.А.Чеботаревой и соавт. (2000), показало, что применение рекомбинантного интерферона (виферон) у детей, перенесших ОРВИ, приводит к повышению сывороточной концентрации ИНФ- α и ИНФ- γ за счет активизации их синтеза лейкоцитами [Чеботарева Т.А. и соавт., 2000]. Отмеченные сдвиги в интерфероновом статусе, сопровождались положительными клиническими эффектами – сокращением лихорадочного периода, продолжительности интоксикации, выраженности и длительности катаральных изменений, снижением частоты суперинфекции. В последующие 3–6 месяцев эти дети значительно реже болели ОРВИ [Чеботарева Т.А. и соавт., 2000]. Поэтому применение виферона может быть рекомендовано у часто болеющих детей.

Проведенное нами рандомизированное сравнительное исследование клинко-иммунологической эффективности виферона у детей в возрасте от 3-х месяцев до 3-х лет с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями органов дыхания (ларинготрахеит, бронхит, пневмония), подтвердило целесообразность включения виферона в комплексное лечение детей с тяжелым течением болезни.

В.Ф.Учайкин и соавт. (2000), учитывая выраженную противовирусную активность и иммуномодулирующее действие рекомбинантного ИНФ- α -2 β в комплексе с витаминами Е и С, включили виферон в программу протокола лечения крупы у детей [Учайкин В.Ф., 2000].

Г.П.Курбатова и соавт. (1997) показали высокую терапевтическую эффективность виферона в комплексном лечении неосложненных и осложненных вирусно-бактериальных поражений органов дыхания у детей с

внутриутробными инфекциями. Доказана клиническая эффективность применения виферона у новорожденных и недоношенных детей с пневмониями хламидийной этиологии. Применение виферона в комплексном лечении пневмоний хламидийной этиологии у новорожденных детей позволяет сократить длительность и массивность антибактериальной терапии [Кешишян Е.С. и соавт., 1997].

Клинико-рентгенологические наблюдения показали, что применение виферона в комплексной терапии острой пневмонии у детей раннего возраста сопровождается более благоприятным течением и исходом заболевания и отсутствием осложнений. Курс лечения при этом заболевании составлял 7–10 дней. При необходимости у часто болеющих детей лечение вифероном может быть продолжено прерывистым курсом по 2 дня в неделю в течение 4-х недель.

Выраженный иммуномодулирующий эффект интерферонов обуславливает повышенный интерес исследователей к вопросам возможности включения препаратов интерферона в терапию различных иммунопатологических заболеваний, в том числе и органов дыхания. Так, О.В.Кладова и соавт. (2000) предлагают использовать виферон в комплексе иммунореабилитации детей с рецидивирующим синдромом крупа и рецидивирующим обструктивным бронхитом.

Особый интерес представляет перспектива использования цитокинов, в том числе и интерферонов, при бронхиальной астме. Это связано с обнаружением достоверной обратной корреляционной связи между периодом заболевания и концентрацией в сыворотке ИНФ- γ [Кладова О.В. и соавт., 2000]. Отмечена также выраженная обратная корреляция между интерлейкином-1 α (ИЛ-1 α) и ИНФ- γ , причем отмечается обратная взаимосвязь с тяжестью приступа бронхиальной астмы. Приступный период бронхиальной астмы у детей сопровождается снижением концентрации ИНФ- γ и повышением ИЛ-1 α в сыворотке крови [Зайцева О.В. и соавт., 2000].

И.В.Нестеровой и соавт. (1998) была установлена клинико-иммунологическая эффективность виферона у детей в возрасте 3–7 лет при персистирующей вирусно-бактериальной инфекции респираторного тракта в сочетании с аллергическими заболеваниями (астматический синдром и аллергодерматозы). При этом Виферон 150000 МЕ назначали по 2 свечи через 12 ч в течение 10 дней, а затем – 3 раза в неделю по 2 свечи через 12 ч. Курс лечения составил 2,5 месяца. Включение виферона в комплексную терапию этих детей приводило к уменьшению частоты рецидивов и сокращению их продолжительности, более легкому течению заболевания. Положительный клинический эффект сопровождался позитивными иммунологическими сдвигами. Применение виферона приводило к нормализации общего количества лейкоцитов, Т- и В-лимфоцитов, восстановлению иммунорегуляторного индекса, повышению функциональной активности фагоцитов [Малиновская В.В., 2000].

Появление в арсенале практических врачей рекомбинантных интерферонов (2-го поколения) – безопасных и высокоактивных противовирусных и иммуномодулирующих лекарственных средств – позволяет существенно повысить эффективность профилактики и лечения целого ряда заболеваний органов дыхания у детей.

Литература

- Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и патологии. – М.: Медицина. – 1996.
- Зайцева О.В., Лаврентьев А.В., Самсыгина Г.А. Роль некоторых цитокинов при бронхиальной астме у детей в различные периоды заболевания. // Астма. – 2000. – Т.1. – №1. – С. 36–41.
- Кешишян Е.С., Дементьева Г.М., Мешкова Е.Н. и др. // Новые перспективы применения препаратов интерферона в педиатрии и гинекологии. Сб. тр. научно-практ. конф. – С-П. – 1997. – С. 16–18.
- Кладова О.В., Щербакова А.А., Харламова Ф.С. Клинико-патогенетическое значение системы мононуклеарных фагоцитов при рецидивирующем крупе и обструктивном бронхите у детей. // Новые технологии в терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей. Мат. Всерос. научно-практ. конф. – С-П. – 2000. – С. 34–35.
- Кузнецов В.П., Караулов А.В. Лейкинферон – механизмы терапевтического действия и тактика иммунокоррекции. // Intern. J. Immunorehabilit. – 1998. – №10. – С. 66–74.
- Курбатова Г.П., Иванова В.В., Родионова О.В. и др. // Новые перспективы применения препаратов интерферона в педиатрии и гинекологии. Сб. тр. научно-практ. конф. – С-П. – 1997. – С. 45–46.
- Малиновская В.В. Новый комплексный препарат “Виферон” и его применение в иммунореабилитации в педиатрической и акушерской практике. // Intern. J. Immunorehabilit. – 1998. – С. 76–84.
- Малиновская В.В. Новый отечественный комплексный препарат ВИФЕРОН, его создание и применение в педиатрической и акушерской практике. // Ребенок и лекарство. Справочное пособие для детских врачей. Под ред. В.А. Таболина, А.Д. Царегородцева. – Т.2. – М.: Оверлей. – 2000. – С. 56–77.
- Маркова И.В., Калининичева В.И. Противовирусные средства. / Педиатрическая фармакология: Руководство для врачей. – Л.: Медицина. – 1987. – С. 460 – 463.
- Романцов М.Г. Реабилитационное лечение детей, часто болеющих респираторными заболеваниями. – Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1992.
- Соловьев В.Д., Бектемиров Т.А. Интерферон в теории и практике медицины. – М.: Медицина. – 1970.
- Степанов А.Н., Иволев В.И., Смородинцев А.А. Лечение и профилактика лейкоцитарным интерфероном вирусных заболеваний у детей (Обзор). // Педиатрия. – 1983. – №1. – С. 69–71.
- Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста. – М.: Медицина. – 1996.

- Учайкин В.Ф., Савенкова М.С., Карасева Е.И., Кладова О.В. Лечение синдрома крупа по программе протокола. / Новые технологии в терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей. – Мат. Всерос. научно-практ. конф. – С-П. – 2000. – 63 с.
- Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система): М., МЗ РФ: Выпуск 3. , 2002.
- Чеботарева Т.А., Тимина В.П., Малиновская В.В., Павлова Л.А.; Применение Виферона при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях у детей. // Детский доктор. – 2000. – №5. – С. 16–18.
- Шабалов Н.П., Маркова И.В. Интерфероны. / Антибиотики и витамины в лечении новорожденных. – С-П: Сотис. – 1993. – С. 118–121.
- Янгутова М.М. Лейкинферон при atopических заболеваниях у детей. – Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 1997.
- Burke D.C., Morris A.G. Interferons. // *Molecular Biology to Clinical Application/ Society for General Microbiology (Symposium 35)*. – Cambridge: Cambridge Press, 1983.
- Interferons/ Series Scient. Com. (Ed. I.Gresser)*. – London: Academic Press, 1983–1987. – Ser.№ 5–9.
- Vilcek J. Interferon. – Vien-N.Y., 1969.

Глава 5

Антибактериальная терапия пневмоний у детей

Пневмония представляет собой одно из наиболее серьезных заболеваний у детей, особенно первых лет жизни. Как и у взрослых, в настоящее время пневмонию у детей разделяют на развившуюся во внебольничных условиях (внебольничная пневмония) и развившуюся в стационаре (нозокомиальная, госпитальная, внутрибольничная пневмония).

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ

Внебольничная пневмония в зависимости от степени тяжести, возраста ребенка, фоновых заболеваний может лечиться как на дому, так и в стационаре. Особую категорию составляют случаи внебольничной пневмонии, требующие терапии в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Этиология внебольничной пневмонии. Оптимальная терапия пневмонии у детей в ряде случаев трудно достижима, что связано, прежде всего, с ограниченными возможностями этиологической диагностики, что ведет к «... избыточной терапии, основанной на предположениях, оценках и мнениях». К сожалению, с 1993 г., когда R. Dagan написал эти слова, ничего принципиально не изменилось и новые диагностические методы, например, иммуноферментные, полимеразная цепная реакция (ПЦР), практически не повлияли на подходы к назначению антибактериальных и противовирусных препаратов.

Установление этиологии инфекций нижних отделов дыхательных путей представляет большую проблему, причем не только для детей, но и для взрослых. Даже при применении современных методов исследования этиология пневмонии остается нерасшифрованной у 40–60% пациентов [Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A. et al., 2000].

На основании клинико-рентгенологических данных, в большинстве случаев, невозможно дифференцировать вирусную и бактериальную пневмонию, так как клиническая картина редко укладывается в предлагаемые диагностические схемы (табл. 5-1).

Как следует из данных по этиологии внебольничной пневмонии, во многих возрастных группах лидирующей причиной являются вирусы, однако нередко присоединяется бактериальная инфекция. Пневмония у детей также может иметь только бактериальную этиологию.

В этой связи основу терапии внебольничной пневмонии составляют β-лактамы (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II–III поколения) и макролиды. Неэффективность начальной терапии β-лактамами может говорить как о резистентности микрофлоры, так и об «атипичной» этиологии пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*). При подозрении на последнее следует терапию

Таблица 5-1

**Диагностические показатели для дифференциальной диагностики
бактериальной и вирусной пневмонии у детей
(Сводные данные, Churgay С.А., 1996)**

Диагностический показатель	Бактериальная пневмония	Вирусная пневмония
Температура	≥40°С	<40°С
Лейкоциты в крови	≥15000 в 1мм ³	<15000 в 1мм ³
Лейкоцитарная формула: – сегментоядерные – палочкоядерные	>10000 в 1 мм ³ >500 в 1 мм ³	≤10000 в 1 мм ³ ≤500 в 1 мм ³
С-реактивный белок	в разведении 1:50	отсутствует
СОЭ	≥30 мм/час	<30 мм/час
Рентгенография органов грудной клетки	Расширение лёгочного поля и/или мелкоочаговая, сливная, долевая или субсегментарная инфильтрация Возможно наличие плеврального выпота, который может достигать значительных размеров и быстро прогрессировать Наличие лёгочных кист или абсцессов	Расширение лёгочного поля и/или интерстициальная инфильтрация диффузной или прикорневой локализации Плевральный выпот нехарактерен и обычно небольшой и не прогрессирует Лёгочные кисты и абсцессы отсутствуют

β-лактамым антибиотиком дополнять макролидом или доксициклином (у старших детей) (табл. 5-2).

Чувствительность к антимикробным препаратам возбудителей внебольничной пневмонии. В России большинство штаммов *S. pneumoniae* чувствительны к пенициллину, что позволяет использовать при лечении внебольничных пневмоний ампициллин, амоксициллин и цефалоспорины. К ко-тримоксазолу более 1/3 штаммов пневмококка устойчивы (табл. 5-3). Пневмококки полностью устойчивы к гентамицину и другим аминогликозидам, поэтому терапия внебольничной пневмонии антибиотиками данной группы в амбулаторных условиях недопустима.

β-гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*), стрептококк группы В (*Streptococcus agalactiae*), как правило, чувствительны к пенициллинам и цефалоспорином.

Большинство штаммов *H. influenzae* чувствительны к аминопеницилинам (амоксициллину, ампициллину), азитромицину, цефалоспорином II–IV поколений. Резистентность гемофильной палочки к аминопеницилинам обусловлена продукцией β-лактамаз, но при этом сохраняется высокая чувствительность к амоксициллин/клавуланату и цефалоспорином II–IV поколений.

Сохраняется чувствительность внебольничных штаммов стафилококков к оксациллину, ингибиторозащищенным пенициллинам, линкосамидам (клиндамицину и линкомицину), цефалоспорином.

Таблица 5-2

Этиология пневмонии у детей и эмпирический выбор антибактериальных препаратов

Возраст	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Новорожденные	Стрептококк группы В, <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E.coli</i> и др.)	Ампициллин + гентамицин (в том числе и при листериозе) Амоксициллин/клавуланат или ампициллин/сульбактам + АГ	Цефотаксим ± гентамицин ± ампициллин Имипенем
От 1 до 3 мес.	Вирусы (респираторно-синтициальный, парагриппа, энтеровирусы), <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E.coli</i> и др.), <i>H.influenzae</i> , <i>C.trachomatis</i> , <i>S.aureus</i> ,	Амоксициллин/клавуланат Ампициллин/сульбактам Ампициллин ± Макролид	ЦС II–III
От 3 мес. до 5 лет	Вирусы, <i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i>	<i>Внутрь:</i> Амоксициллин, Амоксициллин/клавуланат, Макролид	<i>Внутрь:</i> Цефуроксим ± макролид <i>Парентерально:</i> Ампициллин, ЦС II–IV, Карбапенем
Старше 5 лет	<i>S.pneumoniae</i> , <i>M.pneumoniae</i> , <i>C.pneumoniae</i>	<i>Внутрь:</i> Амоксициллин, Макролиды	<i>Внутрь:</i> Амоксициллин/ клавуланат, Цефуроксим <i>Парентерально:</i> ЦС II–IV, Карбапенем, Линкосамид
Пневмония, осложненная плевритом и деструкцией	<i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>S.aureus</i>	<i>Парентерально:</i> Амоксициллин/клавуланат, Ампициллин/сульбактам	<i>Парентерально:</i> ЦС II–IV, Цефазолин + АГ, Линкосамид + АГ, Карбапенем

Сокращения: ЦС II–IV (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон, цефепим), АГ – аминогликозид (нетилмицин, амикацин)

Грамотрицательные бактерии из семейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli* и др.) чаще всего резистентны к ампициллину и амоксициллину, поэтому при подозрении на эти возбудители следует отдавать предпочтение ингибиторозащищенным аминопенициллинам (амоксициллин/клавуланату, ампициллин/сульбактаму) или цефалоспорином III–IV поколения.

Атипичные возбудители – хламидии (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*) и микоплазмы (*Mycoplasma pneumoniae*) – всегда чувствительны к макролидам и тетрациклинам. Достоверных данных о приобретенной резистентности микроорганизмов к этим антибиотикам нет.

Пути введения. При неосложненных пневмониях, особенно в амбулаторных условиях, предпочтительно введение антибиотиков внутрь. Если терапия была начата с парентерального введения препаратов, то по

Таблица 5-3

Чувствительность *Streptococcus pneumoniae* к различным антибиотикам в зависимости от чувствительности к пенициллину (no [Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A. et al., 2000] с don.)

Антибиотики	Чувствительность пневмококка к антибиотикам в зависимости от МПК пенициллина		
	< 0,1 мкг/мл	0,1 – 1,0 мкг/мл	> 2 мкг/мл
Амоксициллин	+++	+++	+
Доксициклин	+++	+	+/-
Макролиды*	+++	+	+/-
Клиндамицин	+++	++	+
Ко-тримоксазол	++	-	-
Цефуроксим	+++	+	-
Цефотаксим	+++	+++	+
Цефтриаксон	+++	+++	+
Имипенем	+++	+++	-
Ванкомицин	+++	+++	+++

Условные обозначения: “+++” – чувствительны $\geq 90\%$ “++” – чувствительны $\geq 75\%$, “+” – чувствительны $\geq 50\%$, “+/-” – чувствительны $\geq 40\%$, “-” – чувствительны $< 40\%$ штаммов пневмококков

* Эритромицин, кларитромицин или азитромицин

достижении эффекта следует перейти на пероральное введение антибиотика (ступенчатая терапия).

Длительность терапии и смена антибиотиков. При адекватном выборе антибиотика и быстром наступлении эффекта для лечения бывает достаточно 7–10 дней.

При пневмонии, вызванной атипичными возбудителями, макролиды или доксициклин (у детей старше 8 лет) применяют в течение 14 дней. При пневмонии, осложненной плевритом, деструкцией, длительность терапии зависит от клинических особенностей заболевания. Но, в любом случае, не следует стремиться к частой смене антибиотиков. Необоснованной является «автоматическая» смена антибиотиков каждые 7–8 дней, как иногда практикуется. При этом исходят из ошибочных представлений о том, что это ведет к уменьшению антибиотикорезистентности.

Показаниями для смены антибиотиков или подключения второго препарата является, прежде всего, *клиническая неэффективность* терапии (сохранение лихорадки, дыхательной недостаточности, интоксикации, развитие осложнений и др.), *развитие нежелательных лекарственных реакций*, требующих отмены антибиотиков или *применение препаратов с кумулятивной токсичностью*, например, аминогликозидов, продолжительность терапии которыми не должна превышать 7–10 дней. Клиническая эффективность антибактериальных препаратов должна оце-

ниваться не позже первых 48 часов терапии и при отсутствии положительной динамики должна видоизменяться (табл 5-4).

На рисунке 5-1 изложен алгоритм выбора антибиотиков при внебольничной пневмонии у детей.

НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ

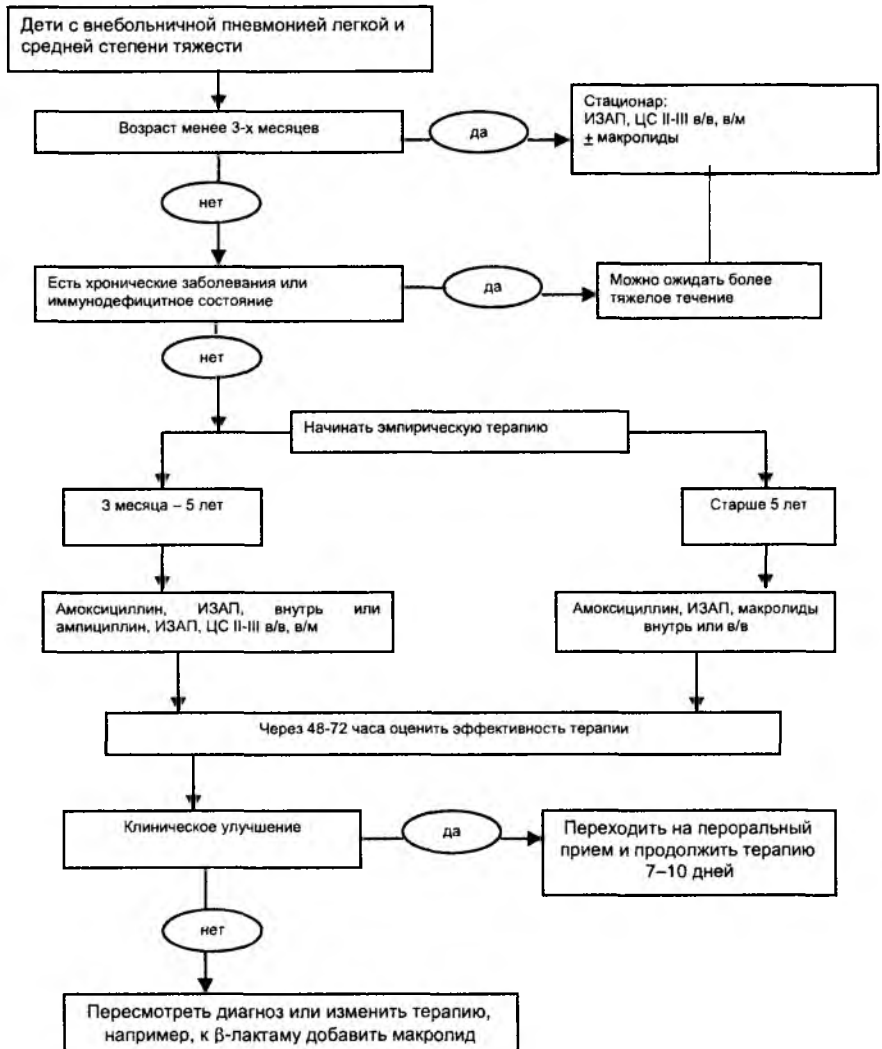
Нозокомиальной (внутрибольничной, госпитальной) считается пневмония, развившаяся у пациентов, находящихся в стационаре более 48 часов. Разумеется, такое временное деление является несколько условным, однако в настоящее время является общепризнанным. В этиологии нозокомиальной пневмонии преобладает грамотрицательная флора семейства *Enterobacteriaceae*, а из неферментирующих бактерий – *Pseudomonas aeruginosa*. В редких случаях возбудителями нозокомиальной пневмонии могут быть легионеллы.

Выделяют особый тип нозокомиальной пневмонии – вентиляционную (респиратор-ассоциированную) пневмонию, этиология которой зависит от длительности пребывания пациента на искусственной вентиляции легких. При так называемой ранней вентиляционной пневмо-

Таблица 5-4

Типичные ошибки антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у детей

Назначение	Комментарии
<i>По выбору препарата</i>	
Назначение гентамицина	Аминогликозиды неактивны в отношении пневмококка, внутриклеточных возбудителей
Назначение ампициллина внутрь	Низкая биодоступность при приеме внутрь
Назначение ко-тримоксазола	Высокая резистентность <i>S.pneumoniae</i> и <i>H.influenzae</i> , тяжелые кожные аллергические реакции, наличие более безопасных препаратов
Назначение фторхинолонов.	Детям противопоказаны.
Рутинное сочетание антибиотиков с нистатином	Отсутствие доказательств профилактической эффективности, необоснованные затраты
Сочетание антибиотиков с антигистаминными препаратами	Отсутствие доказательств профилактической эффективности, необоснованные затраты
<i>По длительности терапии</i>	
Частая смена антибиотиков в лечении, из-за «опасности» развития резистентности	Показания для замены антибиотиков: а) клиническая неэффективность, о которой можно судить через 48 ч терапии; б) развитие тяжелых нежелательных реакций, требующих отмены антибиотика; в) высокая потенциальная токсичность антибиотика
Продолжение антибиотикотерапии до полного исчезновения рентгенологических и/или лабораторных изменений	Основным критерием отмены антибиотиков является регресс клинических симптомов. Сохранение отдельных лабораторных и/или рентгенологических изменений не является основанием к продолжению антибиотикотерапии



¹ Сокращения: ИЗАП – ингибиторозащищенные аминопенициллины (амксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам); ЦС II-III – цефалоспорины II-III поколения (цефуроксим, цефтриаксон, цефотаксим, цефоперазон); в/в – внутривенно; в/м – внутримышечно

Рис. 5-1. Алгоритм антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у детей (вне отделений реанимации и интенсивной терапии)

Таблица 5-5

Выбор антибиотиков при нозокомиальной пневмонии

Особенности нозологической формы	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора	Альтернативные препараты
<i>I группа</i> Пневмонии, возникшие в отделениях общего профиля, без факторов риска или ранние вентиляционные пневмонии	<i>S. pneumoniae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>H. influenzae</i> Реже: <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>S. aureus</i>	Амоксициллин/ клавуланат, ампициллин/ сульбактам	Цефалоспорины II–IV поколения (кроме цефтазидима), тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы
<i>II группа</i> Поздние вентиляционные пневмонии или пневмонии, возникшие в отделениях общего профиля, при наличии факторов риска*	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>S. aureus</i> (включая MRSA)	Цефепим, цефтазидим, цефоперазон Все ± аминогликозид	Карбапенемы тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, ванкомицин. Все ± аминогликозид. Фторхинолоны применяются по особым показаниям

* Предшествующая терапия антибиотиками, глюкокортикоидами или цитостатиками, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, нейтропения и др.

нии, развившейся в первые 4 дня нахождения на ИВЛ, наиболее вероятными возбудителями являются представители нормальной микрофлоры полости рта – *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* (метициллиночувствительные штаммы) и другие. Развитие поздней вентиляционной пневмонии (более 4 дней нахождения на ИВЛ) ассоциируется с *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, представителями семейства *Enterobacteriaceae* и, реже, метициллинорезистентными *Staphylococcus aureus* (MRSA).

При выборе антибиотика у ребенка с нозокомиальной пневмонией учитывается характер отделения, в котором он находится (общего профиля или реанимации), применение ИВЛ и время развития вентиляционной пневмонии. Эмпирическая терапия планируется на основании локальных данных о чувствительности вероятных возбудителей (табл. 5-5). Обязательно исследование мокроты, при этом желательно получение материала инвазивными методами с количественной оценкой результатов и гемокультуры.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

β-лактамы антибиотиков

К *β*-лактамам антибиотикам (*β*-лактамам), которые объединяет наличие в структуре *β*-лактамного кольца, относятся пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы, обладающие бактерицидным действием. Сходство химической структуры предопределяет одинаково-

вый механизм действия всех β -лактамов (нарушение образования клеточной стенки бактерий), а также перекрестную аллергию у некоторых пациентов.

Пенициллины, цефалоспорины и монобактамы чувствительны к гидролизующему действию особых ферментов – β -лактамаз, вырабатываемых рядом бактерий. Карбапенемы характеризуются более высокой устойчивостью к β -лактамазам. С учетом высокой клинической эффективности и низкой токсичности β -лактаммы составляют основу антимикробной химиотерапии на современном этапе, занимая ведущее место при лечении большинства инфекций.

Пенициллины

Пенициллины являются первыми антимикробными препаратами, разработанными на основе биологически активных субстанций, продуцируемых микроорганизмами. В настоящее время группа пенициллинов включает более десяти антибиотиков, которые в зависимости от источников получения, особенностей состава и микробиологической активности подразделяются на несколько подгрупп (табл. 5-6).

Общие свойства. Бактерицидное действие; низкая токсичность; выведение в основном через почки; широкий диапазон дозировок; перекрестная аллергия между всеми пенициллинами и, частично, цефалоспоридами.

Природные пенициллины

К природным пенициллинам относятся бензилпенициллин, его пролонгированные производные бензилпенициллин прокаин и бензатин

Таблица 5-6

Классификация пенициллинов

Природные	Бензилпенициллин (пенициллин) Феноксиметилпенициллин Бензилпенициллин прокаин Бензатин бензилпенициллин
Антистафилококковые	Оксациллин
Расширенного спектра (аминопенициллины)	Ампициллин Амоксициллин
Антисинегнойные	
Карбоксипенициллины	Карбенициллин Тикарциллин
Уреидопенициллины	Азлоциллин Пиперациллин
Ингибиторозащищенные	Амоксициллин/клавуланат Ампициллин/сульбактам Тикарциллин/клавуланат Пиперациллин/тазобактам
Комбинированные	Ампициллин/оксациллин

бензилпенициллин, а также пероральный препарат феноксиметилпенициллин. Все они разрушаются β -лактамазами, поэтому их нельзя использовать для терапии стафилококковых инфекций, так как в большинстве случаев стафилококки вырабатывают эти ферменты.

Бензилпенициллин (пенициллин)

Является первым природным антибиотиком.

Достоинства. Мощное бактерицидное действие в отношении ряда клинически значимых возбудителей (стрептококки, и др.); низкая токсичность; низкая стоимость.

Недостатки. Приобретенная резистентность стафилококков, пневмококков; высокая аллергогенность, перекрестная со всеми пенициллинами.

Спектр активности. Грамположительные кокки – пневмококки, β -гемолитические стрептококки группы А, стрептококки группы В, энтерококки – устойчивы к низким дозам; большинство штаммов стафилококков (*S.aureus*, *S.epidermidis*) устойчивы, так как вырабатывают β -лактамазы.

Анаэробы: спорообразующие – клостридии; неспорообразующие – пептококки, пептострептококки, фузобактерии.

Фармакокинетика. Пенициллин применяется только парентерально. Хорошо всасывается при введении в мышцу, пик концентрации в крови развивается через 30–60 мин. Создает высокие концентрации в легких и мокроте, причем при повышении дозы возрастает и концентрация в тканях. Выводится почками.

Нежелательные реакции. Аллергические реакции: сыпь, отек Квинке, лихорадка, эозинофилия. Наиболее опасен анафилактический шок, дающий до 10% летальности. Меры профилактики: тщательный сбор анамнеза, использование свежеприготовленных растворов пенициллина, наблюдение за пациентом в течение 30 мин после первого введения пенициллина, выявление гиперчувствительности методом кожных проб.

Местнораздражающее действие, особенно при внутримышечном введении калиевой соли.

Нейротоксичность: судороги – чаще у детей, при применении высоких доз пенициллина, особенно у больных с почечной недостаточностью, при эндолюмбальном введении более 10 тыс. ЕД пенициллина или калиевой соли.

Нарушения электролитного баланса: гиперкалиемия в случае использования высоких доз калиевой соли у пациентов с почечной недостаточностью (1 млн. ЕД содержит 1,7 ммоль калия); у пациентов с сердечной недостаточностью при введении больших доз натриевой соли возможно усиление отеков (1 млн ЕД содержит 2,0 ммоль натрия).

Лекарственные взаимодействия. Синергизм при сочетании с аминогликозидами, но их нельзя смешивать в одном шприце, так как при этом отмечается инактивация аминогликозидов.

Используются комбинации с другими антибиотиками, например, с макролидами при пневмонии. Следует избегать комбинации с сульфаниламидами.

Показания. Внебольничная пневмония при предполагаемой пневмококковой этиологии.

Дозировка. Дети до 12 лет: парентерально – 50–100 тыс. ЕД/кг/сут в 4 введения.

Дети старше 12 лет: при инфекциях средней тяжести и высокой чувствительности микрофлоры – парентерально 1–2 млн. ЕД/сут в 4 введения. При тяжелых инфекциях – парентерально 6–12 млн. ЕД/сут каждые 4–6 ч.

Феноксиметилпенициллин

Клиацил, Мегациллин, V-Пенициллин

По спектру активности не отличается от пенициллина, но более стабилен при приеме внутрь. Всасывается в желудочно-кишечном тракте на 60%, причем характер пищи мало влияет на биодоступность. Высоких концентраций препарата в крови не создается.

Нежелательные реакции. Аллергические реакции (см. Бензилпенициллин), диспептические и диспепсические расстройства.

Показания. Нетяжелые формы стрептококковых (включая пневмококковые) инфекций.

Дозировка. Дети до 12 лет: внутрь – 30–50 мг/кг/сут в 3–4 приема, желательно за 1–1,5 ч до еды.

Дети старше 12 лет: внутрь – 0,25–0,5 г x 4 раза в день за 1 ч до еды или через 2 ч после еды.

Бензатин феноксиметилпенициллин

Оспен

Является производным феноксиметилпенициллина. По сравнению с ним более стабилен, быстрее всасывается, лучше переносится.

Показания. Нетяжелые формы стрептококковых (включая пневмококковые) инфекций.

Дозировка. Дети до 10 лет: внутрь – 50–100 тыс ЕД/кг/сут в 3–4 приема.

Дети старше 10 лет: внутрь – 3 млн ЕД/сут. в 3–4 приема.

Антистафилококковые пенициллины

Оксациллин

Спектр активности. В отличие от других антибиотиков группы пенициллина устойчив к действию пенициллиназы (из группы β -лактамаз), которую продуцируют более 90% штаммов *S. aureus*. Поэтому оксациллин эффективен в отношении стафилококков, резистентных к действию

пенициллина, аминопенициллинов, антисинегнойных пенициллинов. В этом заключается основное клиническое значение препарата. В остальном, спектр такой же, как у пенициллина, но активность значительно меньше. Следует учитывать, что в стационарах, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии, распространены штаммы *S.aureus*, устойчивые к оксациллину/метициллину. Они известны под названием MRSA (methicilline-resistant *S.aureus*). Хотя метициллин – первый пенициллиназоустойчивый пенициллин – в настоящее время снят с производства ввиду отсутствия преимуществ перед оксациллином, термин MRSA сохраняется.

Фармакокинетика. Устойчив в кислой среде, всасывается в желудочно-кишечном тракте всего на 20–30%. Пища снижает биодоступность.

Нежелательные реакции. Диспептические и диспепсические расстройства; повышение активности трансаминаз печени, особенно при введении высоких доз (более 6 г/сут), снижение уровня гемоглобина, нейтропения, транзиторная гематурия у детей.

Показания. Стафилококковая пневмония (кроме инфекций, вызванных MRSA).

Дозировка. Дети до 12 лет: внутрь – 40–60 мг/кг/сут в 3–4 приема; парентерально 200–300 мг/кг/сут в 4–6 введений.

Дети старше 12 лет: внутрь – 0,5 г х 4–6 раз в день за 1–1,5 ч до еды, парентерально 4–12 г/сут в 4–6 введений.

Пенициллины с расширенным спектром активности

Расширенным микробиологическим спектром обладают аминопенициллины – ампициллин и амоксициллин.

Ампициллин

Отличия от пенициллина по спектру активности:

- Действует на ряд грамотрицательных бактерий: *E.coli*, индолнегативные штаммы протей (*P.mirabilis*), *H.influenzae*.
- Более активен в отношении энтерококков (*E.faecalis*) и листерий.
- Менее активен против стрептококков, пенициллиночувствительных стафилококков, спирохет, анаэробов.
- Ампициллин не активен против грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций, таких, как синегнойная палочка, клебсиеллы, серрации и многие другие. Не действует на пенициллинорезистентный *S.aureus*.

Фармакокинетика. Устойчив в кислой среде. Биодоступность – 30–40% при приеме натощак, при приеме после еды – в 2 раза ниже. Выводится с мочой и с желчью.

Нежелательные реакции. Диспептические и диспепсические расстройства. Ампициллиновая сыпь (5–10%), которая не связана с аллергией на пенициллины. Сыпь имеет макулопапулезный характер, не со-

проводится зудом и может пройти без отмены препарата. Нарушение кишечной микрофлоры.

Показания. Внебольничная пневмония (при необходимости парентерального введения).

Дозировка. Дети до 12 лет: внутрь – 30–50 мг/кг/сут в 4 приема, парентерально – 50–100 мг/кг/сут в 4 введения.

Дети старше 12 лет: внутрь – 0,5 г х 4 раза в день за 1–1,5 ч до еды. Парентерально – 2–6 г/сут в 4 введения.

Предупреждения. Ампициллин можно растворять только в воде для инъекций или в физиологическом растворе натрия хлорида. Необходимо использовать свежеприготовленные растворы. При хранении более 1 ч резко снижается активность препарата.

Амоксициллин

Флемоксин солютаб, Хиконцил, Кламоксил

Производное ампициллина со значительно улучшенной фармакокинетикой при приеме внутрь. Во всем мире является ведущим пероральным антибиотиком. По спектру активности близок к ампициллину, но более активен по отношению к пневмококку (табл. 5-7). Как и ампициллин, разрушается β-лактамазами.

Фармакокинетика. По сравнению с ампициллином всасывается в желудочно-кишечном тракте в 2–2,5 раза лучше, биодоступность (95%) не зависит от приема пищи. Создает более высокие и более стабильные концентрации в крови.

Нежелательные реакции. Ампициллиновая сыпь, диспептические расстройства, диарея (значительно реже, чем при использовании ампициллина).

Показания. Внебольничная пневмония.

Дозировка. Дети до 12 лет: внутрь – 30–60 мг/кг/сут в 3 приема.

Таблица 5-7

Сравнительная характеристика ампициллина и амоксициллина

	Ампициллин	Амоксициллин
Активность против пневмококка	++	+++
Путь введения	Внутрь, в/м, в/в	Внутрь, в/м, в/в
Биодоступность при приеме внутрь	40%	90%
Влияние пищи на биодоступность	↓ в 2 раза	Не влияет
Уровень в мокроте	Низкий, нестабильный	Высокий, стабильный
Диарея	Часто	Редко

Дети старше 12 лет: внутрь – 0,5 г каждые 8 ч независимо от приема пищи.

Антисинегнойные пенициллины

Эта группа включает две подгруппы: *карбоксипенициллины* (карбенициллин) и *уреидопенициллины* (азлоциллин, пиперациллин). Кроме того, ранее использовалась пролекарственная форма карбенициллина – карфециллин.

По широте спектра активности антисинегнойные пенициллины напоминают ампициллин, но значительно менее активны против грамположительных кокков. Их главным достоинством является активность по отношению к *P.aeruginosa*, а также некоторым ампициллиноустойчивым грамотрицательным бактериям (энтеробактеры, протеи, морганелла), несколько большая активность в отношении грамотрицательных неспорообразующих анаэробов. По возрастанию антисинегнойной активности препараты можно расположить следующим образом: карбенициллин < азлоциллин < пиперациллин.

Антисинегнойные пенициллины разрушаются стафилококковой пенициллиназой, поэтому не действуют на пенициллинорезистентные стафилококки.

Применяются при синегнойной инфекции, причем обязательно в сочетании с аминогликозидами II–III поколения.

Предупреждение. Антисинегнойные пенициллины нельзя смешивать с аминогликозидами в одном шприце или одной инфузионной системе, так как из-за физико-химической несовместимости происходит разрушение аминогликозида.

Карбоксипенициллины

Карбенициллин

Первый антисинегнойный пенициллин. В настоящее время практически утратил свое значение ввиду высокого уровня вторичной устойчивости *P.aeruginosa* и плохой переносимости. Применяется при синегнойной инфекции, но только при отсутствии других антисинегнойных препаратов.

Дозировка. Внутривенно капельно – 400–600 мг/кг/сут, разделить на 4–6 введений.

Уреидопенициллины

Азлоциллин

Секуропен

Превосходит карбенициллин по антисинегнойной активности, но действует только на некоторые штаммы *P.aeruginosa*, устойчивые к карбенициллину. Активен против некоторых клебсиелл, серраций. При его

применении также возможно развитие гипернатриемии и гипокалиемии (в 1,0 г содержится 2,2 ммоль натрия), но они отмечаются реже, чем при назначении карбенициллина.

Показания. Синегнойная инфекция.

Дозировка. Внутривенно капельно (за 30 мин) – 200–300 мг/кг/сут в 4 введения.

Пиперациллин

Пипрацил, Пиприл, Исипен

По спектру активности аналогичен азлоциллину, но более активен против *P.aeruginosa*, *E.coli*, клебсиелл, энтеробактеров, сerratий.

Показания. Синегнойная инфекция.

Дозировка. Внутривенно капельно (за 30 мин) – 150–300 мг/кг/сут в 3–4 введения.

Ингибиторозащитные пенициллины

При сочетании пенициллинов с ингибиторами β -лактамаз восстанавливается природная (первичная) активность пенициллинов против большинства стафилококков, грамотрицательных бактерий, неспорообразующих анаэробов, а также расширяется их антимикробный спектр за счет ряда грамотрицательных бактерий (клебсиелла и др.) с природной устойчивостью к пенициллинам.

Амоксициллин/клавуланат (Ко-амоксиклав)

Аугментин, Амоксиклав

Препарат состоит из амоксициллина и клавуланата калия. Соотношение компонентов в препаратах для приема внутрь составляет от 1:2 до 1:4, а для парентерального введения – 1:5. В новых лекарственных формах для приема внутрь содержание клавуланата снижается и соотношение доводится до 1:8.

Спектр активности. Действует на все микроорганизмы, чувствительные к аминопенициллинам. Кроме того, в отличие от последних, действует на пенициллиноустойчивые штаммы *S.aureus* и *S.epidermidis*; обладает высокой активностью против грамотрицательных бактерий, продуцирующих β -лактамазы: *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *E.coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* и др.; обладает высокой антианаэробной активностью.

Так же, как и аминопенициллины, не действует на синегнойную палочку.

Фармакокинетика. Хорошо всасывается при приеме внутрь. Создает высокие концентрации в легких и бронхах. Выводится преимущественно с мочой и, частично, через желудочно-кишечный тракт.

Нежелательные реакции. См. амоксициллин.

Показания. Внебольничная и нозокомиальная пневмония.

Дозировка. Дети до 12 лет: внутрь и внутривенно – 40–60 мг/кг/сут (по амоксициллину) в 3 приема (введения).

Дети старше 12 лет: внутрь – 0,375–0,625 г х 3 раза в день независимо от приема пищи; внутривенно – 1,2–2,4 г х 3–4 раза/сут. Внутримышечно не вводится.

Ампициллин/сульбактам

Уназин, Сулациллин

Препарат состоит из ампициллина и сульбактама в соотношении 2:1. Сульбактам, кроме ингибирования β-лактамаз, обладает умеренной активностью против нейссерий, моракселлы (*M. catarrhalis*) и ацинетобактера (*A. calcoaceticus*).

Ампициллин/сульбактам по спектру активности и показаниям к применению сходен с амоксициллином/клавуланатом. Для приема внутрь предназначено пролекарство сультамициллин, представляющий собой соединение ампициллина и сульбактама. Во время всасывания происходит гидролиз сультамициллина, при этом биодоступность ампициллина и сульбактама превышает таковую при приеме эквивалентной дозы обычного ампициллина.

Показания. Внебольничная и нозокомиальная пневмония.

Дозировка. Дети до 12 лет: внутрь – 50 мг/кг/сут в 2 приема, парентерально – 150 мг/кг/сут в 3–4 введения.

Дети старше 12 лет: внутрь – 375–750 мг 2 раза в сутки независимо от еды; парентерально при легких формах инфекции – 1,5–3,0 г/сут, при инфекциях средней тяжести – до 6,0 г/сут, в тяжелых случаях – до 12,0 г/сут в 3–4 введения.

Предупреждение. При внутримышечном введении препарат следует разводить 1% раствором лидокаина.

Тикарциллин/клавуланат

Тиментин

Представляет собой комбинацию антисинегнойного карбоксипенициллина тикарциллина, более активного, чем карбенициллин, с клавуланатом в соотношении 30:1. В отличие от ингибиторозащищенных аминопенициллинов действует на *P.aeruginosa* и превосходит их по активности в отношении нозокомиальных штаммов энтеробактерий.

Спектр активности. Грамположительные кокки: стафилококки (включая пенициллинорезистентные стафилококки), стрептококки.

Грамотрицательные палочки: семейство Enterobacteriaceae (*E.coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. и др.); *P.aeruginosa* (но не превосходит по активности тикарциллин).

Анаэробы: спорообразующие и неспорообразующие, включая *B.fragilis*.

Фармакокинетика. Применяется только внутривенно. По распределению в организме существенно не отличается от других пенициллинов. Выводится почками. $T_{1/2}$ – 1 ч, при почечной недостаточности значительно возрастает.

Нежелательные реакции. Нейротоксичность (тремор, судороги), электролитные нарушения (гипернатриемия, гипокалиемия – особенно у пациентов с сердечной недостаточностью), нарушение агрегации тромбоцитов.

Показания. Нозокомиальная пневмония.

Дозировка. Дети до 12 лет: внутривенно капельно (за 30 мин) – 200–300 мг/кг/сут в 4–6 введений.

Дети старше 12 лет: внутривенно капельно (за 30 мин) – 3,1 г каждые 4–6 ч.

Пиперациллин/тазобактам

Тазоцин

Представляет собой комбинацию антисинегнойного уреидопенициллина пиперациллина с тазобактамом в соотношении 8:1. Является наиболее мощным из ингибиторозащищенных пенициллинов.

Спектр активности. Грамположительные кокки: стафилококки (включая пенициллинорезистентные стафилококки), стрептококки, энтерококки.

Грамотрицательные палочки: семейство Enterobacteriaceae (E.coli, Klebsiella spp., Proteus spp., Enterobacter spp., Serratia spp. и др.); P.aeruginosa (но не превосходит по активности пиперациллин); неферментирующие бактерии: S.maltophilia, B.ceracia (редкие возбудители нозокомиальных инфекций).

Анаэробы: спорообразующие и неспорообразующие, включая B.fragilis.

Фармакокинетика. Применяется только внутривенно. По распределению в организме существенно не отличается от других пенициллинов. Имеет двойной путь экскреции – через почки и через билиарную систему.

Нежелательные реакции. Нейротоксичность (тремор, судороги), электролитные нарушения (гипернатриемия, гипокалиемия – особенно у пациентов с сердечной недостаточностью), нарушение агрегации тромбоцитов.

Показания. Нозокомиальная пневмония.

Дозировка. У детей до 12 лет не применяется.

Дети старше 12 лет: внутривенно капельно (за 30 мин) – 2,25–4,5 г каждые 6–8 ч.

Комбинация двух пенициллинов

Ампициллин/оксациллин

Ампиокс, Оксамп

Представляет собой комбинацию ампициллина и оксациллина в соотношениях 1:1 (капсулы для приема внутрь) и 2:1 (для парентерального введения).

Является устаревшим препаратом. Это связано с тем, что, во-первых, эффективность при приеме внутрь ограничивается низкой биодоступностью ампициллина и оксациллина. Во-вторых, при использовании парентерального препарата доза оксациллина, ввиду фиксированного соотношения составных частей, нередко оказывается заниженной.

Показания. Внебольничная пневмония.

Дозировка. Дети до 12 лет: внутрь – 50 мг/кг/сут в 4 приема, парентерально – 200–300 мг/кг/сут в 4 введения.

Дети старше 12 лет: внутрь – 0,5–1,0 г х 4 раза в день за 1–1,5 ч до еды, парентерально – 2–8 г/сут в 4 введения.

Цефалоспорины

Это один из наиболее обширных классов антибиотиков. Вследствие хорошей эффективности и низкой токсичности получил широкое распространение. Цефалоспорины принято разделять на *парентеральные* и *пероральные*, а также по *преимущественной активности*. Например, цефалоспорины с антисинегнойным действием (цефоперазон, цефтазидим, цефепим). Ниже приводится наиболее распространенная классификация цефалоспоринов по поколениям (табл. 5-8).

Общие свойства. Бактерицидное действие, широкий терапевтический диапазон. Цефалоспорины не действуют на энтерококки, листерии, метициллинорезистентные *S.aureus*; разрушаются β-лактамазами расширенного спектра; обладают синергизмом с аминогликозидами.

Таблица 5-8

Классификация цефалоспоринов

	<i>I поколение</i>	<i>II поколение</i>	<i>III поколение</i>	<i>IV поколение</i>
<i>Парентеральные</i>	Цефалотин Цефалоридин Цефазолин	Цефуросксим Цефамандол Цефокситин Цефотетан	Цефотаксим Цефтриаксон Цефтазидим Цефоперазон Цефоперазон/ сульбактам	Цефепим Цефпиром
<i>Пероральные</i>	Цефалексин Цефадроксил	Цефаклор Цефуросксим аксетил	Цефиксим Цефтибутен	

* Снят с производства ввиду нефротоксичности и в настоящее время не применяется

Нежелательные реакции. В целом, цефалоспорины хорошо переносятся, что является одной из причин их высокой популярности. Однако при их применении возможны следующие нежелательные реакции: аллергические реакции – крапивница, кореподобная сыпь, лихорадка, эозинофилия, сывороточная болезнь, анафилактический шок. У пациентов с аллергией на пенициллины риск развития аллергических реакций на цефалоспорины, особенно I поколения, увеличивается в 4 раза. В результате в 5–10% случаев может отмечаться перекрестная аллергия. Поэтому, при наличии в анамнезе указаний на аллергические реакции немедленного типа (крапивница, анафилактический шок и др.) на пенициллины цефалоспорины I поколения противопоказаны. В сомнительных случаях можно проводить кожные пробы или начинать лечение с приема внутрь одной дозы перорального цефалоспорина (цефалексин и др.). Гематологические реакции: может отмечаться положительная проба Кумбса, в редких случаях – лейкопения, эозинофилия. При применении цефоперазона возможно развитие гипопротромбинемии.

Цефалоспорины I поколения

Цефалоспорины I поколения имеют узкий спектр антимикробной активности. Наибольшее клиническое значение имеет их действие на грамположительные кокки (стафилококки, стрептококки), за исключением метициллинорезистентных *S.aureus* и энтерококков.

Цефазолин

Цефамезин, Кефзол

Наиболее известный цефалоспорин I поколения.

Спектр активности. Грамположительные кокки: стрептококки; стафилококки (включая пенициллинорезистентные стафилококки).

Грамотрицательные бактерии: *E.coli*, *P.mirabilis*. По активности в отношении этих возбудителей цефазолин уступает цефалоспоринам III–IV поколений.

Анаэробы чаще всего устойчивы.

Не действует на метициллинорезистентный *S.aureus*, энтерококки, листерии, синегнойную палочку и др.

Фармакокинетика. При парентеральном введении хорошо проникает в различные органы и ткани. $T_{1/2}$ составляет почти 2 ч.

Показания. Ранее цефазолин широко использовался и при лечении внебольничной пневмонии, однако после появления более активных против пневмококков и грамотрицательной флоры цефалоспоринов III–IV поколений он был вытеснен последними. Поэтому цефазолин применяется только в тех случаях, когда недоступны более активные антимикробные препараты.

Дозировка. Парентерально – 50–100 мг/кг/сут в 2–3 введения.

Цефалотин

Устаревший препарат. По спектру активности близок к цефазолину.

Цефалексин

Кефлекс

По спектру активности сходен с цефазолином.

Фармакокинетика. Обладает высокой биодоступностью (95%), но высоких концентраций в крови и большинстве органов и тканей не создает. $T_{1/2}$ – 1 ч.

Может применяться при лечении внебольничной пневмонии при отсутствии амоксициллина и амоксициллина/клавуланата.

Дозировка. Дети до 12 лет: внутрь – 45 мг/кг/сут в 3 приема.

Дети старше 12 лет: внутрь – 0,5–1,0 г х 4 раза в день, независимо от приема пищи.

Цефалоспорины II поколения

Основное отличие от цефалоспоринов I поколения заключается в более высокой активности против грамотрицательной флоры.

Цефуроксим

Зинацеф, Кетоцеф

Спектр активности. Более активен, чем цефалоспорины I поколения, в отношении грамотрицательных бактерий: *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, некоторых штаммов клебсиелл, протей (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*) и др., но уступает цефалоспорином III–IV поколений.

По действию на грамположительную флору и анаэробы близок к цефазолину.

Как и цефалоспорины I поколения, не действует на метициллинорезистентный *S. aureus*, синегнойную палочку, серрации, провиденции, морганеллу, ацинетобактер. Как и все другие цефалоспорины, разрушается β -лактамазами расширенного спектра действия.

Фармакокинетика. При парентеральном введении хорошо распределяется в организме, проникая во многие органы и ткани организма. Выводится преимущественно с мочой. $T_{1/2}$ – 1,5 ч.

Показания. Бактериальные пневмонии.

Дозировка. Дети до 12 лет: парентерально – 50–100 мг/кг/сут, разделить на 3 введения.

Дети старше 12 лет: парентерально – 0,75–1,5 г х 3 раза/сут.

Цефуроксим аксетил

Зиннат

Производное цефуроксима для приема внутрь, представляет собой пролекарство. По спектру активности не отличается от цефуроксима.

Фармакокинетика. Лучше всасывается при приеме во время еды (биодоступность – 50–70%), чем натошак (биодоступность – 37%). Выводится с мочой. $T_{1/2}$ – около 1,5 ч.

Показания. Внебольничная пневмония. Хорошо зарекомендовал себя при ступенчатой терапии: парентерально цефуроксим натрий – внутрь цефуроксим аксетил.

Дозировка. Дети до 12 лет: внутрь – 30 мг/кг/сут в 2 приема.

Дети старше 12 лет: внутрь – 0,25–0,5 г каждые 12 ч во время еды.

Цефаклор

Цеклор, Тарацеф, Альфацет, Верцеф

Суспензия оригинального препарата «Цеклор» обладает приятным вкусом, что обеспечило очень широкую популярность цефаклора в педиатрии.

Спектр активности. По антимикробному спектру близок к цефуроксиму, но менее активен в отношении *S.pneumoniae* и *H.influenzae*.

Фармакокинетика. Биодоступность составляет 95% и не зависит от пищи. Хорошо проникает в различные органы и ткани. Выводится преимущественно с мочой. $T_{1/2}$ – 0,5–1 ч.

Показания. Внебольничная пневмония.

Дозировка. Дети до 12 лет: внутрь – 20–40 мг/кг/сут в 2–3 приема.

Дети старше 12 лет: внутрь – 0,25–0,5 г каждые 8 ч.

Цефалоспорины III поколения

Цефалоспорины III поколения обладают более высокой, чем препараты I–II поколений, активностью против грамотрицательных бактерий из семейства *Enterobacteriaceae*, включая многие нозокомиальные множественно-резистентные штаммы. Некоторые из цефалоспоринов III поколения (цефтазидим, цефоперазон) активны против *P.aeruginosa*. В отношении стафилококков их активность несколько ниже, чем у цефалоспоринов I поколения. Как и все другие цефалоспорины, не действуют на метициллинорезистентные *S.aureus* и энтерококки, имеют низкую антианаэробную активность.

При тяжелых и смешанных инфекциях парентеральные цефалоспорины III поколения используют в сочетании с аминогликозидами II–III поколений, метронидазолом, ванкомицином.

Пероральные цефалоспорины III поколения применяют в качестве второго этапа ступенчатой терапии после назначения парентеральных препаратов.

Цефотаксим

Клафоран, Тарцефоксим

Первый, «базовый» цефалоспорин III поколения, нашедший широкое применение.

Спектр активности. Грамположительные кокки: стрептококки (в том числе пенициллинорезистентные пневмококки); на стафилококки действует слабее, чем цефазолин.

Грамотрицательные кокки: *M. catarrhalis* и др., включая β -лактамазо-продуцирующие штаммы.

Грамотрицательные палочки: *E. coli*, *Proteus spp.*, *H. influenzae*, энтеробактеры, клебсиеллы и др., в том числе штаммы, устойчивые к гентамицину.

Из анаэробов действует преимущественно на грамположительные анаэробные кокки.

Фармакокинетика. Хорошо проникает в различные ткани. Не вытесняет билирубин из соединения с альбуминами плазмы, поэтому предпочтителен у новорожденных. Метаболизируется в печени, причем метаболит (дезацетилцефотаксим) обладает антимикробной активностью. Выделяется через почки. $T_{1/2}$ – около 1 ч, метаболита – около 1,5 ч.

Показания. Внебольничная и нозокомиальная пневмония.

Дозировка. Дети до 12 лет: парентерально – 50–100 мг/кг/сут в 3 введения;

Дети старше 12 лет: парентерально – 3–8 г/сут в 2–3 введения.

Цефтриаксон

Роцефин, Лендацин, Лонгацеф

По спектру активности сходен с цефотаксимом.

Главные отличия: среди цефалоспоринов имеет самый длительный $T_{1/2}$ (5–7 ч), поэтому вводится 1 раз в сутки; имеет двойной путь выведения (почки, печень), поэтому при почечной недостаточности не требуется коррекции дозировки.

Показания. Внебольничная и нозокомиальная пневмония.

Предупреждение. Не следует использовать при сопутствующих заболеваниях желчевыводящих путей, так как может выпадать в виде солей желчи (псевдохолелитиаз).

Не рекомендуется применять у новорожденных ввиду возможности вытеснения билирубина из связи с альбуминами плазмы и риска развития ядерной желтухи.

Дозировка. Дети до 12 лет: парентерально – 20–75 мг/кг/сут в 1–2 введения.

Дети старше 12 лет: парентерально – 1,0–2,0 г/сут в 1 введение.

Цефтазидим

Фортум, Кефадим, Тазицеф

Главные отличия от цефотаксима: высокоактивен против синегнойной палочки, часто превосходит пиперациллин, аминогликозиды и ципрофлоксацин, менее активен в отношении грамположительных кокков (стафилококков, пневмококков). Имеет более длительный $T_{1/2}$ (2 ч).

Показания. Внебольничная и нозокомиальная пневмония, вызванная синегнойной палочкой или другой грамотрицательной флорой.

Дозировка. Дети до 12 лет: внутривенно – 30–100 мг/кг/сут в 2–3 введения.

Дети старше 12 лет: внутривенно – 2,0–4,0 г/сут в 2 введения.

Цефоперазон

Цефобид, Дардум

Главные отличия от цефотаксима: действует на синегнойную палочку, но несколько слабее, чем цефтазидим; имеет двойной путь выведения из организма: с желчью (в основном) и с мочой, поэтому при почечной недостаточности не требуется коррекции дозировки; имеет более длительный $T_{1/2}$ (2 ч). Может вызывать гипопротромбинемию.

Показания. Внебольничная и нозокомиальная пневмония.

Дозировка. Дети до 12 лет: парентерально – 50–100 мг/кг/сут в 2–3 введения.

Дети старше 12 лет: парентерально – 4–12 г/сут в 2–3 введения (при синегнойной инфекции вводится каждые 6 ч).

Цефоперазон/сульбактам

Сультперазон

Представляет собой сочетание цефоперазона с ингибитором β -лактамаз сульбактамом в соотношении 1:1, то есть является единственным “ингибиторозащищенным цефалоспорином”. По сравнению с цефоперазоном, более активен против микроорганизмов, вырабатывающих β -лактамазы: грамотрицательных бактерий семейства Enterobacteriaceae, ацинетобактера. В отличие от всех других цефалоспоринов он действует на *V. fragilis* и другие неспорообразующие анаэробы. По активности в отношении синегнойной палочки равноценен цефоперазону.

По другим параметрам (фармакокинетика, нежелательные реакции) цефоперазон/сульбактам практически не отличается от цефоперазона.

Показания. Внебольничная и нозокомиальная пневмония, абсцесс легкого.

Дозировка. Дети до 12 лет: парентерально – 40–80 мг/кг/сут в 2–3 введения. В тяжелых случаях – до 160 мг/кг/сут.

Дети старше 12 лет: парентерально – 2,0–4,0 г/сут в 2–3 введения. В тяжелых случаях – до 8 г/сут.

Цефтибутен

Цедекс

Среди пероральных цефалоспоринов имеет наибольшую устойчивость к β -лактамазам, но разрушается β -лактамазами расширенного спектра действия.

Спектр активности. По сравнению с пероральными цефалоспорином II поколения более активен против грамотрицательной флоры – *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, семейства *Enterobacteriaceae*. На пневмококки и стафилококки действует слабее, чем цефуроксим.

Фармакокинетика. Биодоступность – 65%. Экскретируется преимущественно через почки. $T_{1/2}$ – 2,5–3 ч.

Показания. Пероральный этап ступенчатой терапии после применения парентеральных цефалоспоринов III–IV поколения.

Дозировка. Дети до 12 лет: внутрь – 9 мг/кг в день в 1–2 приема.

Дети старше 12 лет: внутрь – 0,4 г в день в один прием.

Цефалоспорины IV поколения

К цефалоспорином IV поколения относятся цефепим и цефпиром, близкие по многим свойствам. Цефалоспорины IV поколения характеризуются большей устойчивостью, чем все другие цефалоспорины, к действию хромосомных β -лактамаз класса C, которые распространены у нозокомиальных штаммов энтеробактера. По сравнению с цефалоспорином III поколения более активны против грамположительных кокков (но не действуют на метициллинорезистентные *S.aureus* и энтерококки), грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и *P.aeruginosa* (включая некоторые штаммы, резистентные к цефтазидиму).

Цефепим

Максипим

Спектр активности. Грамположительные кокки: стрептококки (в числе пенициллинорезистентные пневмококки); стафилококки (кроме MRSA). Энтерококки устойчивы.

Грамотрицательные кокки: *M.catarrhalis*, включая β -лактамазопroduцирующие штаммы.

Грамотрицательные палочки из семейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* и др.), включая некоторые штаммы, устойчивые к цефалоспорином III поколения (особенно высокая активность против *Enterobacter spp.*); *H.influenzae*; *P.aeruginosa* (включая некоторые штаммы, резистентные к цефтазидиму).

Из анаэробов действует преимущественно на грамположительные анаэробные кокки; не действует на *B.fragilis*.

Фармакокинетика. Хорошо распределяется в организме. Экскретируется через почки. $T_{1/2}$ составляет около 2 ч.

Показания. Внебольничная и нозокомиальная пневмония.

Дозировка. Дети старше 2 месяцев: внутривенно – 50–100 мг/кг/сут в 2 введения.

Дети старше 12 лет: внутривенно – 2,0–4,0 г/сут в 2 введения.

Карбапенемы

Карбапенемы имеют определенное структурное сходство с другими β -лактамными антибиотиками, но, в отличие от них, характеризуются высокой устойчивостью к действию β -лактамаз расширенного спектра действия и более широким спектром активности, включающим *P.aeruginosa* и неспорообразующие анаэробы. В группу карбапенемов входят имипенем и меропенем, действующие на многие штаммы грамотрицательных бактерий, устойчивые к цефалоспорином III–IV поколений.

Карбапенемы не активны в отношении MRSA и таких грамотрицательных бактерий, как *Burkholderia cepacia* и *Stenotrophomonas maltophilia*, которые могут встречаться в отделениях реанимации и интенсивной терапии, а также хламидий и микоплазм.

Показания. Внебольничная и нозокомиальная пневмония, вызванная множественно-резистентными микроорганизмами, а также смешанной микрофлорой.

Имипенем

Тиенам, Примаксин

Представляет собой сочетание имипенема с циластатином в соотношении 1:1. Циластатин является ингибитором дегидропептидазы I, которая содержится в почках. При применении без циластатина имипенем разрушается этим ферментом, поэтому не создается терапевтических концентраций препарата в моче.

Спектр активности. Грамположительные кокки: стрептококки, включая большинство пенициллинорезистентных пневмококков; стафилококки (кроме MRSA).

Грамотрицательные кокки, включая *M.catarrhalis*.

Грамотрицательные палочки: *E.coli*, шигеллы, клебсиеллы, энтеробактеры, серрации, провиденции, протеи, цитробактеры, ацинетобактеры, *P.aeruginosa* и др.

Анаэробы спорообразующие и неспорообразующие.

Фармакокинетика. При парентеральном введении хорошо распределяется в организме. В печени не метаболизируется. Выводится через почки. $T_{1/2}$ составляет 1 ч.

Показания. Инфекции нижних отделов дыхательных путей.

Нежелательные реакции. Аллергические реакции (в редких случаях возможна перекрестная аллергия с пенициллинами). Тошнота, рвота (чаще при быстром внутривенном введении), в редких случаях диарея. Нейротоксичность: судороги (при быстром внутривенном введении у пациентов с тяжелыми заболеваниями ЦНС).

Предупреждение. Некоторые штаммы *P.aeruginosa* быстро вырабатывают устойчивость к имипенему, поэтому при его применении необходимо повторно определять чувствительность.

Дозировка. Новорожденные: внутривенно – 50 мг/кг/сут в 2 введения.

Дети старше 1 месяца: внутривенно – 60–100 мг/кг/сут в 3–4 введения.

Дети старше 12 лет: внутривенно капельно (за 30 мин) – 0,5 г каждые 6 ч или 1,0 г каждые 8 ч на 100 мл 5% глюкозы или физиологического раствора натрия хлорида.

Меропенем

Меронем

По многим характеристикам близок к имипенему.

Отличия от имипенема: не разрушается почечной дегидропептидазой I, поэтому применяется без ее ингибиторов (циластатина), более активен по отношению к грамотрицательной флоре (*H.influenzae*, *P.aeruginosa*, энтеробактерам, цитробактерам и др.), менее активен против стафилококков и стрептококков, не действует на энтерококки. Меропенем не обладает нейротоксическим действием, поэтому может вводиться как капельно, так и струйно.

Показания. Внебольничная и нозокомиальная пневмония.

Дозировка. Дети старше 3 месяцев: внутривенно – 10–12 мг/кг каждые 8 ч; при менингите – 40 мг/кг каждые 8 ч (не более 6 г/сут).

Дети старше 12 лет: внутривенно (струйно за 5 минут или капельно за 15–30 минут) – 0,5 г каждые 6 ч или 1,0 г каждые 8 ч.

Аминогликозиды

Основное клиническое значение аминогликозидов заключается в их активности в отношении грамотрицательных бактерий. Аминогликозиды обладают мощным и более быстрым, чем β -лактамы, бактерицидным действием, очень редко вызывают аллергические реакции, но, по сравнению с β -лактамами, значительно более токсичны. Классифицируются аминогликозиды по поколениям (табл. 5-9).

Общие свойства

Спектр активности. Грамположительные кокки: стафилококки, включая пенициллинорезистентные стафилококки и некоторые метициллинорезистентные *S.aureus* (аминогликозиды II–III поколений); стрептококки и энтерококки умеренно чувствительны к стрептомицину и гентамицину. Грамотрицательные бактерии: *E.coli*, протеи, клебсиеллы, энтеробактеры, серрации и др., *P.aeruginosa* (аминогликозиды II–III поколений).

Таблица 5-9

Классификация аминогликозидов

I поколение	II поколение	III поколение
Стрептомицин	Гентамицин	Амикацин
Неомицин	Тобрамицин	
Канамицин	Нетилмицин	

На *M. tuberculosis* действуют только стрептомицин, канамицин и амикацин. Анаэробы и атипичные возбудители устойчивы.

Пневмококки устойчивы к аминогликозидам, поэтому ошибкой является их применение при внебольничной пневмонии.

Фармакокинетика. Практически не всасываются в желудочно-кишечном тракте, но хорошо всасываются при введении внутримышечно и интраплеврально. По сравнению с β -лактамами и, особенно, макролидами создают более низкие концентрации в бронхиальном секрете. В печени не метаболизируются, выводятся с мочой в неизмененном виде. $T_{1/2}$ всех препаратов – 2–3,5 ч. У новорожденных в связи с незрелостью почек $T_{1/2}$ возрастает до 5–8 ч.

Нежелательные реакции. Ототоксичность (вестибулотоксичность, кохлеатоксичность), нефротоксичность, нервно-мышечная блокада.

Факторы риска развития нежелательных реакций: высокие дозы; длительное применение (более 7–10 дней); гипокалиемия, дегидратация; поражения вестибулярного аппарата, почек; одновременный прием других нефротоксичных и ототоксичных препаратов (амфотерицин В, полимиксин В, фуросемид и др.); сопутствующее или предшествующее введение миорелаксантов; ботулизм, миастения; быстрое внутривенное введение аминогликозидов или их больших доз в плевральную полость.

Меры профилактики нежелательных реакций. Не превышать максимальные суточные дозы, если нет возможности определять концентрацию аминогликозидов в крови.

Контролировать функцию почек до назначения аминогликозида и затем каждые 2–3 дня (определение креатинина сыворотки крови с расчетом клубочковой фильтрации).

Соблюдать максимальную продолжительность терапии – 7–10 дней.

Нельзя назначать одновременно два аминогликозида или заменять один препарат другим, если первый аминогликозид применялся в течение 7–10 дней. Повторный курс можно проводить не ранее, чем через 4–6 недель.

Контролировать слух и вестибулярный аппарат (опрос пациентов, при необходимости аудиометрия).

Меры помощи при подозрении на токсическое действие. Прежде всего – отмена препарата. Нарушения слуха, как правило, бывают необратимыми, тогда как функция почек постепенно восстанавливается. При развитии нервно-мышечной блокады как антидот внутривенно вводят кальция хлорид.

Лекарственные взаимодействия. Синергизм при сочетании с пеницилинами или цефалоспоридами (но не при введении в одном шприце!).

Антагонизм с β -лактамными антибиотиками и гепарином при смешивании в одном шприце вследствие физико-химической несовместимости.

Усиление токсических эффектов при сочетании с другими нефро- и ототоксичными препаратами (полимиксин В, амфотерицин В, фуросемид и др.).

Показания. Аминогликозиды в комбинации с β -лактамами применяют при пневмонии у новорожденных, вследствие того, что одним из основных возбудителей является грамотрицательная флора. Кроме этого, гентамицин обладает синергизмом с ампициллином по отношению к листериям.

Пневмония на фоне так называемых структурных поражений легких (аномалии развития, хронический бронхит и др.), где особенно часто встречается грамотрицательная флора.

В том случае, если принято решение о назначении аминогликозидов, их выбор должен базироваться на спектре активности и безопасности. Учитывая высокий уровень резистентности грамотрицательной флоры к гентамицину, рекомендуется применять не гентамицин, а нетилмицин или амикацин. С точки зрения безопасности, уменьшения риска развития ототоксичности и нефротоксичности предпочтение следует отдавать нетилмицину.

Особым показанием для назначения аминогликозидов является туберкулез, при котором применяют только три препарата (стрептомицин, канамицин, амикацин), но обязательно в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами.

Принципы дозирования аминогликозидов. Ввиду того, что при применении аминогликозидов могут развиваться тяжелые нежелательные реакции, а также учитывая особенности их фармакокинетики (выведение через почки в неизмененном виде), особое внимание следует уделять правильному расчету доз аминогликозидов. При этом следует принимать во внимание два ключевых положения: доза аминогликозидов должна *обязательно* рассчитываться на кг массы тела; доза должна быть скорректирована, исходя из индивидуальных особенностей пациента (возраст, функция почек, локализация инфекции).

Факторы, определяющие дозу аминогликозидов

- *Вид препарата и масса тела пациента. Дозы у детей старше 1 мес.:*
амикацин – 15–20 мг/кг/сут. в 1–2 введения;
гентамицин – 3–5 мг/кг/сут. в 1–2 введения;
нетилмицин – 4–6,5 мг/кг/сут. в 1–2 введения.

Рассчитанную разовую дозу можно округлять до ближайшего практически приемлемого объема для введения.

- *Ожирение.* Так как аминогликозиды распределяются во внеклеточной жидкости и не накапливаются в жировой ткани, их дозы при ожирении следует уменьшать. В случае превышения идеальной массы тела на 25% и более дозу, рассчитанную на фактическую массу тела, следует снизить на 25%. У истощенных пациентов дозу наоборот следует увеличить на 25%.

- *Возраст.* Новорожденные дети должны получать относительно большую на кг массы тела дозу, поскольку у них увеличен объем распределения. Так, доза гентамицина составляет у них до 7,5 мг/кг/сут. В целом, у новорожденных доза аминогликозидов и кратность введения зависят от двух факторов: степени недоношенности и постнатального возраста. Это связано с незрелостью функции почек, становление которой происходит после рождения.

- *Функция почек.* Поскольку аминогликозиды выделяются из организма в неизмененном виде с мочой, при нарушении функции почек необходимо снижать суточную дозу. Наиболее информативный показатель функции почек – клиренс эндогенного креатинина (клубочковая фильтрация), который рассчитывается у детей по формуле Шварца (Schwarz, 1987). Для правильного выбора дозы аминогликозидов определение креатинина сыворотки крови и расчет его клиренса необходимо проводить перед назначением препарата и повторять каждые 2–3 дня. Снижение клиренса более чем на 25% от исходного уровня свидетельствует о возможном нефротоксическом действии аминогликозидов. Уменьшение клубочковой фильтрации более, чем на 50% является показанием для отмены аминогликозидов.

- При почечной недостаточности первая разовая доза гентамицина и нетилмицина составляет 1,5–2 мг/кг, а амикацина – 7,5 мг/кг. Последующие разовые дозы определяются по формуле:

$$\frac{1\text{-я доза (мг)} \times \text{КК}}{100},$$

где КК – клиренс креатинина в мл/мин/1,73 м².

- *Тяжесть и локализация инфекции.* При пневмонии назначают максимальные дозы. Особенно высокие дозы вводят пациентам с муковисцидозом, так как у них значительно нарушено распределение аминогликозидов, но при этом желательно определять концентрацию аминогликозидов в крови.

Кратность введения. Традиционно аминогликозиды вводятся 2–3 раза в сутки. Однако в результате многочисленных исследований было показано, что во многих случаях всю суточную дозу аминогликозидов можно вводить один раз в сутки. При однократном режиме введения клиническая эффективность не снижается, а частота нежелательных реакций даже может уменьшаться.

При однократном введении аминогликозиды лучше всего вводить внутривенно капельно в течение 15–20 мин, так как внутримышечно трудно ввести большой объем препарата.

Терапевтический лекарственный мониторинг. Для аминогликозидов установлена взаимосвязь между их концентрацией в сыворотке крови, терапевтическим эффектом и частотой развития ототоксичности и нефротоксичности. В то же время фармакокинетика аминогликозидов

Таблица 5-10

Терапевтические концентрации аминогликозидов в сыворотке крови

Препарат	Концентрация (мкг/мл)	
	<i>пиковая, не менее</i>	<i>остаточная, не более</i>
Гентамицин	6–10	2
Нетилмицин	6–10	2
Амикацин	20–30	10

имеет большие индивидуальные колебания. Вследствие этого при введении средних доз препаратов примерно у половины пациентов отмечаются субтерапевтические концентрации.

При проведении терапевтического лекарственного мониторинга определяют:

- *пиковую концентрацию* аминогликозидов в сыворотке крови – через 60 мин после внутримышечного введения препарата или через 15 мин после окончания внутривенного введения;
- *остаточную концентрацию* – перед введением очередной дозы.

Нахождение пиковой концентрации не ниже порогового значения (табл. 5-10) свидетельствует о достаточности используемой дозы аминогликозида. Высокие уровни пиковой концентрации не представляют опасности для пациента. Величина остаточной концентрации, превышающая терапевтический уровень, свидетельствует о кумуляции препарата и опасности развития токсических эффектов. В этом случае снижают суточную дозу или удлиняют интервал между разовыми дозами. При однократном введении всей суточной дозы достаточно определять только остаточную концентрацию.

Стрептомицин

Обладает высокой кохлеатоксичностью и, особенно, вестибулотоксичностью, но является наименее нефротоксичным из аминогликозидов. В основном применяется только при туберкулезе.

Канамицин

Устаревший препарат. Сохраняет свое значение только при туберкулезе (как препарат II ряда).

Гентамицин**Гарамицин, Гентамицин-К**

Основной аминогликозид II поколения. По сравнению с канамицином более активен, в том числе против микрофлоры, устойчивой к аминогликозидам I поколения. Действует на синегнойную палочку.

Предупреждения. В настоящее время в связи с широким (часто необоснованным) использованием гентамицина многие нозокомиальные

микроорганизмы, прежде всего синегнойная палочка и клебсиелла, приобрели вторичную резистентность к препарату.

Дозировка. Новорожденные: парентерально – 5–7,5 мг/кг/сут в 2–3 введения.

Дети до 12 лет: парентерально – 3–5 мг/кг/сут в 1–2 введения.

Нетилмицин

Нетромицин

Активен против некоторых нозокомиальных штаммов грамотрицательных бактерий, устойчивых к гентамицину. По сравнению с гентамицином обладает меньшей ототоксичностью и нефротоксичностью.

Дозировка. Парентерально – 4–6,5 мг/кг/сут в 1–2 введения.

Амикацин

Амикин

Является наиболее мощным из аминогликозидов. Действует на многие штаммы грамотрицательных бактерий (в том числе *P.aeruginosa*), резистентные к гентамицину и другим аминогликозидам II поколения. Активен против *M.tuberculosis*.

Используется для лечения грамотрицательных инфекций, вызванных множественноустойчивой микрофлорой. Наиболее предпочтителен среди аминогликозидов для эмпирической терапии нозокомиальной пневмонии.

Дозировка. Парентерально – 15–20 мг/кг/сут в 1–2 введения.

Тетрациклины

К группе тетрациклинов относятся природный тетрациклин и полусинтетические препараты доксициклин и миноциклин.

Доксициклин

Вибрамицин, Юнидокс солютаб

Лучший на сегодняшний день антибиотик тетрациклиновой группы. Превосходит тетрациклин по активности против пневмококка. Лучше переносится.

Как и другие тетрациклины, обладает бактериостатическим действием, имеет очень широкий спектр активности, однако высокий уровень вторичной резистентности и высокая частота нежелательных реакций ограничивают его применение.

Спектр активности. Грамположительные кокки (стафилококки, стрептококки), однако в настоящее время отмечается высокая устойчивость к препарату пневмококков и большинства стафилококков.

Грамположительные палочки: листерии. Грамотрицательные палочки, включая *M.catarrhalis*, *H.influenzae*. Многие штаммы *E.coli* и других энтеробактерий устойчивы.

Чувствительны спирохеты, риккетсии, хламидии, микоплазмы, актиномицеты, некоторые анаэробы (фузобактерии).

Фармакокинетика. Лучше, чем тетрациклин, всасывается в желудочно-кишечном тракте, биодоступность (90–100%) практически не зависит от пищи. Высокие уровни отмечаются в бронхиальном секрете, синусах. Практически полностью выводится через желудочно-кишечный тракт, поэтому, в отличие от тетрациклина, может применяться при почечной недостаточности. Имеет самый длительный среди тетрациклинов $T_{1/2}$ – 15–24 ч.

Нежелательные реакции. Аллергические реакции. Общее катаболическое действие, угнетение белкового обмена, гиперазотемия. Диспептические и диспепсические расстройства, эрозии пищевода. Угнетение нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта и влагалища; суперинфекции, включая кандидоз желудочно-кишечного тракта и влагалища.

У детей вызывают нарушение образования костной и зубной ткани: дисколорацию (изменение окраски) зубов, дефекты эмали, замедление линейного роста костей. Фотодерматит (чаще доксициклин). Гепатотоксичность. Синдром псевдоопухли мозга: повышение внутричерепного давления при длительном приеме.

Лекарственные взаимодействия. Антагонизм. Нерастворимые хелатные соединения тетрациклина (но не доксициклина) образуются при реакции с катионами Ca, Mg, Al, которые содержатся в пище, особенно в молочных продуктах, и в антацидах. Поэтому пища и антациды значительно снижают биодоступность тетрациклина.

Карбамазепин, фенитоин и барбитураты сокращают $T_{1/2}$ доксициклина почти вдвое вследствие ускорения метаболизма препарата в печени.

Аддитивное действие отмечается при сочетании с бактерицидными антибиотиками. Подобные комбинации используют, например, при лечении внебольничной пневмонии.

Синергизм наблюдается при сочетании с макролидами и линкосамидами.

Показания. Внебольничная пневмония.

Противопоказания. Возраст до 8 лет, тяжелая патология печени.

Дозировка. Дети старше 8 лет: внутрь и внутривенно – 5 мг/кг/сут (не более 0,2 г/сут) в 1–2 приема (введения).

У детей с массой тела более 45 кг: внутрь и внутривенно (медленно, в течение 1 ч) – 0,2 г/сут в 1–2 приема (введения). Устаревшим является режим дозирования с нагрузочной дозой 0,2 г в первый день и последующим приемом по 0,1 г в сутки.

Макролиды

Макролидные антибиотики делятся на несколько групп, в зависимости от способов получения и количества атомов углерода в макроциклическом лактонном кольце, являющемся их структурной основой (табл. 5-11).

Таблица 5-11

Классификация макролидов

	14-членные	15-членные (азалиды)	16-членные
Природные	Эритромицин		Спирамицин
	Олеандомицин		Джозамицин
			Мидекамицин
Полусинтетические	Рокситромицин Кларитромицин	Азитромицин	Мидекамина ацетат

Общие свойства. Преимущественно бактериостатическое действие; активность против грамположительных кокков (стрептококки, стафилококки) и внутриклеточных возбудителей (микоплазмы, хламидии); высокие концентрации внутри клеток. Для макролидов характерна низкая токсичность, отсутствие перекрестной аллергии с β -лактамами. У 14-членных макролидов отмечается взаимодействие с теофиллином, карбамазепином, циклоспорином, цизапридом и др.

Эритромицин

Первый природный макролид.

Спектр активности. Грамположительные кокки: стрептококки; стафилококки, включая пенициллинорезистентные штаммы. Энтерококки устойчивы. Грамположительные палочки: *S. diphtheriae*, листерии. Грамотрицательные кокки: *M. catarrhalis*. Грамотрицательные палочки: *V. pertussis*, легионеллы. Эритромицин не действует на *H. influenzae*.

Хламидии, микоплазмы и спирохеты высокочувствительны.

Фармакокинетика. Имеет низкую и нестабильную биодоступность (от 30% до 65%), причем она значительно снижается в присутствии пищи. Хорошо проникает в бронхиальный секрет. Выводится преимущественно через желудочно-кишечный тракт. $T_{1/2}$ – 1,5–2,5 ч.

Нежелательные реакции. Эритромицин – один из самых безопасных антибиотиков с точки зрения развития серьезных нежелательных реакций. Однако часто (у 20–30% пациентов) отмечаются диспептические и диспепсические расстройства, обусловленные стимуляцией моторики желудочно-кишечного тракта (прокинетиическое, мотилиноподобное действие). У новорожденных детей может отмечаться развитие пилоростеноза.

Лекарственные взаимодействия. При одновременном назначении с теофиллином, карбамазепином, циклоспорином, бромкриптином, дизопирамидом эритромицин повышает их концентрацию в крови за счет торможения метаболизма в печени. Запрещено применять совместно с цизапридом в связи с опасностью развития тяжелых сердечных аритмий.

Биодоступность дигоксина на фоне приема эритромицина может возрастать в связи с уменьшением инактивации дигоксина кишечной микрофлорой.

Показания. Атипичная пневмония.

Предупреждение. Нельзя применять у новорожденных.

Дозировка. Дети до 12 лет: внутрь – 40–50 мг/кг/сут в 4 приема;

Дети старше 12 лет: внутрь – 0,25–0,5 г х 4 раза в день за 1–1,5 ч до еды; внутривенно капельно – 0,5–1,0 г х 4 раза в сутки.

Олеандомицин

Устаревший препарат. По микробиологическому спектру близок к эритромицину, но менее активен. Хуже переносится.

Рокситромицин

Рулид, Рокситромицин-Лек

Полусинтетический 14-членный макролид. По спектру активности близок к эритромицину. В отличие от эритромицина обладает большей биодоступностью (50%), которая практически не зависит от приема пищи. Создает более высокие концентрации в крови и тканях и имеет более длительный $T_{1/2}$ (10–12 ч). Лучше переносится, чем его предшественники, и имеет меньшую способность к лекарственным взаимодействиям.

Лекарственные взаимодействия. См. эритромицин.

Показания. Атипичные бактериальные инфекции дыхательных путей.

Дозировка. Дети до 12 лет: внутрь – 5–8 мг/кг/сут в 2 приема.

Дети старше 12 лет: внутрь – 0,3 г в день в 2 приема.

Кларитромицин

Клацид, Клацид-СР, Фромилид

Полусинтетический 14-членный макролид. По спектру активности близок к эритромицину. В отличие от эритромицина имеет активный метаболит – 14-гидрокси-кларитромицин, за счет которого повышается активность против *H. influenzae*. Имеет более стабильную биодоступность (50–55%); более высокие концентрации в тканях; больший $T_{1/2}$ (3–7 ч) и лучшую переносимость. Не назначается детям до 6 мес.

Лекарственные взаимодействия. См. эритромицин.

Показания. Бактериальная и атипичная пневмония.

Дозировка. Дети старше 6 месяцев: внутрь – 15 мг/кг/сут в 2 приема (не более 250 мг в день). Дети старше 12 лет: внутрь – 0,25–0,5 г 1–2 раза в день, 0,5 г один раз в день (в случае использования таблеток с медленным высвобождением); внутривенно капельно – 1,0 г/сут в 2 введения.

Азитромицин

Сумамед

Полусинтетический 15-членный макролид, входящий в подкласс азалидов.

В отличие от эритромицина более активен в отношении *H. influenzae*. Биодоступность меньше зависит от пищи, создает более высокие кон-

центрации в тканях (самые высокие среди макролидов). Препарат имеет значительно более длительный $T_{1/2}$ (до 55 ч), что дает возможность назначать его 1 раз в день, использовать короткие курсы (3–5 дней) при продолжении действия в течение 5–7 дней после отмены. Азитромицин хорошо переносится и имеет низкую способность к лекарственным взаимодействиям.

Показания. Бактериальные инфекции верхних и нижних дыхательных путей.

Дозировка. Дети до 12 лет: внутрь по 10 мг/кг в течение 3 дней или в 1-й день – 10 мг/кг, в последующие 4 дня – 5 мг/кг, 1 раз в день.

Дети старше 12 лет: внутрь по 0,5 г в течение 3 дней или в 1-й день – 0,5 г, в последующие 4 дня по 0,25 г, 1 раз в день за 1 ч до еды.

Спирамицин

Ровамицин

Природный 16-членный макролид. В отличие от эритромицина активен против ряда пневмококков и β -гемолитических стрептококков группы А, резистентных к 14- и 15-членным макролидам; действует на токсоплазмы. Биодоступность (30–40%) не зависит от пищи, создает более высокие концентрации в тканях, лучше переносится. Клинически значимые лекарственные взаимодействия не установлены.

Показания. Инфекции нижних дыхательных путей, пневмония, в том числе вызванная микоплазмами, хламидиями, легионеллами.

Дозировка. Дети до 12 лет: внутрь – 150 000 ЕД/кг/сут в 2 приема.

Дети старше 12 лет: внутрь – 6–9 млн МЕ/сут в 2–3 приема; внутривенно капельно – 4,5–9 млн МЕ/сут в 3 введения (3 млн. МЕ = 1г спирамицина).

Мидекамицин, мидекамицина ацетат

Макропен

Мидекамицин – природный 16-членный макролид, мидекамицина ацетат – его полусинтетический аналог, имеющий несколько большую микробиологическую активность *in vitro* и улучшенную фармакокинетику.

В отличие от эритромицина лучше всасываются в желудочно-кишечном тракте (особенно мидекамицина ацетат), создают более высокие тканевые концентрации (особенно мидекамицина ацетат), лучше переносятся. Клинически значимые лекарственные взаимодействия не установлены.

Показания. Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, в том числе атипичная пневмония.

Дозировка. Дети до 12 лет: внутрь – 30–50 мг/кг/сут в 2–3 приема за 1 ч до еды.

Дети старше 12 лет: внутрь – 0,4 г х 3 раза в день за 1 ч до еды.

Линкосамиды

В данную группу входят линкомицин и клиндамицин. Эти препараты действуют бактериостатически, имеют узкий спектр активности (грам-положительные кокки и анаэробы), способны накапливаться в костях и суставах.

Спектр активности. Стафилококки, включая пенициллинорезистентные *S.aureus*, но на метициллинорезистентные *S.aureus* не действуют. Стрептококки, кроме энтерококков. Неспорообразующие анаэробы.

К линкосамидам быстро развивается устойчивость микрофлоры, особенно стафилококков.

Нежелательные реакции. Диспептические и диспепсические расстройства. Аллергические реакции. Псевдомембранозный колит в результате подавления неспорообразующей анаэробной флоры кишечника и размножения *C.difficile*, продуцирующей эндотоксин. Симптомы: тошнота, рвота, диарея (с примесью крови), образование язв в кишечнике, вплоть до его прободения и развития перитонита.

Меры помощи: внутрь метронидазол или фузидин, биопрепараты, симптоматическая терапия.

Показания. Альтернативные препараты резерва при стафилококковых и стрептококковых инфекциях, а также инфекции, вызванной неспорообразующими анаэробами, в том числе при пневмонии, абсцессе легкого, эмпиеме. В частности, линкосамиды применяют при аллергии к β -лактамам антибиотикам.

Линкомицин

Линкоцин, Нелорен

Фармакокинетика. В желудочно-кишечном тракте всасывается на 30% при приеме натощак, при приеме после еды – всего на 5%. $T_{1/2}$ – 5,5 часов. Метаболизируется в печени, выводится преимущественно через желудочно-кишечный тракт.

Дозировка. Дети: внутрь – 30–60 мг/кг/сут в 2–3 приема; парентерально – 10–20 мг/кг/сут в 2 введения.

Клиндамицин

Далацин С, Климицин

Является производным линкомицина и обладает сходными с ним свойствами.

В отличие от линкомицина более активен по отношению к стафилококкам, стрептококкам, анаэробам. Лучше всасывается в желудочно-кишечном тракте, дает более высокие концентрации в крови, однако имеет более короткий $T_{1/2}$ (2,5 ч).

Дозировка. Новорожденные: 15–25 мг/кг/сут в 3 введения.

Дети старше 1 месяца: 25–40 мг/кг/сут в 3 введения.

Гликопептиды

Антибиотики данной группы обладают бактерицидным действием и узким спектром активности. Главное клиническое значение этих препаратов заключается в их активности против метициллинорезистентных *S.aureus* и энтерококков.

К группе гликопептидов относятся ристомицин, ванкомицин, тейкопланин (не зарегистрирован в России).

Ванкомицин

Ванкоцин

Спектр активности. Грамположительные кокки: стафилококки, в том числе пенициллино- и метициллинорезистентные *S.aureus*, а также *S.epidermidis*, стрептококки. Один из основных препаратов при терапии энтерококковых инфекций, особенно при резистентности *Enterococcus* spp. к пенициллинам и аминогликозидам.

Грамположительные палочки: возбудители дифтерии и сибирской язвы.

Анаэробы: клостридии, включая *C.difficile*, актиномицеты.

Фармакокинетика. Практически не всасывается при приеме внутрь. Внутримышечное введение не рекомендуется в связи с крайней болезненностью. При внутривенном введении хорошо распределяется в организме, проникая во многие органы и ткани. В организме не метаболизируется, выделяется через почки. $T_{1/2}$ составляет 4–6 часов.

Нежелательные реакции. Флебиты. Ототоксичность и нефротоксичность, особенно при сочетании с аминогликозидами и у лиц с исходными нарушениями функции почек. Нейтропения. Тошнота, гипотензия, гиперемия груди и шеи (синдром “красного человека”), особенно при быстром введении.

Дозировка. Новорожденные: внутривенно (не менее чем за 60 мин), первая доза – 15 мг/кг, далее по 10 мг/кг каждые 12 часов (возраст до 7 дней) или каждые 8 часов (возраст более 7 дней).

Дети старше 1 месяца: внутривенно (не менее чем за 60 мин) – 10 мг/кг каждые 6 часов.

Рифампицин

Римактан, Бенемидин

Полусинтетический бактерицидный антибиотик с широким спектром активности. Применяется как препарат резерва ввиду токсичности и быстрого развития устойчивости.

Спектр активности. Микобактерии туберкулеза.

Грамположительные кокки: стрептококки, кроме энтерококков; стафилококки, включая пенициллинорезистентные и некоторые метициллинорезистентные *S.aureus*.

Грамотрицательные бактерии: *H. influenzae*; бактерии кишечной группы малочувствительны. Легионеллы.

Анаэробы: умеренно чувствительны.

Хламидии, микоплазмы.

Фармакокинетика. Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, лучше при приеме натощак. Хорошо проникает в различные органы и ткани. Метаболизируется в печени. Выделяется с желчью и мочой, $T_{1/2}$ – 2–5 часов.

Взаимодействие. Рифампицин является индуктором микросомальных ферментов печени, поэтому он усиливает метаболизм многих лекарств (сердечных гликозидов, теофиллина, глюкокортикоидов), вследствие чего терапевтический эффект этих препаратов снижается.

Нежелательные реакции. Гепатотоксичность (включая гепатит). Гематотоксичность (тромбоцитопения, гемолитическая анемия). Гриппоподобный синдром: повышение температуры тела, артралгия, миалгия. Диспептические и диспепсические расстройства. Окрашивание мочи, слюны и слезной жидкости в оранжевый цвет.

Показания. Основным показанием является туберкулез, как правило, в сочетании с изониазидом.

Иногда применяется при стафилококковой инфекции, вызванной метициллинорезистентными штаммами *S. aureus*, в сочетании с аминогликозидами, линкосамидами, фузидином. При заболеваниях, вызванных другими возбудителями, применяется как препарат резерва.

Дозировка. Дети: 10–20 мг/кг/сут (максимально – 600 мг/сут) в 1–2 приема.

Производные нитроимидазола

Основным препаратом данной группы является метронидазол, также применяются тинидазол и орнидазол. Их главное клиническое значение состоит в высокой активности против двух групп возбудителей: простейших и анаэробов, особенно *B. fragilis*. Препараты практически равноценны по большинству основных характеристик и отличаются по периоду полувыведения, поэтому применяются в различных дозах.

Метронидазол

Метрогил, Трихопол, Эфлоран, Флагил

Наиболее часто применяемый нитроимидазол. Является основным антианаэробным препаратом, причем резистентность к нему отмечается крайне редко.

Спектр активности. Для пульмонологии определенное значение имеет активность по отношению к неспорообразующим анаэробам, которые могут вызывать аспирационную пневмонию (пептококк; пептострептококки; фузобактерии; бактериоиды, включая *B. fragilis*).

Фармакокинетика. Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность (80%) существенно не зависит от пищи. Очень хорошо распределяется в организме. Метаболизируется в печени, выводится с мочой и желчью. $T_{1/2}$ – 6–8 ч.

Нежелательные реакции. Анорексия; металлический вкус во рту; диспептические и диспепсические расстройства; гематотоксичность (лейкопения, нейтропения); нейротоксичность.

Показания. Пневмония, абсцесс легкого, эмпиема.

Дозировка. Дети до 12 лет: внутрь и внутривенно капельно – 7,5 мг/кг х 3 раза/сут.

Дети старше 12 лет: внутрь – 0,25–0,5 г х 2–3 раза в сутки; внутривенно капельно (при невозможности перорального приема) – по 0,5 г каждые 8 ч.

Сульфаниламиды

Сульфаниламиды являются одним из старейших классов антибактериальных препаратов. За последние десятилетия они утратили свое значение. Сульфаниламиды по эффективности значительно уступают современным антибиотикам и, в то же время, характеризуются высокой токсичностью. Большинство клинически значимых бактерий в настоящее время устойчиво к сульфаниламидам.

Сульфометаксазол/триметоприм

Ко-тримоксазол

На фоне сокращения использования сульфаниламидов широкое распространение получили комбинированные препараты, содержащие сульфаниламид в сочетании с триметопримом. Последний является антиметаболитом фолиевой кислоты и обладает медленным бактерицидным действием. По антимикробному спектру близок к сульфаниламидам, но активность в 20–100 раз выше.

Наиболее известным препаратом из данной группы является сульфаметоксазол/триметоприм (ко-тримоксазол). Основными проблемами при использовании ко-тримоксазола является сохранение высокого потенциала к развитию тяжелых аллергических реакций, свойственных сульфаниламидам (синдромы Стивенса-Джонсона и Лайелла), и широкое распространение устойчивости микрофлоры. Резистентность к ко-тримоксазолу в России (1998–2000 гг.) составляет у *S.pneumoniae* более 60%, *H.influenzae* около 30%.

Для терапии внебольничной пневмонии у детей применять не рекомендуется.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антимикробная терапия пневмонии в подавляющем большинстве случаев по-прежнему является эмпирической и исходит из необхо-

димости подавления наиболее значимых бактериальных возбудителей. При внебольничной пневмонии – пневмококка, гемофильной палочки, хламидий, микоплазм; при нозокомиальной – грамотрицательных бактерий и, гораздо реже, *S. aureus*. Ведущими группами препаратов для терапии внебольничной пневмонии являются β -лактамы (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины) и современные макролиды. В будущем, возможно, антибактериальная терапия будет более широко дополняться новыми противовирусными препаратами. При нозокомиальной пневмонии ставка должна делаться на ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины III–IV поколения и карбапенемы.

Литература

- Антибактериальная терапия. Практическое руководство. Под редакцией Л.С.Страчунского, Ю.Б.Белоусова, С.Н.Козлова. – Москва, 2000.
- Антибактериальная терапия пневмонии у детей. Пособие для врачей. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – С. 77–87.
- Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A. et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America // Clin Infect Dis. – 2000. – 31. – P. 347–82.
- Churgay C.A. The diagnosis and management of bacterial pneumonias infants and children./ Primary Care; Clinics in Office Practice. – 1996. – 4. – P. 822–835.
- Dagan R. Antibiotic treatment of pediatric community-acquired lower respiratory tract infections: challenges and possible solutions. // Respiration. 1993. – 60, Suppl. 1. – P. 38–44.
- Medicines for children. Royal College of Paediatrics and Child Health. London, 1999.
- Vuori E, Peltola H. What truly causes childhood pneumonia – a worldwide analysis of lung tap. Abstracts of the IDSA 36-th annual meeting. – CID. 1998. 27. – P. 1059.

Глава 6

Оптимизация режимов дозирования антибиотиков у детей

В пульмонологической клинике широко используются, как известно, различные антибиотики. При этом рациональное применение антибиотиков предусматривает не только правильный выбор препарата с учетом этиологии инфекционно-воспалительного процесса, но и определение оптимального режима антибиотикотерапии. Режим дозирования антибиотика зависит от вида возбудителя инфекции и его чувствительности к препарату, а также от фармакокинетики лекарственного средства [Страчунский Л.С., Козлов С.Н., 1994; Каганов С.Ю., Панкова Г.Ф., 1995; Яковлев С.В., 1997; Kollef M.N., 2000; Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G., 1997; New H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F., 1995; Yurdakok M., 1998].

В жизни ребенка выделяют несколько периодов, во время которых фармакокинетика лекарственных средств существенно отличается: неонатальный (первые 27 суток жизни), грудной (до 12 месяцев), период раннего детского возраста (до 3 лет). После 5 лет основные клинико-фармакологические параметры у детей мало отличаются от таковых у взрослых.

Понятие “фармакокинетика”, как известно, определяет судьбу препарата в организме – его всасывание, распределение, метаболизм, выведение, а его концентрация в крови суммарно отражает эти процессы. Создание подавляющей микроорганизмы концентрации антибиотика в крови и в очаге инфекции должно обеспечивать терапевтический эффект и не сопровождаться токсическими проявлениями.

Фармакокинетика лекарственного препарата может быть описана с помощью ряда параметров [Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филон В.А., 1980].

- Константа скорости элиминации (K_{el}) характеризует скорость исчезновения препарата из организма путем биотрансформации и выведения.

- Период полувыведения ($T_{1/2}$) – время, которое необходимо для уменьшения вдвое концентрации препарата в крови. Период полувыведения зависит от константы скорости элиминации: $T_{1/2} = 0,693/K_{el}$.

- Площадь под кривой “концентрация – время” (AUC) – площадь фигуры, ограниченной осями ординат и фармакокинетической кривой. AUC отражает количество вещества, поступившего в кровь после однократного введения лекарственного препарата. AUC связана с другими фармакокинетическими параметрами – средней интегральной концентрацией, объемом распределения, общим клиренсом.

- Средняя интегральная концентрация (\bar{C}) наилучшим образом характеризует действующую концентрацию для больного и определяется отношением площади под кривой “концентрация – время” к интервалу дозирования: $\bar{C} = AUC / T$.

- Общий клиренс препарата (Cl_T) характеризует скорость очищения плазмы крови от лекарственного препарата независимо от механизмов элиминации. Общий клиренс определяется отношением разовой дозы (при условии 100%-ного поступления препарата в кровь) к площади под кривой “концентрация – время”: $Cl_T = D/AUC$.

- Объем распределения препарата (V_d) определяет гипотетический объем биологических жидкостей, в которых концентрация лекарственного средства равна его концентрации в сыворотке крови. Объем распределения препарата определяется отношением общего клиренса к константе элиминации: $Vd = Cl_T / Kel$.

- Общая биодоступность – часть принятой внутрь дозы препарата, которая достигла системного кровотока в неизменном виде и в виде метаболитов, образовавшихся при первичном прохождении через печень. При внутривенном и внутриартериальном введении биодоступность равна 100%, поскольку лекарственное вещество полностью попадает в кровеносное русло. При других путях введения только часть лекарственного вещества попадает в системный кровоток, поэтому биодоступность в этих случаях никогда не достигает 100%. На биодоступность влияют путь введения препарата, индивидуальные особенности организма больного, а также биофармацевтические факторы (лекарственная форма, ее состав, особенности технологии производства препарата).

На всасывание лекарственных веществ оказывают влияние как физико-химические свойства препаратов, так и особенности организма больного ребенка (рН желудочного сока, длительность пребывания пищи в желудке, содержание желчных кислот, бактериальная флора желудочно-кишечного тракта, сопутствующие заболевания). Кислоты легче всасываются в желудке, а основания – в кишечнике. Желудочно-кишечный тракт ребенка раннего возраста характеризуется более низкой кислотностью желудочного сока и, следовательно, более высоким рН. Это делает более стабильным фармакологический эффект таких препаратов, как макролиды, способствует повышению абсорбции феноксиметилпенициллина, но существенно снижает абсорбцию хлорамфеникола [Nahata M.C., 1992; New H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F., 1995; Paap C.M., Nahata M.C., 1990; Routledge P.A., 1994].

В практической медицине необходимо учитывать фармакокинетические особенности всасывания препаратов. Так, в группе пенициллинов диклоксациллин и оксациллин хорошо всасываются при приеме внутрь, обеспечивая концентрации, близкие к наблюдаемым при парентераль-

ном введении этих антибиотиков. Диклоксациллин по сравнению с оксациллином обладает большей полнотой всасывания и меньшим почечным клиренсом, с чем связаны его высокие концентрации в крови и органах и большая продолжительность циркуляции. Бензилпенициллин, карбенициллин разрушаются под действием кислоты желудочного сока и поэтому применяются только парентерально [Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В., 1996]. Аминогликозиды не всасываются при приеме внутрь вследствие слабой растворимости в липидах [Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В., 1996; Страчунский Л.С., Козлов С.Н., 1994].

Важным фактором воздействия на фармакокинетику является лекарственная форма антибактериального препарата. С целью повышения стабильности антибактериальных препаратов в желудочно-кишечном тракте созданы специальные формы (пролекарства – *prodrug*), которые, защищая активное начало антибиотика от разрушения, быстро высвобождают его в крови. Подобными формами, например, карбенициллина, являются его эфиры – кариндоциллин и карфециллин. Эти антибиотики устойчивы в кислой среде, при приеме внутрь гидролизуются с высвобождением карбенициллина [Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В., 1996].

На всасывание антибактериальных препаратов могут оказывать существенное влияние назначаемые одновременно другие лекарственные препараты или компоненты пищи. К примеру, одновременное применение антацидов и тетрациклинов задерживает всасывание последних. Тетрациклины также способны образовывать хелатные комплексы с двухвалентными ионами металлов, содержащихся в пищевых продуктах, поэтому не рекомендуется принимать тетрациклины одновременно с пищей или сразу после еды [Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В., 1996]. При вскармливании кисломолочными смесями снижается рН в кишечнике, что замедляет и снижает абсорбцию макролидов и пенициллинов. При вскармливании пресными адаптированными смесями, наоборот, происходит подщелачивание химуса, что снижает абсорбцию хлорамфеникола, но повышает абсорбцию пенициллинов [Самсыгина Г.А., 1999].

Как известно, период полувыведения, константа скорости элиминации, объем распределения препарата зависят от возраста ребенка и массы тела при рождении [Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В., 1996; Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филон В.А., 1980; Lewis D.A., Reeves D.S., 1994; Nahata M.C., 1992; Paap C.M., Nahata M.C., 1990; Rodvold K.A. et al., 1995; Routledge P.A., 1994]. Наиболее интенсивные изменения важнейших органов и систем, обеспечивающих постоянство внутренней среды организма, приходится на первые 3 года жизни. В связи с этим лекарственная терапия у детей раннего возраста затруднена из-за непрерывных изменений как массы, так и состава тела.

Общее количество воды и ее распределение отличаются у новорожденного ребенка и взрослого человека. В организме новорожденного

вода составляет 70–77% от общей массы тела, а у взрослых – 50–55%. Объем внеклеточной жидкости у детей также значительно больше, чем у взрослых [Routledge P.A., 1994]. Причем, чем моложе ребенок или чем он менее зрел, тем больше экстрацеллюлярной жидкости содержат ткани его организма. Так, у новорожденных экстрацеллюлярная жидкость составляет 45%, т.е. практически половину массы тела. В течение первых 3 месяцев жизни объем внеклеточной жидкости снижается почти в 1,5 раза, затем снижение его замедляется. У взрослых количество внеклеточной жидкости составляет 20% от массы тела. Поскольку большинство лекарств распределяется во внеклеточной жидкости, относительное увеличение объема распределения оказывает существенное влияние на фармакокинетику антибиотиков и приводит к некоторому снижению концентрации препаратов. Например, пиковая концентрация аминогликозидов у недоношенных детей достигается позднее, чем у доношенных, а у доношенных новорожденных – позднее, чем у детей более старшего возраста. Выведение этих антибиотиков соответственно замедляется. Так, период полувыведения гентамицина у детей с массой при рождении ниже 1500 г составляет 11,5 ч, массой 1500–2000 г – 8 ч, более 2000 г – 4,5–5 ч [Routledge P.A., 1994].

Фармакокинетика антибиотиков в значительной степени зависит от связывания с белками плазмы крови. Только свободная, несвязанная с белками фракция препарата обладает антимикробной активностью и способностью распределяться в тканях. Дети раннего возраста, особенно новорожденные и недоношенные, имеют низкий уровень альбумина в плазме крови. Это снижает эффективность таких антибиотиков, для которых белковое связывание служит транспортным механизмом, обеспечивающим доставку антибактериального препарата в очаг воспаления. Так, данные целого ряда исследователей свидетельствуют о низкой (не выше 50%) антибактериальной активности цефтриаксона у новорожденных детей с гнойным менингитом [Самсыгина Г.А., 1999; Ambrose P.G., Owens R.S., 2000; Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G., 1997]. К антибиотикам, активность которых практически не зависит от уровня белков плазмы, относятся некоторые цефалоспорины (цефазолин, цефамандол, цефотаксим, цефуросим, цефтазидим), аминогликозиды, карбопенемы, уреидопенициллины, ванкомицин, хлорамфеникол. Очевидно, что их действие не будет снижено в условиях гипопроteinемии.

На процессы биотрансформации лекарственных препаратов существенное влияние оказывает активность ферментных систем организма ребенка. При этом большую роль играет активность глюкуронилтрансферазы печени, которая участвует в конъюгации ряда антибиотиков, а также уровень тубулярной экскреции конъюгатов препаратов. Известно, что эти процессы значительно снижены у детей первых месяцев жизни [Lewis D.A., Reeves D.S., 1994]. Именно с недостаточной активностью

глюкуронилтрансферазы печени и низким уровнем экскреции конъюгатов связано токсическое действие хлорамфеникола у новорожденных, характеризующееся прогрессирующим снижением артериального давления, коллапсом, приводящим к развитию шока ("синдром серого младенца"). Некоторые цефалоспориновые антибиотики (цефоперазон, моксалактам, цефтриаксон) в обычных терапевтических дозах способны связывать свободные рецепторы альбумина, что приводит к задержке связывания и выведения билирубина из тканей. Это может стать причиной развития желтухи и ядерной энцефалопатии в периоде новорожденности. Этому способствуют также низкий уровень альбумина, низкая активность глюкуронилтрансферазы печени, более высокая проницаемость гематоэнцефалического барьера для билирубина и высокий уровень лизиса эритроцитов.

Таким образом, незрелость метаболических процессов у детей первого года жизни приводит к уменьшению клиренса и удлинению периода полувыведения тех антибиотиков, для которых метаболизм является существенным механизмом элиминации [Amaker R.D., DiPiro J.T., Bhatia J., 1996; Gous A.G. et al, 1995].

Выделение большинства лекарственных веществ и их метаболитов осуществляется почками. Как известно, большинство бета-лактамных антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины) и аминогликозиды элиминируются из организма путем клубочковой фильтрации [Lin C.C. et al., 1997]. Так, за 24 ч почками выводится от 80% до 90% введенной дозы аминогликозидов, причем большая часть выводится в первые 8 ч. Гломерулярная фильтрация остается относительно постоянной, на низком уровне до 34 нед. гестации (до окончания формирования гломерул). У новорожденных детей величина клубочковой фильтрации составляет 1/20–1/30 от таковой у взрослого человека. Повышение клубочковой фильтрации после рождения больше зависит от постконцептуального, чем от постнатального возраста. Обнаруживается корреляция между почечным клиренсом гентамицина и гестационным возрастом [Lewis D.A., Reeves D.S., 1994]. Клубочковая фильтрация у детей достигает уровня, свойственного взрослому человеку, к 2–3 годам, а канальцевая секреция – только к 5–7 годам. Эти функциональные особенности почек у детей раннего возраста приводят к удлинению периода полувыведения большинства антибиотиков, особенно у детей первого полугодия жизни. Рядом авторов [Chuck S.K., Raber S.R., Rodvold K.A., Areff D., 2000; Langlass T.M., Mickle T.R., 1999; Paap C.M., Nahata M.C., 1999] был проведен анализ между сывороточной концентрацией гентамицина и интервалами между введениями у недоношенных новорожденных. Оказалось, что интервал в 18 ч слишком мал для новорожденных с массой при рождении ниже 1000 г и гестационном возрасте менее 28–30 недель. Фармакокинетический контроль уровней аминогликозидов, корректив-

ровка режимов применения для создания оптимальных уровней в крови являются гарантией эффективного и безопасного применения этих препаратов.

Помимо возрастных физиологических особенностей на фармакокинетику антибиотиков у детей влияют и другие факторы.

В значительной степени на фармакокинетику антибиотиков влияет функциональное состояние печени и почек, определяющее метаболизм лекарственных препаратов и их элиминацию. Так, было показано, что у больных с почечной недостаточностью отмечается выраженное уменьшение элиминации аминогликозидов, что при многократном применении быстро приводит к его кумуляции и увеличению риска развития токсических эффектов [Страчунский Л.С., Козлов С.Н., 1994]. При этом период полувыведения аминогликозидов увеличивается, т.к. он обратно пропорционален показателю клиренса креатинина [Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филлов В.А., 1980].

При многократном введении гентамицина, тобрамицина, сизомицина, изепамицина внутримышечно или внутривенно (при сохранной функции почек) кумуляции препаратов в сыворотке крови отмечено не было [Grimsley C., Thomson A.H., 1999; Lin C.C. et al., 1997; Nahata M.C., 1992]. Однако при введении гентамицина более 7–10 дней может отмечаться подъем пиковой и минимальной концентрации гентамицина у взрослых с нормальной функцией почек [Белоусов Ю.Б., Омельяновский В.В., 1996]. Лихорадочные состояния различной этиологии оказывают влияние на течение биохимических процессов в организме, что в свою очередь сказывается на фармакокинетики [Яковлев С.В., 1997]. Концентрация аминогликозидов в сыворотке крови при этом может снижаться на 40% вследствие ускорения их элиминации на фоне возрастания частоты сокращений сердца и сердечного выброса, усиления почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации.

Имеются данные, указывающие, что при гипоксемии период полувыведения аминогликозидов увеличивается почти в 1,5 раза, ванкомицина – на 75%, элиминация антибиотиков замедляется [Amaker R.D., DiPiro J.T., Bhatia J., 1996; Cohen P., 1990].

Таким образом, на фармакокинетику антибиотиков могут влиять различные клинико-функциональные факторы, определяющие состояние больного.

Эффективность лечения во многом зависит от пути введения лекарственного средства в организм больного. В педиатрической практике предпочтительно пероральное назначение антибактериальных препаратов. Достоинством этого пути введения является удобство применения, сравнительная безопасность. Парентеральное (внутривенное и внутримышечное) введение антибиотиков показано при тяжелой или генерализованной инфекции, когда требуется быстрое достижение максималь-

ного и стабильного уровня препарата в крови и тканях, когда затруднен или невозможен прием лекарств внутрь (новорожденные, больные без сознания, больные на ИВЛ), при нарушениях всасывания, а также при отсутствии лекарственных форм для приема внутрь [Яковлев С.В., 1997].

При сравнительном изучении ряда парентеральных и пероральных антибиотиков, близких по спектру действия, была доказана эффективность оральных антибиотиков при лечении легких и среднетяжелых форм пневмонии у детей [Середа Е.В., Катосова Л.К., Платонова М.М., 1998; Норре J.E., 1996; Langtry H.D., Balfour J.A., 1998].

В лечении тяжелых форм пневмоний хорошо зарекомендовал себя метод “последовательной” или “ступенчатой” (step-down) терапии [Ноников В.Е. и др., 1999; Chan R. et al., 1995; Vogel F., 1995]. При использовании этого режима лечение начинается с парентерального введения антибиотика. При достижении клинического эффекта (обычно через 2–4 суток), когда парентеральная терапия обеспечит улучшение состояния больного, возможен переход на пероральный прием антибиотика. Такая пошаговая терапия осуществляется одним и тем же антибиотиком (например, цефуроксим внутривенно – цефуроксим аксетил перорально, цефрадин внутривенно – перорально) или разными антибиотиками (например, цефотаксим или цефтриаксон парентерально – цефуроксим аксетил или цефиксим перорально).

Большое значение в оптимизации применения антибактериальных препаратов имеет кратность введения [Chuck S.K., 2000].

Известно, что бактерицидное действие бета-лактамов, гликопептидов и макролидов является зависимым от времени и относительно зависимым от концентрации процессом, т.е. скорость киллинг-эффекта этих антибиотиков перестает расти при концентрациях, превышающих минимальную подавляющую концентрацию (МПК) в 4–8 раз, когда наступает блокада синтеза пептидогликана и пенициллинсвязывающих белков [de Hoog M. et al., 2000; Yasuhara M. et al., 1998]. Адекватный клинический и бактериологический эффекты можно ожидать в тех случаях, когда концентрация этих антибиотиков в крови превышает МПК возбудителей в течение 40% интервала дозирования [Thoroddsen E., 1998]. Поэтому наиболее рациональным способом достижения антибактериального эффекта является создание стационарной концентрации антибиотика. Достичь этого можно либо путем постоянной инфузии, либо частым введением препарата – 3–4 раза в сутки [Яковлев С.В., 2000]. Особую важность для эффективного применения имеет точность соблюдения интервалов между введениями этих препаратов [Ambrose P.G., Owens R.S., 2000].

Аминогликозиды, фторхинолоны, метронидазол подавляют рост бактерий в зависимости от концентрации. Наиболее эффективное подавление роста бактерий этими антибиотиками происходит при концент-

рации, превышающей МПК в 10–12 раз [Ambrose P.G., Owens R.S., 2000; Garraffo R., 1994; Tod M., Padoin C., Petitjean O., 2000]. Соотношение C_{max} /МПК оказывает влияние на киллинг-эффект аминогликозидов, имеющих по сравнению с бета-лактамами иную мишень в бактериальной клетке (рибосомы), и продолжительность постантибиотического эффекта на микроорганизмы. Поэтому важным для эффективного применения этих препаратов является создание высоких максимальных (пиковых) концентраций в крови, что достигается введением антибиотика 1–3 раза в сутки [Hoey L.L., 1997].

В связи с этим в последние годы активно обсуждается режим однократного введения аминогликозидов, когда вся суточная доза препарата, рассчитанная обычным путем, вводится один раз в день. Анализируя данные микробиологического и фармакокинетического мониторинга, ряд авторов считает, что режим однократного введения аминогликозидов обеспечивает оптимальное соотношение пика концентрации в крови и минимальной подавляющей концентрации для бактерий, что повышает эффективность этих препаратов и снижает риск развития нефротоксичности [Bass K.D., 1998; Garraffo R., 1994; Sanchez-Alcaraz A. et al., 1998]. Снижение затрат и отсутствие необходимости мониторинга концентрации дает существенный фармакоэкономический эффект [Chuck S.K. et al., 2000]. Однако не все авторы разделяют эту точку зрения [Langlass T.M., Mickle T.R., 1999; Wade W.E., McCall C.Y., 1995]. Другие считают, что частота развития ото- и нефротоксичности не зависит от кратности введения аминогликозидов у больных с нормальной функцией почек [Rosario M.C. et al., 1998; Toyonaga Y., 1997]. Однократный режим дозирования не рекомендуется использовать у больных с нарушенной функцией почек, у особых категорий больных (больные с ожогами, нейтропенией, реанимационные больные, больные на ИВЛ, дети раннего возраста) [Gous A.G. et al., 1995; Hoey L.L. et al., 1997; Konrad F. et al., 1993; Winnie G.V. et al., 1991].

Важной проблемой антибиотикотерапии является выбор оптимальной дозы препарата. Однако проведение фармакокинетических исследований и использование их результатов для расчетов режимов дозирования представляет собой серьезную проблему, особенно в педиатрической практике, т.к. у детей индивидуальная вариабельность фармакокинетики значительно выше, чем у взрослых [Gous A.G. et al., 1995; Grimsley C., Thomson A.H., 1999; Miles M.V. et al., 1997; Tod M., Padoin C., Petitjean O., 2000]. Поэтому при введении препарата в одинаковой дозе (в мг/кг) его концентрация в крови у одного ребенка может быть во много раз выше, чем у другого. Такие непредсказуемые колебания концентраций могут быть чреваты недостаточной эффективностью или небезопасностью.

Особенно важно обеспечить оптимальный режим введения препаратов, имеющих малый диапазон между терапевтической и токсической концентрациями.

Концентрацию одних антибиотиков в крови необходимо определять лишь в отдельных случаях. Например, при печеночной недостаточности необходим мониторинг концентраций ванкомицина и хлорамфеникола [Fanos V., Cataldi L., 1999; Rodvold K.A. et al., 1997; Tod M., Padoin C., Petitjean O., 2000]. Динамическое наблюдение за концентрацией ванкомицина позволит предупредить токсическое поражение почек и органа слуха, развитие тромбозов и дерматоза. Максимальная концентрация ванкомицина должна составлять 20–40 мкг/мл, минимальная – 5–10 мкг/мл. Терапевтические концентрации хлорамфеникола колеблются от 5 мкг/мл (минимальная) до 10–25 мкг/мл (максимальная). Превышение терапевтической концентрации может привести к угнетению костномозгового кроветворения вплоть до панцитопении, поражению печени, желудочно-кишечным расстройствам, нейропатии, ретинопатии.

Возможность развития серьезных побочных эффектов, таких, как ототоксичность, нервно-мышечная блокада, требует терапевтического мониторинга антибиотиков-аминогликозидов, особенно у детей раннего возраста [Fanos V., Cataldi L., 1999]. Для гентамицина, тобрамицина, сизомицина, нетилимицина значения максимальной (пиковой) концентрации должны быть не более 10 мкг/мл, минимальной (перед введением очередной дозы) – не более 2 мкг/мл, для амикацина эти концентрации составляют 30 мкг/мл и 10 мкг/мл, для изепамицина – 40 мкг/мл и 5 мкг/мл соответственно [Страчунский Л.С., Козлов С.Н., 1994; Tod M., Padoin C., Petitjean O., 2000].

Наши исследования, проведенные совместно с профессором А.А.Фирсовым, показали, что у детей раннего возраста, больных острой пневмонией, фармакокинетические профили этих препаратов очень вариабельны. При этом, несмотря на одинаковую дозу (1 мг/кг), вводимую при 30-минутной инфузии, максимальный уровень сизомицина в сыворотке крови 20 детей варьировал в 20-кратном диапазоне (от 2,4 до 48,3 мкг/мл). Выраженную вариабельность фармакокинетики сизомицина отражали большие значения доверительных интервалов концентраций (рис. 6-1а), а также коэффициенты вариации фармакокинетических параметров (рис. 6-2). Как видно на рис. 6-2, интегральная средняя концентрация, общий клиренс, кинетический объем распределения характеризовались значительно большей вариабельностью, чем период полувыведения. Было отмечено, что при разделении больных на группы в зависимости от тяжести состояния уровень сизомицина у детей, находившихся в крайне тяжелом (критическом) состоянии, был значительно выше на всем протяжении интервала дозирования, причем даже средняя величина максимальной концентрации выходила за допустимые пределы (рис. 6-1б). Так, у больных в тяжелом состоянии максимальная концентрация антибиотика (через 5 мин после прекращения инфузии) в среднем составляла $3,34 \pm 0,97$ мкг/мл, а к концу интервала



Рис. 6-1. Усредненные фармакокинетические профили сизомицина в сыворотке крови при внутривенном введении

а – все больные ($n=20$); *б* – больные в тяжелом (I, $n=4$) и критическом (II, $n=16$) состоянии

дозирования (8 ч) – $0,13 \pm 0,045$ мкг/мл, у больных в критическом состоянии – соответственно $11,52 \pm 4,08$ мкг/мл и $0,38 \pm 0,24$ мкг/мл. Выявленные различия в фармакокинетике аминогликозидов свидетельствуют о риске создания потенциально токсических концентраций этих антибиотиков у больных, находящихся в критическом состоянии. Поэтому увеличение дозы аминогликозидов у крайне тяжелых больных не оправдано.

Описанные различия в фармакокинетических профилях сизомицина у больных, находившихся в тяжелом и критическом состоянии, нашли свое отражение в фармакокинетических параметрах. Интегральная средняя концентрация сизомицина у детей в критическом состоянии была в 2,5 раза выше, чем у больных в тяжелом состоянии ($1,99 \pm 0,86$ и $0,76 \pm 0,89$ мкг/мл соответственно, $P > 0,95$) (рис. 6-3).

Выявленные различия в интегральной средней концентрации сизомицина у больных с различной тяжестью состояния были обусловлены различиями в значениях других фармакокинетических параметров: общего клиренса и кинетического объема распределения антибиотика. У больных, находившихся в крайне тяжелом состоянии, общий клиренс и кинетический объем распределения сизомицина были ниже (в 2,4 и 2,8 раза соответственно), чем у детей, находившихся в тяжелом состоянии. Примечательно, что тяжесть состояния детей практически не влияла на

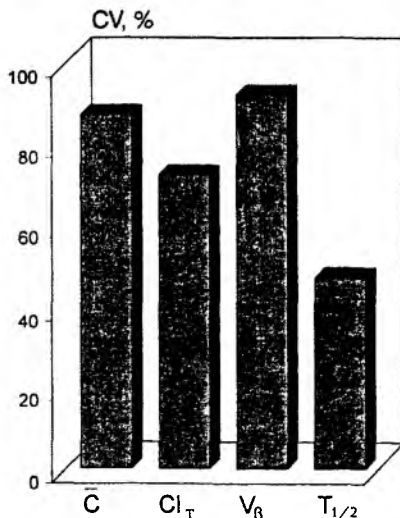


Рис. 6-2. Коэффициенты вариации фармакокинетических параметров сизомицина у всех обследованных больных ($n=20$)

Здесь и на рис. 3: \bar{C} – интегральная средняя концентрация; Cl_T – общий клиренс; V_β – кинетический объем распределения; $T_{1/2}$ – период полувыведения

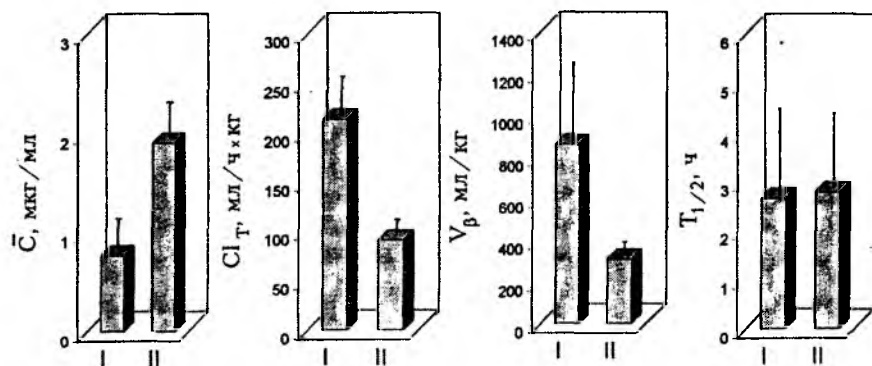


Рис. 6-3. Средние значения фармакокинетических параметров сизомицина при его внутреннем введении и соответствующие доверительные интервалы ($P>0,95$) у больных в тяжелом (I) и критическом (II) состояниях

продолжительность периода полувыведения сизомицина ($2,65 \pm 1,65$ и $2,78 \pm 2,54$ ч соответственно), что обусловлено однонаправленными изменениями клиренса и объема распределения. Отмеченное уменьшение кинетического объема распределения у крайне тяжелых больных, по-видимому, связано с уменьшением у них количества внеклеточной жидкости, объема плазмы, что характерно для детей с выраженным токсикозом и эксикозом.

В связи с тем, что общий клиренс сизомицина у больных второй группы был ниже, чем у детей первой группы, тактика коррекции режима дозирования у больных, находящихся в критическом состоянии должна предусматривать снижение «скорости дозирования» (отношение дозы к интервалу дозирования). При этом, поскольку увеличение тяжести состояния сопровождалось снижением объема распределения, а не периода полувыведения, требуемое снижение скорости дозирования должно обеспечиваться снижением дозы до $0,75$ мг/кг при сохранении 8-часового интервала дозирования.

По-видимому, подобная коррекция стандартной методики дозирования сизомицина с учетом различий в тяжести состояния детей позволит повысить эффективность и безопасность применения аминогликозидов. Вместе с тем, и после распределения больных на две группы индивидуальная вариабельность фармакокинетики аминогликозида внутри каждой из них оставалась весьма значительной, хотя была выражена в меньшей степени, чем для обследованного контингента больных в целом. В этой связи мы попытались объяснить вариабельность фармакокинетики сизомицина влиянием «факторов больного», в частности, функциональным состоянием почек (уровень остаточного азота, мочевины, креатинина в сыворотке крови), состоянием гемодинамики и гомеостаза (центральное венозное давление, гематокрит, содержание гемоглобина, показатели парциального давления кислорода и углекислого газа в крови).

Для проверки этого предположения были проанализированы результаты лабораторного и фармакокинетического обследования 35 детей, которые получали сизомицин в разовой дозе 1 мг/кг каждые 8 ч парентерально.

С этой целью, одновременно для больных обеих групп, был проведен корреляционный и регрессионный анализ индивидуальных значений интегральной средней концентрации, общего клиренса, кинетического объема распределения, периода полувыведения сизомицина по таким «факторам больного», как уровень остаточного азота в сыворотке крови, содержание гемоглобина, показатели гематокрита, центрального венозного давления.

Это позволило установить статистически достоверные парные корреляции между интегральной средней концентрацией сизомицина и

уровнем остаточного азота (коэффициент корреляции $r=0,56$), а также между интегральной средней концентрацией и гематокритным числом ($r=0,66$) (рис. 6-4). Примечательно, что множественный корреляционный анализ индивидуальных значений интегральной средней концентрации по совокупности двух «факторов больного» (уровню остаточного азота и гематокриту) привел к заметному повышению коэффициента корреляции ($r=0,74$).

Поскольку даже при комплексном учете названных факторов наблюдаемую вариабельность параметра интегральной средней концентрации удалось объяснить лишь на 55%, соответствующие попытки индивидуализации режимов дозирования сизомицина могут быть недостаточно надежными. Вместе с тем, сама по себе возможность прогнозирования фармакокинетического параметра по функциональному состоянию почек и показателю гемодинамики открывает важные перспективы. Более того, очевидно, что комплексный учет этих факторов значительно надежнее учета каждого из них в отдельности.

Возможности рассматриваемого подхода были проанализированы нами при изучении фармакокинетики амикацина после его внутривенной инфузии 16 детям, находившимся в крайне тяжелом (критическом состоянии). Фармакокинетические профили амикацина у обследованных больных также характеризовались выраженной индивидуальной вариабельностью, несмотря на одинаковую тяжесть состояния (критическое) и полученную дозу антибиотика (7,5 мг/кг) (рис. 6-5). При

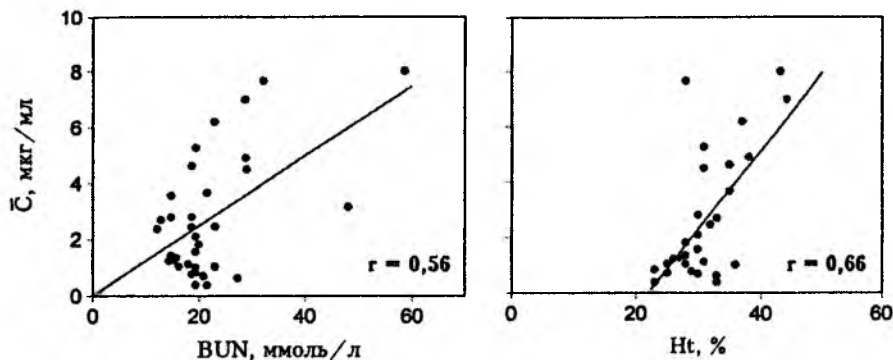


Рис. 6-4. Взаимосвязь интегральной средней концентрации (\bar{C}) сизомицина, уровня остаточного азота (BUN) и величины гематокрита (Ht) у больных ($n=35$)

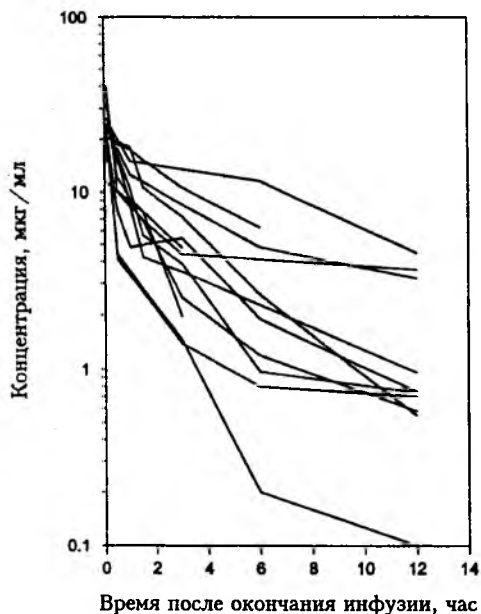


Рис. 6-5. Индивидуальные фармакокинетические профили амикацина в сыворотке крови детей после внутривенной инфузии в дозе 7,5 мг/кг

этом колебания уровня антибиотика в сыворотке крови, отмеченные через 5 мин и 6 ч после прекращения инфузии, были соответственно 12- и 60-кратными.

Выраженность индивидуальных различий в фармакокинетике амикацина отражали и колебания значений параметров общего клиренса ClT ($130,6 \pm 20,52$ мл/[ч·кг]), стационарного объема распределения Vss ($582 \pm 113,94$ мл/кг), среднего времени удержания MRT ($5,21 \pm 0,94$ ч) и периода полувыведения $T_{1/2}$ ($5,025 \pm 0,975$ ч). Наибольшей индивидуальной вариабельностью характеризовались параметры AUC , Vss и $T_{1/2}$, несколько меньшей – MRT , наименьшей – ClT .

С целью выявления причин отмеченной вариабельности был проведен множественный корреляционный и регрессионный анализ индивидуальных значений общего клиренса, стационарного объема распределения, среднего времени удержания и периода полувыведения по 11 «факторам больного»: возрасту ($X1$; 1,5–36 мес.), массе тела ($X2$; 2,3–20 кг), количеству лейкоцитов ($X3$; $6,6 \cdot 10^6$ /л – $35,2 \cdot 10^6$ /л), величине гематокрита ($X4$; 26–39%), СОЭ ($X5$; 2–67 мм/ч), центрального венозного давления ($X6$; 60–220 мм водн. ст.), парциальному давлению кислорода ($X7$; 42–83 мм рт.ст.) и углекислого газа в крови ($X8$; 24–50 мм рт.ст.), уровню креатинина ($X9$;

50–116 мкмоль/л) и мочевины (X10; 3,33–9,99 ммоль/л) в сыворотке, а также ее осмолярности (X11; 247–320 мосм/кг).

Коэффициент множественной корреляции между общим клиренсом амикацина и 8 «факторами больного» (масса тела, количество лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов, величина гематокрита, содержание в сыворотке креатинина и мочевины, парциальное давление кислорода и углекислого газа в крови) оказался наиболее высоким ($r=0,97$). Меньших значений достигали коэффициенты корреляций между средним временем удержания антибиотика и 2 факторами (возраст и центральное венозное давление) – 0,76 и между стационарным объемом распределения и 4 факторами (возраст, СОЭ, содержание в сыворотке мочевины, парциальное давление углекислого газа в крови) – 0,74.

В результате отбора статистически значимых «факторов больного», оказывающих влияние на общий клиренс амикацина, было получено соответствующее уравнение регрессии:

$$Cl_T = 1948 - 26,4 X_2 - 4,6 X_3 - 1295 X_4 - 11,1 X_5 - 6,8 X_7 - 25,3 X_8 - 9,8 X_9 - 19,1 X_{10}$$

Прогнозирование индивидуальных значений общего клиренса амикацина по этому уравнению характеризовалось не только высокой точностью, но и минимальной смещенностью. Как видно на рис. 6-6, индивидуальные значения общего клиренса, рассчитанные по фармакокинетическим данным и прогнозируемые по «факторам больного», прак-

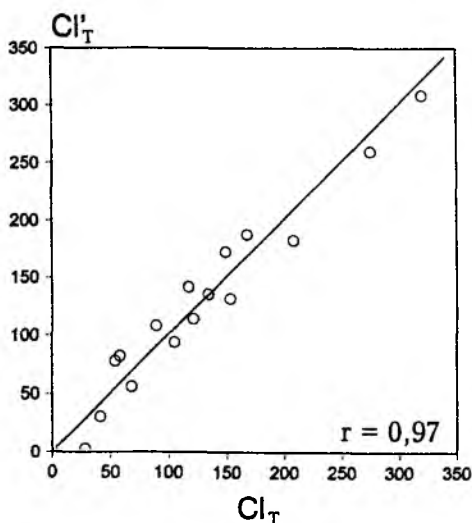


Рис. 6-6. Взаимосвязь индивидуальных значений общего клиренса амикацина [мл/(ч кг)], рассчитанных по фармакокинетическим данным (Cl_T) и по «факторам больного» (Cl'_T)

тически совпадают. Рассеяние точек вокруг «нулевой линии» (биссектрисы угла) достаточно равномерно. Установленная корреляция удовлетворяет, по меньшей мере, 94% наблюдаемой вариабельности значений общего клиренса амикацина, а, следовательно, позволяет прогнозировать индивидуальные значения этого параметра по упомянутым 8 «факторам больного» с помощью приведенного выше уравнения, а затем индивидуальную дозу амикацина (D_i) по известной формуле (Соловьев В.Н., Фирсов А.А. и соавт., 1980):

$$D_i = D_p \cdot C_{li} / C_{lp},$$

где D_i и D_p – соответственно индивидуальная и стандартная (7,5 мг/кг) дозы, а C_{li} и C_{lp} – индивидуальное и среднее (131 мл/{ч·кг}) значения клиренса, установленные в настоящем исследовании.

Предложенный подход значительно надежней попыток прогнозирования фармакокинетических параметров по какому-либо одному «фактору больного», поскольку позволяет полнее учитывать индивидуальные особенности больного. Конечно, по мере нормализации состояния больного взаимосвязь между «факторами больного» и фармакокинетическим параметром будет неизбежно утрачена. Тем не менее, возможность расчета индивидуального режима дозирования по «факторам больного» имеет особое значение на начальном этапе лечения, когда необходимо быстро определить оптимальную дозу препарата и предотвратить возможность развития тяжелых токсических реакций. Дальнейшая индивидуализация режима дозирования может быть обеспечена путем определения концентрации аминокликозидов в крови (фармакокинетический мониторинг). Оба подхода не следует противопоставлять друг другу, поскольку они представляют собой два последовательных этапа индивидуализации дозирования.

Установление корреляции между фармакокинетическими параметрами и характеристиками состояния детей подчеркивает принципиальную возможность опосредованной индивидуализации дозирования аминокликозидов не только при хронических нарушениях метаболизма или функций выделения (например, при хронической почечной недостаточности), но и при транзиторных изменениях таких функций у детей.

Следует подчеркнуть, что особенности фармакокинетики сизомицина и амикацина при пневмонии у детей раннего возраста, обусловленные крайней тяжестью состояния, имеют, по-видимому, общее значение.

Можно предположить, что подобные фармакокинетические ситуации имеют место и при использовании других антибиотических препаратов в периоды крайней тяжести больных. Это свидетельствует о необходимости пересмотре дозировок лекарственных средств в критических состояниях.

Литература

- Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. Руководство для врачей. М.: Универсум Паблишинг. 1996. – 176 с.
- Ноников В.Е., Константинова Т.Д., Ленкова Н.И., Аргеткина И.Н. Фармакоэкономические аспекты антибактериальной терапии пневмоний. // Инфекции и антимикробная терапия. – 1999. – №2. – С. 44–46.
- Каганов С.Ю., Панкова Г.Ф. Антибиотикотерапия в современной пульмонологической клинике. /В кн.: Пневмонии у детей. Под ред. С.Ю.Каганова и Ю.Е.Вельтищева. М.: Медицина, 1995. – С. 293–270.
- Самсыгина Г.А. Особенности антибиотикотерапии в педиатрии. Клиническая антимикробная химиотерапия. 1999. – №1(2). – С. 68–70
- Середа Е.В., Катосова Л.К., Платонова М.М. Перед трудным выбором. //Медицина для всех. – 1998. – №2(8). – С. 17–13
- Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. Фармакокинетика (руководство). – М: Медицина. 1980. – 423 с.
- Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Антибиотики: клиническая фармакология. – Смоленск, 1994. – 208 с.
- Яковлев С.В. Клиническая химиотерапия бактериальных инфекций. – М: НЬЮДИА-МЕД-АО, 1997. – 148 с.
- Яковлев С.В. Обоснование режима дозирования имипенема при госпитальных инфекциях. // Инфекции и антимикробная терапия. – 2000. – №2(3). – С. 90–88.
- Amaker R.D., DiPiro J.T., Bhatia J. Pharmacokinetics of vancomycin in critically ill infants undergoing extracorporeal membrane oxygenation. // Antimicrob Agents Chemother. – 1996. – 40(5):1139–42.
- Ambrose P.G., Owens R.S. New antibiotics in pulmonary and critical care medicine: focus on advanced generation quinolones and cephalosporines. // Sem Resp Crit Care Med. – 2000. – 21(1):19–32.
- Bass K.D., Larkin S.E., Paap C., Haase G.M. Pharmacokinetics of once-daily gentamicin dosing in pediatric patients. // J Pediatr Surg 1998; 33(7). – p.1104–7
- Chan R., Hemeryck, O Regan M., Hart W. et al. Oral versus intravenous antibiotics for community acquired lower respiratory tract infection in a general hospital: open, randomized controlled trial. // Brit Med J. – 1995. – 310. – p. 1360–2.
- Chuck S.K., Raber S.R., Rodvold K.A., Areff D. National survey of extended-interval aminoglycoside dosing. // Clin Infect Dis. – 2000. – 30(3). – p. 433–9.
- Cohen P., Collart L., Prober C.G., Fischer A.F., Blaschke T.F. Gentamicin pharmacokinetics in neonates undergoing extracorporeal membrane oxygenation. // Pediatr Infect Dis J. – 1990. – 9(8). – p. 562–6.
- de Hoog M., Schoemaker R.C., Mouton J.W., van den Anker J.N. Vancomycin population pharmacokinetics in neonates. // Clin Pharmacol Ther. – 2000. – 67(4). – p. 360–7.
- Fanos V., Cataldi L. Antibacterial-induced nephrotoxicity in the newborn. // Drug Saf. – 1999. – 20(3). – p. 245–67.

- Garraffo R. Optimal adaptive control of pharmacodynamic effects with aminoglycoside antibiotics: a required approach for the future. // *Int J Biomed Comput.* – 1994. – 36(1–2). – p. 43–57.
- Gous A.G., Dance M.D., Lipman J. et al. Changes in vancomycin pharmacokinetics in critically ill infants. // *Anaesth Intensive Care.* – 1995. – 23(6). – p. 678–82.
- Grimsley C., Thomson A.H. Pharmacokinetics and dose requirements of vancomycin in neonates. // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 1999. – 81(3). – F221–7
- Hoey L.L., Tschida S.J., Rotschafer J.C. et al. Wide variation in single, daily-dose aminoglycoside pharmacokinetics in patients with burn injuries. // *J Burn Care Rehabil.* – 1997. – 18(2). – p. 116–24.
- Hoppe J.E. Rational prescribing of antibacterials in hospitalised children. // *Pharmacoeconomics.* – 1996. – 10(6). – p. 575–93.
- Kollef M.N. Ventilator-associated pneumonia: the importance of initial empirical antibiotic selection. // *Infect Med.* – 2000. – 17(4). – p. 278–83.
- Konrad F., Wagner R., Neumeister B. et al. Studies on drug monitoring in thrice and once daily treatment with aminoglycosides. // *Intensive Care Med.* – 1993. – 19(4). – p. 215–20.
- Langlass T.M., Mickle T.R. Standard gentamicin dosage regimen in neonates. // *Am J Health Syst Pharm.* – 1999. – 1. – 56(5). – p. 440–3.
- Langtry H.D., Balfour J.A. Azithromycin. A review of its use in paediatric infectious diseases. // *Drugs.* – 1998. – 56(2). – p. 273–97.
- Lewis D.A., Reeves D.S. Antibiotics at the extremes of age: choices and constraints. // *J Antimicrob Chemother.* – 1994. – 34 Suppl A. – p. 11–8.
- Lin C.C., Radwanski E., Korduba C. et al. Pharmacokinetics of intramuscularly administered isepamicin in man. // *Chemotherapy.* – 1997. – 43(2). – p. 86–93.
- Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G. (Eds.) *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases.* – New York, 1997. – p. 1689
- Miles M.V., Li L., Lakkis H. et al. Special considerations for monitoring vancomycin concentrations in pediatric patients. // *Ther Drug Monit.* – 1997. – 19(3). – p. 265–70.
- Nahata M.C. *Advances in paediatric pharmacotherapy.* // *J Clin Pharm Ther.* – 1992. – 17(3). – p. 141–6.
- New H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.) *New Macrolides, Azalides and Streptogramins in Clinical Practice.* – New York, 1995. – p. 258.
- Paap C.M., Nahata M.C. Clinical pharmacokinetics of antibacterial drugs in neonates. // *Clin Pharmacokinet.* – 1990. – 19(4). – p. 280–318.
- Rodvold K.A., Everett J.A., Pryka R.D., Kraus D.M. Pharmacokinetics and administration regimens of vancomycin in neonates, infants and children. // *Clin Pharmacokinet.* – 1997. – 33(1). – p. 32–51.
- Rodvold K.A., Gentry C.A., Plank G.S. et al. Bayesian forecasting of serum vancomycin concentrations in neonates and infants. // *Ther Drug Monit.* – 1995. – 17(3). – p. 239–46.

- Rosario M.C., Thomson A.H., Jodrell D.I. et al. Population pharmacokinetics of gentamicin in patients with cancer. // *Br J Clin Pharmacol.* – 1998. – 46(3). – p. 229–36.
- Routledge P.A. Pharmacokinetics in children. // *J Antimicrob Chemother.* – 1994. – 34 Suppl A. – p. 19–24.
- Sanchez-Alcaraz A., Vargas A., Quintana M.B. et al. Therapeutic drug monitoring of tobramycin: once-daily versus twice-daily dosage schedules. // *J Clin Pharm Ther.* – 1998. – 23(5). – p. 367–73
- Thoroddsen E. Measuring antibiotic levels in otitis media. // *Ear Nose Throat J.* – 1998. – 77(6 Suppl). – p. 13–5.
- Tod M., Padoin C., Petitjean O. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of isepamicin. // *Clin Pharmacokinet.* – 2000. – 38(3). – p. 205–23.
- Toyonaga Y. Pharmacokinetics of antibiotics in children. // *Acta Paediatr Jpn.* – 1997. – 39(1). – p. 114–23.
- Vogel F. Sequential therapy in the hospital management of lower respiratory infections. // *Am J Med.* – 1995. – 99(6b). – p. 19–14.
- Wade W.E., McCall C.Y. Pharmacist-managed aminoglycoside therapy in combination with a beta-lactam agent in the treatment of nosocomial pneumonia in critically ill patients. // *Pharmacotherapy.* – 1995. – 15(2). – p. 216–9.
- Winnie G.B., Cooper J.A., Witson J. et al. Comparison of 6 and 8 hourly tobramycin dosing intervals in treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis patients. // *Pediatr Infect Dis J.* – 1991. – 10(5). – p. 381–6.
- Yasuhara M., Iga T., Zenda H. et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese pediatric patients. // *Ther Drug Monit.* – 1998. – 20(6). – p. 612–8.
- Yurdakok M. Antibiotic use in neonatal sepsis. // *Turk J Pediatr.* – 1998. – 40(1). – p. 17–33.

Глава 7

Отхаркивающие и муколитические средства в терапии бронхолегочных заболеваний у детей

Мокрота является следствием нарушения образования трахеобронхиального секрета в ответ на повреждение слизистой оболочки инфекционными, химическими, физическими и другими факторами [Замотаев И.П., 1993]. Выведение мокроты обеспечивается движением ресничек мерцательного эпителия и кашлевым рефлексом. При этом дети раннего и дошкольного возраста, как правило, мокроту заглатывают. Источником образования трахеобронхиальной слизи являются бронхиальные железы, бокаловидные клетки, эпителий терминальных бронхиол и альвеол [Федосеев Г.Б., Жихарев С.С., 1989; Беркоу Р., Флетчер Э., 1997].

Количество клеток и желез, вырабатывающих секрет, увеличивается в направлении от альвеол к крупным бронхам. Мерцательный эпителий респираторного тракта обеспечивает постоянное движение секрета в направлении полости рта, обеспечивающее эвакуацию клеточных остатков, инородных частиц и патологических агентов. Физиологически это очень важный процесс, так как трахеобронхиальный секрет представляет собой одну из первых линий защиты организма от воздействия ингалированных газов, пыли, микроорганизмов [Федосеев Г.Б., Жихарев С.С., 1989; Беркоу Р., Флетчер Э., 1997].

Трахеобронхиальный секрет состоит из двух фаз: геля и золя [Lucas A.M., Douglas L.C., 1984]. Гель, более плотный и вязкий, располагается поверхностно и в норме только касается ресничек. Золь – слой более жидкий, лежит под гель-слоем перичилиарно, в нем движутся реснички мерцательного эпителия.

Золь состоит из секрета желез, капиллярного трансудата, межклеточной жидкости и представляет собой водный раствор различных химических соединений. Эта жидкость имеет вязкость сходную с вязкостью плазмы. Толщина золь-слоя составляет 5 мкм и стабильна, т.к. она обеспечивает хорошие колебания погружённых в неё ресничек, имеющих длину 5–6 мкм [Федосеев Г.Б., Жихарев С.С., 1989; Беркоу Р., Флетчер Э., 1997; Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В., 1996].

В составе гель-слоя секрета, основное значение принадлежит гликопротеинам, которые секретируются бокаловидными клетками. Кроме того, в состав секрета входят другие белки (лизоцим, альбумин, альфа-1-антитрипсин и т.д.), иммуноглобулин А, комплекс липидов, сурфактант, играющие важную роль в адгезии секрета и сказывающиеся на структуре слизи. Все элементы связаны дисульфидными, ионными и другими связями. Гель-слой находится как бы на коврике из ресничек,

погружённых в жидкий золь [Замотаев И.П., 1993; Делягин В.М., Быстрова Н.Ю., 1999; Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В., 1996].

Слизистая оболочка бронхов содержит большое количество реснитчатых клеток, составляющих мерцательный эпителий, обеспечивающий мукоцилиарный транспорт.

Эффективное биение ресничек мерцательного эпителия в 2–3 раза быстрее, чем их возвратное движение. Все реснички колеблются координировано, совершая около 1000 колебательных движений в 1 минуту и обеспечивают поступательное движение слизи снизу вверх. При этом скорость движения слизи возрастает с увеличением расстояния от альвеол [Федосеев Г.Б., Жихарев С.С., 1989; Замотаев И.П., 1993; Беркоу Р., Флетчер Э., 1997].

На функции мерцательного эпителия оказывают отрицательное влияние многие факторы. Парализует движение ресничек табачный дым. Неблагоприятно сказывается вдыхание чистого кислорода, аммиака, формальдегида, горячего воздуха. Повреждающим является действие токсинов вирусов и бактерий. В этих случаях нарушаются координация движения ресничек, биоэнергетика клеток и эффективность мерцательного толчка. Нарушена функция ресничек и в сенсibilизированном организме [Беркоу Р., Флетчер Э., 1997].

Помимо координированной работы ресничек для эффективного мукоцилиарного клиренса необходимы соответствующие реологические параметры секрета, прежде всего – вязкость и эластичность. Причем, затруднено удаление как слишком вязкого, так и слишком жидкого секрета. Вязкость и эластичность секрета зависят от количества воды и входящих в его состав гликопротеинов – муцинов. Следует отметить, что муцины секрета принадлежат к 2 различным подтипам: кислые муцины (сиало- и сульфомуцины) и нейтральные (фукомуцины) [Делягин В.М., Быстрова Н.Ю., 1999].

Сиаломуцины гидрофильны и составляют 55% всех гликопротеинов. Фукомуцины гидрофобны и составляют 40% всех гликопротеинов. Оставшиеся 5% приходятся на сульфомуцины. При различных патологических состояниях с нарушением секреции соотношение этих гликопротеинов меняется, но определяющим является концентрация сиало- и фукомуцинов. Снижение уровня сиаломуцинов сопровождается уменьшением водного компонента секрета, что характерно для большинства заболеваний органов дыхания, протекающих с нарушением секреции. Вместе со снижением уровня сиаломуцинов увеличивается количество фукомуцинов, отталкивающих воду. Всё это приводит к тому, что секрет становится более вязким и густым [Делягин В.М., Быстрова Н.Ю., 1999].

При воспалении значительно увеличиваются секреция бронхиальных желез и бокаловидных клеток, содержание в бронхиальном секрете продуктов распада клеток, метаболитов жизнедеятельности и распада мик-

роорганизмов, экссудата (вода, белки, ионы и др.). Возрастает соотношение количества фукумуцинов и сиаломуцинов, что приводит к повышению вязкости слизи. Последнее неизбежно ведёт к застою, что, в свою очередь, способствует размножению бактерий. В этих условиях реснитчатый эпителий работает с избыточной нагрузкой, но не в состоянии обеспечить необходимый транспорт слизи. Длительная перегрузка приводит к истощению функциональных возможностей мукоцилиарного аппарата, дистрофии и атрофии мерцательного эпителия. С другой стороны, бактериальные ферменты и лизосомальные протеазы разрушенных клеток могут вторично видоизменять сиаломуцины и приводить к утрате ими способности формировать волокнистые структуры, что делает секрет жидким и может обусловить его стекание по бронхиальной стенке в силу потери эластичности [Замотаев И.П., 1993; Делягин В.М., Быстрова Н.Ю., 1999; Геппе Н.А., Малахов А.Б., 1999].

Таким образом, итогом любого ирритативного, инфекционного либо аллергического воспаления слизистой оболочки бронхов является изменение количества и реологических свойств мокроты, нарушение дренажной функции бронхов.

При разных патологических состояниях вязкость и эластичность секрета могут меняться различным образом, что требует индивидуального подхода к каждому пациенту и выбора с учетом особенностей секреторных нарушений того или иного лекарственного препарата, способного воздействовать на секреторную функцию слизистой оболочки или на сам секрет.

Так, в начале острого воспалительного процесса, сопровождающегося сухим кашлем, показаны препараты, стимулирующие секрецию. При непродуктивном влажном кашле – препараты, разжижающие мокроту, а при появлении продуктивного влажного кашля – мукорегуляторы, нормализующие слизеобразование и состав секрета. Подбор мукорегуляторов особенно важен в терапии заболеваний нижних дыхательных путей у детей первых пяти лет жизни, так как повышенная вязкость мокроты является при этом одним из основных патогенетических факторов [Самсыгина Г.А., 1999].

В настоящее время известно множество препаратов, воздействующих на мокроту, успешно применяемых при различных острых и хронических заболеваниях органов дыхания. Исходя из практического смысла все воздействующие на мокроту препараты мы сочли целесообразным классифицировать следующим образом (табл. 7-1).

1. *Мукоактивные препараты*, изменяющие свойства гель-слоя мокроты. Среди них можно выделить препараты прямого (собственно муколитики, включающие тиолики и протеолитические ферменты) и непрямого действия. Среди последних – секретолитики и мукорегуляторы.

Таблица 7-1

Классификация отхаркивающих и муколитических средств

I. Мукоактивные препараты	Прямого действия (муколитики)	Тиолики
		Протеолитические ферменты
	Непрямого действия	Секретолитики
		Мукорегуляторы
II. Традиционные отхаркивающие средства	Рефлекторного действия	
	Бронхорроики	
	Мукогидратанты и стимуляторы бронхиальных желез	
III. Комбинированные препараты		
IV. Другие средства		

II. Традиционные, собственно *отхаркивающие средства*, т.е. лекарственные вещества, влияющие на реологические свойства мокроты и облегчающие ее отделение путем воздействия на золь-слой мокроты. Среди них можно выделить препараты рефлекторного действия, бронхорроики, мукогидратанты и стимуляторы бронхиальных желез.

III. *Комбинированные препараты* из средств различных групп.

IV. Другие препараты, сопутствующим эффектом которых является определенное мукорегулирующее действие.

Мукоактивные препараты. Высокой эффективностью среди муколитиков выделяются **тиолики** – производные цистеина со свободной тиоловой группой [Чучалин А.Г., Абросимов В.Н., 2000]. Механизм действия препаратов основан на разрыве дисульфидных связей белков мокроты за счет свободной SH группы. При этом макромолекулы становятся менее полимеризованными, а мокрота менее вязкой. Препараты оказывают отхаркивающее, секретомоторное, муколитическое, противокашлевое действие, стимулируют выработку сурфактанта. В то же время следует учесть, что действие этих муколитиков не зависит от первоначального состояния секрета и, следовательно, они могут сделать секрет излишне жидким. Следствием этого является нарушение мукоцилиарного транспорта (в избыточно жидкой среде он не эффективен) и возникает опасность бронхорреи, которая, особенно у детей раннего возраста,

может привести к аспирации [Самсыгина Г.А., 1999; Замотаев И.П., 1993; Делягин В.М., Быстрова Н.Ю., 1999; Орлова А.В., Гембицкая Т.Е., 1999].

Таким образом, муколитики могут быть применены только при значительно повышенных показателях вязкости и эластичности мокроты и противопоказаны при снижении этих параметров.

Основными препаратами этой группы являются **Ацетилцистеин** (АСС, Acetylcysteinum) (табл.7-2) и его тиоловое производное – **Мистарбон** (Месна). Последнее используется в пульмонологии в основном в качестве местных инсуффляций, оно не имеет свойственного для ацетилцистеина неприятного запаха, а раствор его имеет нейтральную pH [Таточенко В.К., 2000].

После приема внутрь ацетилцистеина антибиотики следует принимать не менее чем через 2 часа. Лечение следует начинать с небольших доз, так как эффект больших – бывает непредсказуем и может привести к выраженной гиперсекреции [Чучалин А.Г., Абросимов В.Н., 2000]. Не следует забывать о возможности ацетилцистеина вызывать бронхоспазм [Машковский М.Д., 1993].

Возможность применения в виде аэрозолей обуславливает высокую эффективность применения современных муколитиков, в частности при муковисцидозе (см. главу 9).

Популярные ранее **протеолитические ферменты** (химотрипсин, химопсин, фибринолизин) в ингаляциях сейчас не применяются в пульмонологической клинике, т.к. они могут способствовать развитию фиброзных изменений в легких. При муковисцидозе применяют препараты дезоксирибонуклеазы (дорназы) – Пульмозим [Таточенко В.К., 2000].

К секретолитическим мукоактивным препаратам относят **производные алкалоида вазизина**, из которых наиболее популярными являются **Бромгексин** (Bromhexinum) и **Амброксол** (Лазольван) (табл.7-3, 7-4). Эти препараты снижают адгезию секрета, обладают муколитическим эффектом, связанным с деполимеризацией мукопротеиновых и мукополисахаридовых волокон. При применении в течении недели бромгексин снижает вязкость мокроты в 50 раз по сравнению с исходным уровнем [Замотаев И.П., 1993]. Важной особенностью препаратов, особенно амброксола, является их способность увеличивать синтез легочного сурфактанта, что является фактором, опосредованно повышающим мукоцилиарный транспорт. Препараты оказывают отчетливый секретолитический, секретомоторный и противокашлевой эффекты. При этом важно, что разжижение мокроты практически не сопровождается увеличением ее объема [Самсыгина Г.А., 1999].

Амброксол (Лазольван) – является биологически активным метаболитом бромгексина, в связи с чем более эффективен, дает более быстрый и выраженный отхаркивающий эффект [Чучалин А.Г., Абросимов В.Н., 2000]. Восстанавливает нарушенное соотношение серозного и слизис-

Таблица 7-2

Препараты ацетилцистеина*

Название препарата	Фирма/страна производитель	Дозы и пути введения	Лекарственные формы
АЦЦ	HEXAL / Германия	Внутрь после еды: детям старше 6 лет: по 200 мг 2-3 раза в сут; детям от 2 до 6 лет по 200 мг 2 раза в сут; детям до 2 лет: по 100 мг 2 раза в сут. Внутримышечно: детям: по 150 мг 1 раз в сут, грудным детям по 10-15 мг/кг 2 раза в сут. В виде ингаляций: по 300 мг/сут. Курс лечения: при острых заболеваниях: 5-7 дней, при хронических: длительно, в зависимости от характера патологии	Гранулят
АЦЦ 100/200	HEXAL / Германия		Таблетки шипучие
АЦЦинъект.	HEXAL / Германия		Раствор для инъекций (амп)
АЦЦ-лонг	HEXAL / Германия		Таблетки шипучие
Флуимуцил	ZAMBON GROUP / Италия		Гранулят, таблетки шипучие, раствор для инъекций (амп)
Экзомюк	LAB. DU DOCT.E. BOUCHARA/ Франция	Гранулят	

* - по изданиям "Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России". М.2000, 2001; Энциклопедия лекарств, М.2000

Бромгексин и комбинированные с ним препараты*

Название препарата	Фирма/страна производитель	Пути введения и дозы	Лекарственные формы	Состав комбинированного препарата
Бромгексин	PHARMA-AD/Болгария	Применяют внутрь после еды, запивая большим количеством жидкости: детям старше 10 лет: по 8 мг 3-4 раза в сут; детям от 6 до 10 лет: по 6-8 мг 3 раза в сут; детям от 2 до 6 лет: по 4 мг 3 раза в сут; детям до 2 лет: по 2мг 3 раза в сут. При необходимости доза детям может быть увеличена до 16 мг 2 раза в сут. В виде ингаляций детям старше 10 лет: по 4 мг 2 раза в сут; детям от 6 до 10 лет: по 2 мг 2 раза в сут; детям от 2 до 6 лет: по 10 капель 2 раза в сут; детям до 2 лет: по 5 капель 2 раза в сут.	Таблетки	-
Бромгексин	MEXIN MEDICAMENT/Мексика		Таблетки, эликсир	-
Бизолвон	BOEHRINGER INGELHEIM / Австрия		Таблетки, раствор для приема внутрь и ингаляций	-
бромгексин	GRINDEX / Латвия		Сироп	-
Бромгексин-ратиофарм	RATIOPHARM/ Индия		Сироп	-
Паксиразол	Egis/Венгрия		Таблетки, раствор для приема внутрь и инъекций (амп)	-
Бромгексин	SALUTAS PHARMA/Италия		Дражже, таблетки	-
Бромгексин	SALUTAS FAHLBERG-LIST PHARMA/Италия		Дражже	-
Бромгексин Никомед	NYCOMED DANMARK / Дания		Таблетки, раствор для приема внутрь	-
Бромгексин	АКРИХИН / Россия		Таблетки	-
Бромгексин	ИРБИТСКИЙ ХФЗ / Россия	Таблетки	-	
Бромгексин-4-Берлин-Хеми	BERLIN CHEMIE / Германия	Микстура	-	
Бромгексин-8-Берлин-Хеми	BERLIN CHEMIE / Германия	Дражже	-	
Бромгексин-8-капли	KREWEL MEUSELBACH/Германия	Капли для приема внутрь	-	
Солвин	IPCA Lab/ Индия	Таблетки, эликсир	-	
Флегамин	KRAKOWSKIE PHARMACEUTICAL WORKS POLFA / Польша	Таблетки, раствор для инъекций (амп)	-	
Бромгексин	RUSSAN PHARMA / Индия	Таблетки, эликсир	-	
Бромгексин	WAVE International / Индия	Таблетки, эликсир	-	

Бромгексин и комбинированные с ним препараты*

Название препарата	Фирма/страна производитель	Пути введения и дозы	Лекарственные формы	Состав комбинированного препарата
Бронхосан	SLOVAKOFARMA/ Словакия	Внутрь детям старше 6 лет по 20 кап; от 2 до 6 лет – по 10 кап; до 2 лет – по 5 кап 4 раза в день.	Капли для приема внутрь и ингаляций	Ментол, масло аниса, фенхеля, душицы, мяты, эвкалипта
Сольвин плюс	IPCA / Индия		Драже, сироп, таблетки, раствор для приема внутрь	Псевдоэфедрин
Аскорил экспекторант	GLENMARK PHARM ACEUTICALS/ Индия	Детям до 6 лет - 5,0 3 раза в сут; 6-12 лет – 5-10 мл 3 раза в сут.	Сироп	Гвайфенезин, сальбутамол, ментол

* - по изданиям "Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России". М.1999, 2000, 2001; Энциклопедия лекарств., М.2000

Таблица 7-4

Препараты амброксола*

Название препарата	Фирма/страна производитель	Дозы и пути введения	Лекарственные формы
Амбробене	MERCKLE / Германия	Внутрь принимают после еды, запивая большим количеством жидкости: детям старше 12 лет его назначают в дозе по 30 мг 2-3 раза в сут; детям от 5 до 12 лет - по 15 мг 2-3 раза в сут; детям от 2 до 5 лет - по 7,5 мг 2-3 раза в сут; детям до 2 лет - по 7,5 мг 2раза в сут. В виде ингаляций детям старше 5 лет по 15-22,5 мг 1-2 раза в сут.	Таблетки, сироп, капсулы ретард, раствор для приема внутрь, ингаляций и инъекций (амп)
Амброксал	HEXAL / Германия		Таблетки, сироп, раствор для приема внутрь, шипучие таблетки
Дефлегмин	ICN POLFA-RZESZOW / Польша		Таблетки, капли для приема внутрь
Амброксол	SANAVITA / Германия		Таблетки
Амбrolан	LANNACHER HEINMITTEL/ Австрия		Таблетки, сироп, капсулы ретард, раствор для приема внутрь и ингаляций
Амбросан	PRO.MED.CS Praha / Чехия		Таблетки
Лазольван	BOEHRINGER INGELHEIM / Австрия		Таблетки, сироп, раствор для приема внутрь, ингаляций и инъекций (амп)
Медовент	MEDOCHEMIE/ Кипр		Таблетки, капсулы, эликсир
Халиксол	EGIS / Венгрия		Таблетки, сироп

* - по изданиям "Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России". М.2000, 2001; Энциклопедия лекарств. М.,2000

того компонентов мокроты. Активизирует гидролизующие ферменты и усиливает высвобождение лизосом из слизиобразующих клеток. Усиливает движения ресничек мерцательного эпителия, увеличивает мукоцилиарный клиренс, успокаивает кашель. При сочетанном применении с антибиотиками лазольван усиливает их проникновение в бронхиальный секрет и слизистую оболочку бронхов, повышая эффективность антибактериальной терапии и сокращая ее длительность.

Лазольван применяют как внутрь, так и ингаляционно (через небулайзер). Особенно эффективно сочетанное применение.

К **мукорегуляторам** относят препараты, регулирующие выработку секрета железистыми клетками. В отличие от секретолитических препаратов, местом приложения которых является патологический секрет, мукорегуляторы действуют непосредственно на железистую клетку, нормализуя ее секреторную функцию независимо от исходного патологического состояния [Делягин В.М., Быстрова Н.Ю., 1999; Чучалин А.Г., Абросимов В.Н., 2000; Игнатъева Е.П. и соавт. 1998].

Мукорегуляторы, восстанавливая секреторную функцию бокаловидных клеток, нормализуют реологические параметры секрета, положительно влияют на мукоцилиарный транспорт, нормализуют структуру дыхательного эпителия.

Среди препаратов этой группы наиболее широко известны лекарственные средства на основе **карбоцистеина** (табл.7-5). Основной механизм действия карбоцистеина заключается в нормализации соотношения сиаломуцинов и фукомуцинов посредством активации сиалилтрансферазы, ингибирования нейраминидазы, ферментов, способствующих переносу углеводных остатков на белковую основу муцинов.

Восстановление физиологического количества кислых и нейтральных муцинов в секрете влечет за собой нормализацию основных реологических параметров: вязкости и эластичности, ускорение мукоцилиарного транспорта и более быстрое купирование воспаления. Последнее достигается тем, что карбоцистеин обладает противовоспалительной активностью как прямой (кинин-ингибирующая активность сиаломуцинов), так и непрямой (улучшение капиллярной перфузии – микроциркуляции). Кроме того, у больных, получающих карбоцистеин, увеличивается концентрация секреторного IgA. Однако, карбоцистеин мало эффективен при аэрозольном применении. Следует также учитывать возможность негативного воздействия карбоцистеина на слизистую оболочку желудка вследствие его высокой кислотности (рН=3,0) [Делягин В.М., Быстрова Н.Ю., 1999; Чучалин А.Г., Абросимов В.Н., 2000].

Флуифорт – лизиновая соль карбоцистеина, – является новейшей разработкой в области мукоактивных средств. Соединение карбоцистеина с лизином при неизменной клинической мукорегулирующей эф-

Таблица 7-5

Препараты карбоцистеина*

Название препарата	Фирма/страна производитель	Дозы и пути введения	Лекарственные формы
Бронкатар	SYNTHELABO GROUPE/ Франция	Назначают детям от 1 мес до 2,5 лет: по 50 мг 2 раза в сут ; детям 2,5-5 лет по 100 мг 2 раза в сут.; старше 5 лет - по 200-250 мг 3 раза в сут. Курс лечения: при острых заболеваниях: 8-10 дней, при хронических: до 3 недель несколько раз в год	Сироп
Дрилл Отхаркивающий	PIERRE FABRE MEDICAMENT/ Франция		Таблетки жевательные, сироп
Карбоцистеин	INC JUGOSLAVIJA/ Югославия		Капсулы, сироп
Мукодин	ZORKA PHARMA/ Югославия		Капсулы, сироп
Мукопронт	HEINRICH MACK/ Германия		Капсулы, сироп
Мукосол	CTS CHEMICAL IND/ Израиль		Капсулы, сироп
Флювик	PIERRE FABRE MEDICAMENT/ Франция		Сироп
Флюдитек	INNOTECH INTERNATIONAL/ Франция		Сироп

* - по изданиям "Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России". М.2000, 2001; Энциклопедия лекарств. М., 2000

фективности обеспечивает лучшее всасывание действующего вещества и не раздражает слизистую желудка [Чучалин А.Г., Абросимов В.Н., 2000].

Лизиновая соль карбоцистеина характеризуется быстрым фармакодинамическим действием. Нормализация реологических параметров и биохимического состава секрета происходит чаще всего в первые дни лечения. Быстрота воздействия позволяет использовать этот мукорегулятор при острых формах воспалительных заболеваний респираторного тракта для максимального ограничения или предотвращения секреторных нарушений, а его хорошая переносимость делает возможным длительное лечение, что очень важно при хронической патологии. Хорошая переносимость лизиновой соли карбоцистеина (Флуифорта) позволяет назначать её один раз в сутки и делает возможным и безопасным длительное лечение, что очень важно при хронической патологии.

Отмечается так называемый эффект "последствия". Нормализация вязкости и эластичности секрета и мукоцилиарного транспорта сохраняется в течение 8–13 дней после окончания 4-дневного курса лечения флуифортом [Чучалин А.Г., Абросимов В.Н., 2000]. В связи с этим при хронических бронхолегочных заболеваниях рекомендуется длительный прием флуифорта по 4 дня с перерывами в 8 дней [Делягин В.М., Быстрова Н.Ю., 1999]. При острой воспалительной патологии курс лечения обычно составляет 5–6 дней.

Как и для карбоцистеина, для лизиновой соли карбоцистеина характерен синергизм с антибиотиками. Так, при комбинированной терапии антибиотик+флуифорт отмечается повышение накопления антибактериального препарата в тканях и секрете респираторного тракта, значительно увеличивается процент эрадикации бактерий и процент выздоровления.

Флуифорт разработан фирмой "Pharma Riace" (Великобритания) и выпускается в Италии (фирма "Dompe Farmaceutici") в виде 9% сиропа (90 мг/1мл) и гранулята (2,7 г в пакетики). Назначают препарат в следующих дозах: детям старше 12 лет – по 1 пакетику в день, детям от 5 до 12 лет – по 1/2 пакетика 1 раз в день, детям до 5 лет – по 2,5 мл сиропа 2–3 раза в день [Энциклопедия лекарств, 2000]. Гранулят не содержит сахара, в связи с чем его могут принимать больные сахарным диабетом.

Традиционные отхаркивающие средства продолжают широко использоваться в педиатрической практике и не потеряли своего значения до настоящего времени.

Наиболее многочисленны **отхаркивающие препараты рефлекторного действия**, включающие вещества, как правило растительного происхождения. Механизм их действия заключается в активации гастропульмонального мукокинетического рефлекса [Белоусов Ю.Б., Омельяновский В.В., 1996; Замотаев И.П., 1993; Чучалин А.Г., Абросимов В.Н., 2000; Машковский М.Д., 1993]. При этом слабое возбуждение рвотного

центра сопровождается усилением перистальтики бронхиальной мускулатуры, работы мерцательного эпителия, секреции бронхиальных желез. Уменьшаются вязкость, липкость мокроты и улучшается эскалаторная функция мерцательного эпителия.

Традиционными для этой группы являются растительные источники эметинов, сапонинов и эфирных масел. В их ряду корни ипекакуаны, истода, солодки, алтея, синюхи, девясила, трава термопсиса, чабреца, мяты, листья подорожника, эвкалипта, мать-и-мачехи, фиалки трехцветной, багульника, душицы, плоды аниса, почки сосны и ряд других средств [Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В., 1996; Машковский М.Д., 1993; Замотаев И.П., 1993].

Рекомендуется частый прием этих препаратов в небольших дозах (через каждые 2–4 ч) в комбинации с обильным питьем. Ряд препаратов рефлекторного действия частично оказывают также резорбтивный эффект: содержащиеся в них эфирные масла выделяются через дыхательные пути и вызывают усиление секреции и разжижение мокроты.

Использование отхаркивающих средств рефлекторного действия наиболее эффективно при острых воспалительных процессах в дыхательных путях, когда еще нет выраженных структурных изменений в бокаловидных клетках и мерцательном эпителии. Весьма эффективно их сочетание с секретолитиками и мукорегуляторами. Их следует с осторожностью применять у больных с аллергической гиперчувствительностью к пыльце растений, а также у детей первых месяцев жизни с поражением ЦНС. У последних усиление рвотного рефлекса под действием этих препаратов может стать причиной аспирации и асфиксии [Самсыгина Г.А., 1999].

Следует выделить наиболее популярные в отечественной практике средства, описанные в ряде изданий [Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В., 1996; Машковский М.Д., 1993]. Приводим их описания.

Корень алтея (*Radix Althaeae*). Он содержит около 25–30% растительной слизи и помимо отхаркивающего оказывает противовоспалительное действие вследствие обволакивания слизистой оболочки. Применяют его при острых воспалительных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей в виде настоя (из 6 г на 200 мл) по 1 чайной, десертной или столовой ложке (в зависимости от возраста) 5–6 раз в день за 1ч до еды. Входит в состав грудных чаев, а также в состав известной сухой микстуры от кашля для детей (*Mixtura sicca contra tussim pro infantibus*) в комбинации с нашатырно-анисовыми каплями, гидрокарбонатом и бензоатом натрия, экстрактом корня солодки.

Мукалтин (*Mucaltinum*) – смесь полисахаридов, получаемая из травы алтея лекарственного. Выпускается в виде легко растворимых таблеток по 0,05 г препарата в комбинации с гидрокарбонатом натрия. Эффективен как при острых, так и при хронических воспалительных заболеваниях дыхательных путей и легких (трахеиты, бронхиты, пневмонии

и др.). Мукалтин назначают внутрь перед едой в возрастных дозировках 3–4 раза в день. Длительность лечения составляет в среднем от 7 до 14 дней [Энциклопедия лекарств, 2000; Машковский М.Д., 1993].

Экстракт корня солодки (*Extr. Glycyrrhizae*) содержит ряд гликозидов (ликуразид, глицирризиновую кислоту, ликвиритозид, карбенексолон) с многообразной направленностью действия. Глицирризиновая кислота обладает противовоспалительными, ликвиритозид – спазмолитическими свойствами, ликуразид – противовоспалительной и спазмолитической активностью. Препаратам корня солодки присуще иммуномодулирующее и стимулирующее функцию коры надпочечников действие.

Эфирные масла (анисовое, эвкалиптовое, чабреца, терпентинное и другие) – это летучие, липоидорастворимые и поверхностно-активные вещества. Наряду с селективным действием на секрецию серозных клеток и стимуляцией выделения жидкого бронхиального секрета обеспечивают растворение слизи, понижение вязкости мокроты, улучшение мукоцилиарной активности. Запах эфирных масел возбуждает дыхание, углубляя и учащая его. Известно и их антибактериальное действие. Часто используются в виде ингаляций. В малых дозах эфирные масла гиперемизируют слизистые оболочки и повышают секрецию бронхов, а в более высокой концентрации вызывают сужение кровеносных сосудов и уменьшение секреции как при ингаляции, так и при применении внутрь. Выпускаемое в комбинации с гидрокарбонатом натрия малотоксичное производное терпентинного масла широко известно под названием отхаркивающего препарата для приема внутрь – **терпингидрата** (*Terpinum hydratum*) [Энциклопедия лекарств, 2000; Замотаев И.П., 1993].

Грудные сборы включают различные комбинации растительных средств с отхаркивающим действием: **N1** – включает алтей, душицу, мать-и-мачеху; **N2** – подорожник, мать-и-мачеху, солодку; **N3** – шалфей, анис, почки сосны, алтей, солодку, фенхель [Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В., 1996].

Особое место в ряду растительных средств занимает **Гвайфенезин**, являющийся сложным глицериновым эфиром гвиакола. Его отхаркивающий эффект заключается в повышении эффективности кашлевого рефлекса и улучшении колебаний ресничек мерцательного эпителия. Кроме того, гвайфенезин (туссин) имеет способность увеличивать водный компонент в бронхиальном секрете, то есть проявляет разжижающий эффект. Из-за этого свойства гвайфенезин противопоказан при влажном кашле с обильно отделяемой мокротой. Гвайфенезин входит в состав целого ряда комбинированных средств (табл. 7-6). Детям 6–12 лет гвайфенезин назначают в дозах: по 100–200 мг, 2–6 лет – по 50–100 мг каждые 4 ч [Энциклопедия лекарств, 2000].

К отхаркивающим препаратам резорбтивного действия (**стимуляторам бронхиальных желез**) относят иодистые препараты (иодиды ка-

Таблица 7-6

Гвайфенезин и комбинированные с ним препараты*

Название препарата	Фирма/страна производитель	Дозы и пути введения	Лекарственные формы	Состав комбинированного препарата
Колдрекс бронхо	GlaxoSmithKline/ Великобритания		Сироп	-
Туссин	SAGMEL/США	Детям 2-6 лет по 2,5-5 мл; 6-12 лет – по 5-10 мл; старше 12 лет по 10-20 мл 3-4 раза в день внутрь после еды	Сироп	-
Аскорил экспекторант	GLENMARK PHARMACEUTICALS/Индия	До 6 лет по 5 мл 3 раза в день; 6-12 лет по 5-10 мл 3 раза в день	Сироп	Сальбутамол, ментол, бромгексин
Стоптуссин	GALENA/ Чехия + Великобритания	По 8-30 капель (в зависимости от массы тела) внутрь 3 раза в день после еды	Капли для приема внутрь	Бутамирата цитрат

* - по изданиям "Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России". М.2000, 2001

лия, натрия), аммония хлорид. Однако их применение, наиболее эффективное при хронических воспалительных процессах, имеет ряд ограничений и в последнее время не столь популярно.

Мукогидратанты способствуют гидратации секрета и тем самым разжижают мокроту. Хороший гидратирующий эффект оказывают увлажняющие ингаляции, щелочное питье. Они значительно облегчают откашливание.

К **бронхорроикам** относят различного рода летучие бальзамы, содержащие природные пинены, терпены, фенольные производные. Их эффекты обусловлены неспецифическим раздражением слизистой оболочки, явлением гиперосмолярности, увеличивающим трансэпителиальную секрецию воды [Делягин В.М., Быстрова Н.Ю., 1999; Чучалин А.Г., Абросимов В.Н., 2000]. Среди препаратов этой группы – Бронхикум, Геделикс, Доктор МОМ, Пульмекс-бэби и др. Применение жгучих, сильно раздражающих веществ в детском возрасте требует известной осторожности, а при аллергических заболеваниях – опасно [Таточенко В.К., 2000].

Комбинированные препараты довольно распространены и включают различные отхаркивающие, противокашлевые, спазмолитические и другие средства (табл. 7-7). Среди них известны стоптуссин, гексапневмин, бронхолитин, солутан, трисолвин и другие. Однако следует иметь в виду, что их назначение требует индивидуального подхода, а сочетания препаратов в них не всегда рациональны [Самсыгина Г.А., 1999].

Препараты других групп. Бронхорасширяющие (симпатомиметики, холинолитики) и противовоспалительные средства (кортикостероиды) не назначают в качестве мукоактивных препаратов. Однако их применение по прямым своим показаниям (например, при бронхиальной астме) оказывает одновременно и мукорегулирующее действие, что в ряде случаев позволяет усилить эффект назначаемых муколитических средств, либо (у детей школьного возраста) вовсе воздержаться от их назначения [Делягин В.М., Быстрова Н.Ю., 1999]. Известно, что симпатомиметики и метилксантины, активируя функцию ресничек, улучшают мукоцилиарный транспорт [Lurie A. et al, 1985].

В заключение необходимо подчеркнуть, что при практическом применении отхаркивающих и мукоактивных препаратов следует руководствоваться рядом общеизвестных положений.

- При использовании большинства отхаркивающих средств лечебный эффект обычно наступает не сразу, а на 2–4-й день лечения. Их эффективность переменна и определяется характером и тяжестью бронхолегочной патологии, индивидуальными особенностями больного ребенка.

- Наличие бронхиальной обструкции всегда ухудшает эвакуацию мокроты. Поэтому при клинических и функциональных признаках нарушений бронхиальной проходимости необходимо сочетанное назначе-

Таблица 7-7

Состав некоторых комбинированных отхаркивающих препаратов

Готовые формы	Состав
Бронхикум ингалят	Эвкалиптовое, хвойное и тимьяновое масло.
Бронхикум капли для приема внутрь	Тимьян, мыльнянка, квебрахо.
Бронхикум сироп от кашля	Мед, тимьян, шиповник, пимпинелла, первоцвет, гринделия
Бронхикум чай	Медуница, писцида, ива, анис, фенхель, плющ выющийся, клопогон, солодка, хлористый аммоний, сапонин, масло фенхеля и аниса
Бронхикум эликсир	Гринделия, полевой цвет, квебрахо, первоцвет, тимьян
Бронхолитин	Глауцин, эфедрин, лимонная кислота, масло базилика камфорного
Бронхосан	Бромгексин, ментол, масло фенхеля, аниса, душицы, мяты перечной, эвкалипта
Грудной эликсир	Солодка, масло аниса, аммиак
Кармолис	Ментол, масла тимьяна, анисовое, китайского коричника, гвоздичное, лимона, лаванды, цитранеллы, шалфея, мускатное
Нео-кодион (сироп для детей)	Кодеин, ипекакуана, толуанский бальзам, натрия бензоат
Пектуссин	Ментол, масло эвкалипта
Пертуссин	Чабрец, тимьян, калия бромид
Синупрет	Первоцвет, генциана, бузина, щавель, вербена
Солутан	Экстракт красавки, сапонин, укропное масло, эфедрин, новокаин, миндаль, йодид натрия, толуанский бальзам
Стоптуссин-фито	Экстракты тимьяна, чабреца, подорожника
Эвкабал сироп от кашля	Экстракты тимьяна, подорожника
Эвкабал капли от кашля	Тимьян, росянка

ние отхаркивающих средств с бронхолитиками, обязательное увлажнение дыхательных путей.

- Использование антигистаминных и атропиноподобных средств при кашле у детей нецелесообразно, так как обладает "подсушивающим" слизистую оболочку эффектом, сгущает мокроту и затрудняет ее эвакуацию. Комбинация отхаркивающих средств с седативными и противокашлевыми препаратами у детей также часто нерациональна.

- Для эффективной эвакуации мокроты в комплексе лечения детей с бронхолегочной патологией целесообразно использовать ингаляции, постуральный и вибрационный массаж. Применение отхаркивающих средств должно сочетаться с назначением обильного питья (минеральная вода, чай, компот, морс, отвар сухофруктов и т.д.). Адекватная гидратация совершенно необходима для эффективного разжижения и эвакуации мокроты.

- Иногда при назначении отхаркивающих препаратов происходит непредсказуемо резкое снижение вязкости и значительное увеличение

количества отделяемой мокроты, что приводит к ухудшению бронхиальной проходимости. Клинически это проявляется усилением кашля, одышки, ухудшением общего состояния ребенка. В этих случаях необходима отмена или снижение дозы отхаркивающих средств. У детей раннего возраста, а также при выраженном рвотном рефлексе и высоком риске аспирации противопоказаны отхаркивающие препараты, увеличивающие объем секрета, усиливающие рвотный и кашлевой рефлекс.

- Выбор того или иного мукоактивного средства или их сочетаний должен определяться индивидуальными особенностями больного, характером заболевания, выраженностью кашля, экссудации, характером мокроты и опираться на знания механизмов действия и фармакокинетики лекарственных препаратов.

Литература

- Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Муколитические и фитотерапевтические средства. / Клиническая фармакология болезней органов дыхания. – М.: Универсум Паблишинг. – 1996.
- Беркоу Р., Флетчер Э. Руководство по медицине. В 2 т. (пер. с англ.). – М.: Мир. – 1997.
- Геппе Н.А., Малахов А.Б. Муколитические и противокашлевые средства в практике педиатра (лекция). // Детский доктор. – 1999. – №4.
- Делягин В.М., Быстрова Н.Ю. Антибактериальные и мукоактивные препараты. – М.: Алтус. – 1999.
- Замотаев И.П. Фармакотерапия в пульмонологии. – М. –1993.
- Игнатъева Е.П., Макарова О.В., Ноников В.Е. Современные отхаркивающие средства. // В мире лекарств. – 1998. – №1.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2 т. – М.: Медицина. –1993.
- Орлова А.В., Гембицкая Т.Е. Бронхиальный секрет: образование, выведение, изменение под влиянием лекарств. // Аллергия. – 1999. – №4.
- Самсыгина Г.А. Противокашлевая терапия: рациональный выбор. // В мире лекарств. – 1999. – №2.
- Самсыгина Г.А., Зайцева О.В. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия. // Педиатрия. – 2000, Прил.
- Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России. – М. – 1999.
- Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России. – М. – 2000.
- Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России. – М. – 2001.
- Таточенко В.К. Практическая пульмонология детского возраста (справочник). – М. – 2000.
- Федосеев Г.Б., Жихарев С.С. Основные механизмы защиты бронхолегочной системы. Болезни органов дыхания (под ред. Н.В.Путова), т.1. – М.: Медицина. – 1989. – С.112–143.

Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. – Рязань. – 2000.

Энциклопедия лекарств. Регистр лекарственных средств России. 7-е изд. – М. – 2000

Ялкупт С.И. Бронхиальная астма. – Киев. – 1998.

Lucas A.M., Douglas L.C. Principles underlying ciliary activity in the respiratory tract. // Arch.Otolaryng. – 1984. – V.20. – P. 518-541.

Lurie A., Poscal O., Castillon du Perron M. et al. La pharmacologie du transport mucociliaire. / Rev. Mal. resp. – 1985. – V.2. – P. 117-126.

Глава 8

Противокашлевые средства в детской пульмонологии

Кашель – один из важнейших механизмов реакции органов дыхания на изменение физиологического равновесия. Попадание в просвет бронхов инородных частиц, воспалительные изменения слизистой оболочки воздухоносных путей, воспалительные процессы в плевре приводят к раздражению нервных окончаний блуждающего нерва, афферентному возбуждению кашлевого центра и к появлению кашля [Рывкин А.И., Побединская Н.С., Малахов А.Б., 1998; Corryrn B., 1994].

Однако известны состояния, когда кашель теряет свою физиологическую целесообразность и не только не способствует разрешению патологического процесса в респираторной системе, но и приводит к развитию осложнений. Субъективное восприятие кашля может варьировать. Мучительный, навязчивый, малопродуктивный кашель, сочетающийся с болью в груди, одышкой, – это одна из ведущих жалоб при остром бронхите, фарингите, трахеите (табл. 8-1). Лечение кашля заключается в первую очередь в устранении его причины [Каркищенко Н.Н., 1996; Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В., 1996; Аверьянов В.В., Пашкова Т.Л., 1998; Чучалин А.Г., 1998; Геппе Н.А., Малахов А.Б., 1999]. Продуктивный кашель подавляется лишь в том случае, если он носит навязчивый, изнуряющий характер, мешает ребенку спать. В этом случае применяют симптоматическое лечение с использованием либо отхаркивающих, либо комбинированных противокашлевых средств [Геппе Н.А., Малахов А.Б., 1999].

Препараты, обладающие противокашлевым эффектом, делятся на три большие группы: противокашлевые средства центрального действия, противокашлевые средства периферического действия и разные комбинированные средства [Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В., 1996] (табл.8-2 и 8-3).

Таблица 8-1

Заболевания дыхательных путей, сопровождающиеся кашлем

Верхние дыхательные пути	Нижние дыхательные пути	Внегочечные причины кашля
Острая респираторно-вирусная инфекция	Бронхит	Рефлекторный
Острый ларингит	Бронхиолит	Психогенный
Эпиглотит	Коклюш	Опухоли органов дыхания
Синусит	Пневмония	Киста тимуса
Аллергический фарингит	Плеврит	Тимомегалия
Ринит	Муковисцидоз	Увеличение щитовидной железы
Трахеит		

Таблица 8-2

Противокашлевые препараты центрального и периферического действия

Препараты центрального действия		Препараты периферического действия
<i>Наркотические</i>	<i>Ненаркотические</i>	
Кодеин, Дионин, Морфин	Синекод, Глауент, Глауцин	Местные анестетики (лидокаин), смешанного действия (либексин)
Снижают возбудимость кашлевого центра, угнетают дыхание, угнетают рефлексы, вызывают привыкание, обладают снотворным эффектом, вызывают атонию кишечника	Обладают противокашлевым, спазмолитическим действием, не угнетают дыхание, не тормозят моторику желудочно-кишечного тракта, не вызывают привыкания, не влияют на качество сна	Подавляют чувствительность кашлевых рецепторов или афферентные пути регуляции

1. Противокашлевые средства центрального действия тормозят или подавляют кашлевой рефлекс, угнетают кашлевой центр в продолговатом мозге или связанные с ним высшие нервные центры.

2. Противокашлевые средства периферического действия подавляют чувствительность кашлевых рецепторов или афферентные пути регуляции.

Противокашлевые средства, воздействующие на центральные механизмы регуляции кашля, применяют для предотвращения формирования стойкого кашлевого рефлекса. Вследствие этого противокашлевые препараты, угнетающие центральные звенья кашлевого рефлекса, получили распространение в педиатрической пульмонологии как средства симптоматической терапии. Однако их побочные действия (формирование привыкания, опасность развития лекарственной зависимости) стимулировали поиск новых базисных субстанций. В результате длительных исследований создано новое синтетическое соединение **бутамирата цитрат (Синекод)** [Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В., 1996]. Бутамират быстро адсорбируется после орального приема. Гидролиз его начинается уже в плазме, а метаболиты также обладают противокашлевыми свойствами. Они, так же как бутамират, интенсивно связываются с плазмой (около 95%). Аккумуляции не наблюдается. Действие бутамирата – центральное, противокашлевое, снижение резистентности дыхательных путей, быстрое улучшение спирометрических показателей и газов крови – определяет хороший результат при лечении навязчивого кашля, в том числе при коклюше. Эффективность бутамирата сходна с таковой кодеина и по некоторым данным даже превышает ее. По сравнению с морфийными дериватами он не влияет на дыхательный центр, тонус кишечника и не вызывает лекарственной зависимости.

Таблица 8-3

Противокашлевые средства

Название препарата		Дозы и кратность назначения
Торговое	Генерическое (химическое)	
<i>Наркотические противокашлевые средства</i>		
Кодеин	метилморфин	Детям до 2 лет не назначают. Внутрь, детям от 3 до 7 лет – 0,001–0,004 г., от 8 до 12 лет – 0,005–0,0075 г., старше 12 лет – 0,01 г на прием 2–3 раза в сутки
Нео-кодион	Кодеина камфосульфат	Детям до 2 лет не назначают. Внутрь, детям от 3 до 7 лет – 0,001–0,004 г., от 8 до 12 лет – 0,005–0,0075 г., старше 12 лет – 0,01 г на прием 2–3 раза в сутки
<i>Ненаркотические противокашлевые средства</i>		
Тусупрекс	Тусупрекс	Внутрь, детям до 1 года – по 5 мг, старше 1 года – по 5–10 мг – 3–4 раза в сутки
Синекод	Бутамирата цитрат	Внутрь, перед едой. Капли для детей (4 раза в сутки), детям от 2 мес. до 1 года – 10 кап. от 1 до 3 лет – 15 кап., старше 3 лет 25 кап., сироп (отмеривают градуированным мерным стаканом), детям (3 раза в сутки) от 3 до 6 лет – 5 мл, от 6 до 12 лет – по 10 мл, 12 лет и старше – по 15 мл
Глауцин Глаувент	Глауцина гидрохлорид	Внутрь, после еды, детям 10–30 мг 2–3 раза в сутки
Либексин	Либексин	Внутрь, детям по 1/4 – 1/2 табл. 3–4 раза в сутки
<i>Комбинированные препараты</i>		
Стоптуссин	Цитрат бутимирата, гвайфенезин	Внутрь, после еды, соответствующее количество капель растворяют в 100 мл жидкости (вода, чай, фруктовый сок), при массе тела до 7 кг – по 8 кап. 3–4 раза в сутки, 7–12 кг – по 9 кап. 3–4 раза, 12–20 кг – по 14 кап. 3 раза, 20–30 кг – по 14 кап. 3–4 раза, 40–50 кг – по 25 кап. 3 раза, 50–70 кг – по 30 кап. 3 раза
Бронхосан,	Бромгексин, ментол, масла	Внутрь: детям до 2 лет – по 5 кап., 2–6 лет – по 10 кап., старше 6 лет по 20 кап. 4 раза в день
Гликодин	Декстрометорфан, терпин, левоментол	Внутрь: детям в возрасте от 4 до 6 лет по 1/4 чайной ложки 3–4 раза в сутки, детям от 7 до 14 лет – по 1/2 чайной ложки 3–4 раза в день
Окселадин (сироп)	Окселадин	Внутрь: детям 2–7 лет по 5–10 мг 3 раза в сутки, детям 8–18 лет – по 10 мг 3–4 раза в сутки
Фервекс от сухого кашля		Внутрь, растворив таблетку в 150 мл горячей воды, прием повторить через 6–8 часов, но не более 4 раз в день
Эвкабал – капли от кашля	Экстракт тимьяна, роснянки	Внутрь, детям младшего возраста (с 3 лет) – по 3–5 кап. 3 раза в день, детям дошкольного возраста – по 5–10 кап. 3 раза в день, детям школьного возраста – по 15–20 кап. 3 раза в день

Из препаратов периферического действия у детей обычно применяют **либексин**.

Таким образом, большое количество препаратов и методов лечения позволяет варьировать их назначение в зависимости от характера патологического процесса и индивидуальных особенностей ребенка.

Литература

- Аверьянов В.В., Пашкова Т.Л. Туссография – метод мониторинга кашля // Пульмонология. – 1998. – №2. – С. 28–30.
- Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. – М: Универсум Паблишинг. – 1996. – С. 131–141.
- Геппе Н.А., Малахов А.Б. Муколитические и противокашлевые средства в практике педиатра (лекция). // Детский доктор. – 1999. – №4. – С. 42–45.
- Каркищенко Н.Н. Фармакологические основы терапии. – М.: Медицина. – 1996. – С. 101–104.
- Рывкин А.И., Побединская Н.С., Малахов А.Б. и др. Рецидивирующий бронхит у детей. – Иваново, ИГМА. – 1998. – С. 125–158.
- Чучалин А.Г. Пульмонология в России и пути ее развития. // Пульмонология. – 1998. – №2. – С. 6–22.
- Corryn В. Pathology of interstitial lung diseases. // *Seimin. Respir. Crit. Care Med.* – 1994. – V. 15, №61. – P. 76.

Глава 9

Фармакотерапия при бронхитах у детей

Бронхиты – одно из наиболее распространенных заболеваний респираторного тракта в детском возрасте.

На симпозиуме педиатров-пульмонологов России, состоявшемся в НИИ педиатрии РАМН в 1995 г., бронхит был определен как “воспалительное заболевание бронхов различной этиологии (инфекционной, аллергической, физико-химической и т.д.)” [Рос. вестн. перинатол. и педиатрии, 1996, N2].

Выделены следующие формы бронхита у детей:

- острый бронхит (простой);
- острый обструктивный бронхит, бронхиолит;
- острый облитерирующий бронхиолит;
- рецидивирующий бронхит;
- рецидивирующий обструктивный бронхит;
- хронический бронхит;
- хронический бронхиолит (с облитерацией).

Наиболее частая форма бронхита у детей – острый бронхит.

Острый бронхит, как правило, связан с острой респираторно-вирусной инфекцией. Поражение нижних дыхательных путей, среди которых большую часть составляют бронхиты, регистрируется у 20% детей, больных ОРВИ (Таточенко В.К., 1987).

Среди этиологических факторов острого бронхита первичная роль отводится вирусам. Считается, что у 20% больных вирусы являются самостоятельной причиной болезни, вместе с тем в 40–45% случаев имеет место вирусно-бактериальная ассоциация. Возможно также сочетание вирусов с грибами, простейшими [Самсыгина Г.А., Зайцева О.В., 2000].

Отмечено, что у детей раннего возраста заболевание чаще всего связано с воздействием рино-синцитиального вируса. Вирус гриппа, парагриппа, аденовирус практически с одинаковой частотой встречаются во всех возрастных группах. Вирусная инфекция, поражающая бронхиальное дерево, может быть промотором бактериальной инфекции. При остром бронхите часто высевается пневмококк, гемофильная палочка, моракселла катаралис, а также микоплазмы, хламидии, грибы.

Повторные эпизоды бронхита, диагностируемые по 2–3 раза в год, определяют как рецидивирующий бронхит.

Из числа детей, состоящих на учете как часто болеющие, более 1/3 (27,9%) составляют больные рецидивирующим бронхитом [Почивалов А.В., 1998].

Хронический бронхит у детей – предмет многолетних дискуссий. Согласно учению С.П. Борисова о стадийном развитии хронического воспалительного бронхолегочного процесса, на протяжении длитель-

ного времени хронический бронхит рассматривался педиатрами лишь как стадия хронической пневмонии. Только в последние годы появились работы, свидетельствующие о месте и значении хронического бронхита, как одной из форм хронических неспецифических заболеваний легких у детей. На симпозиуме педиатров-пульмонологов (1995) хронический бронхит как самостоятельная нозологическая форма был включен в реестр хронических заболеваний легких у детей. Хронический бронхит был определен как хроническое распространенное поражение бронхов, характеризующееся продуктивным кашлем, разнокалиберными влажными хрипами в легких, наличием 2–3-х обострений заболевания в году на протяжении не менее 2-х лет. При этом обязательным условием диагноза хронического бронхита является исключение у больного других форм хронической патологии легких, протекающих с синдромом бронхита (муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, пороки развития легких и др.).

Согласно официальным данным, в России в 1999 году насчитывалось более 100000 детей и подростков, страдающих хроническим бронхитом [Здоровье населения России, 2000].

По данным Бюро медицинской статистики Комитета здравоохранения г. Москвы в 1991–1994 г.г. распространенность хронического бронхита среди подростков колебалась в пределах 372–427 на 100000 подросткового населения [Никитина Н.А. и др., 1998].

Определяющее значение в формировании хронического бронхита у детей придается инфекционным факторам. Общеизвестна также связь хронического бронхита с раздражающим действием поллютантов, курением. Курение – важный фактор в формировании хронического бронхита подростков. Пассивное курение может иметь определяющее значение в генезе хронического бронхита у детей. В семьях курящих хронический бронхит нередко выявляется и среди некурящих членов семьи, особенно у детей. Хроническому бронхиту свойственно диффузное поражение бронхиального дерева. Особенно страдают при этом бронхи среднего и мелкого калибра [Бойцова Е.В., Богданова А.Ф., 1995]. При хроническом бронхите отмечается гиперплазия слизистых желез, увеличение числа бокаловидных клеток, что приводит к гиперсекреции слизи. Уменьшается число реснитчатых клеток, утолщается базальная мембрана. Следствием этого является нарушение мукоцилиарного очищения [Muller K., Schmitz S., 1997]. Гиперсекреция и застой бронхиального секрета создают основу для персистенции бронхо-пульмональной инфекции.

Наиболее тяжелая форма бронхита – облитерирующий бронхиолит. Последний может в чрезвычайно короткие сроки привести к формированию хронической эмфиземы легких у детей [Розина Н.Н., Каганов С.Ю., 1995; Каганов С.Ю. и соавт., 1998].

Лечение детей, больных острым, рецидивирующим и хроническим бронхитом, включает противовоспалительную терапию, использование различных средств и методов, направленных на снижение гиперсекреции, улучшение мукоцилиарного очищения бронхов.

В фармакотерапии воспалительных заболеваний органов дыхания особое место занимают антибиотики. Вопрос о целесообразности использования антибиотиков при различных вариантах бронхитов обсуждается в литературе. Полагают, что при остром бронхите большинство больных не нуждается в назначении антибиотиков.

Антибиотикотерапия, по мнению В.К. Таточенко (2000), показана лишь при микоплазменном и хламидийном бронхитах.

Считают [Самсыгина Г.А., 1997], что показанием к назначению антибиотиков при остром бронхите у детей являются:

- выраженные симптомы интоксикации;
- гипертермия свыше 3-х дней;
- наличие обструктивного синдрома и клинической картины бронхолита и пневмонии;
- ранний возраст больного;
- затяжное течение заболевания.

При лечении больных хроническим бронхитом в периоде обострения антибиотикотерапии принадлежит ведущая роль.

А.Н.Цой и соавт. (1998) приводят результаты мультицентрового исследования, осуществленного в ряде стран Европы, которые показали, что 90% практикующих врачей считают необходимым назначение антибиотика при обострении хронического бронхита.

Оптимизация антибиотикотерапии базируется на строгих показаниях и адекватном выборе наиболее эффективного препарата с учетом антибиотикограммы. Для оценки этиологической роли микрофлоры, выделяемой из мокроты или бронхиального содержимого, в настоящее время используется количественный подход. Этиологически значимыми считаются те микроорганизмы, которые содержатся в биоматериале в концентрации не менее 10^6 – 10^7 клеток в 1 мл.

Современные исследования свидетельствуют о превалирующей роли в обострении хронического бронхолегочного процесса *H. Influenzae*, *S. Pneumoniae* и *Morax. Catarrhalis* [Середа Е.В., 1999; Синопальников А.И., Фесенко О.В., 1997; Кокосов А.Н., 1998]. Так, по данным Е.В.Середы и соавт. (1999), при обострении хронического бронхолегочного процесса гемофильная палочка составляет 61–70% выделенной флоры, в 69% в виде монокультуры, а в 27% в ассоциации с пневмококком. На долю пневмококка приходится 36–41%, *Bronchopneumococcus catarrhalis* – 4–10%. Проведенный при этом мониторинг определения чувствительности к антибиотикам показал, что гемофильная палочка сохраняет высокую чувствительность к ампициллину, амоксициллину, амоксиклаву, аугментину, су-

мамеду, цефалоспорином 2–3 поколения и аминогликозидам. Практически все штаммы гемофильной палочки были резистентны к оксацилину, олеандомицину и линкомицину, что свидетельствует о нецелесообразности их использования при лечении больных с обострением хронического бронхолегочного процесса. Пневмококк сохранил высокую чувствительность к препаратам пенициллинового ряда, макролидам, цефалоспорином.

T. Fill (1997) сформулировал ряд критериев для ориентации в выборе антибиотика при эмпирической терапии хронического бронхита:

1. Препарат должен быть эффективен в отношении наиболее частых возбудителей: *H. Influenza*, *S. Pneumoniae*, *Morax. Catarralis*.
2. Хорошо проникать в ткань бронхов.
3. Обладать хорошей переносимостью в терапевтической дозе.
4. Иметь выгодное соотношение стоимость/эффект.

В последние годы при эмпирической антибиотикотерапии хронического бронхита предпочтение отдается современным макролидам, цефалоспорином II–III поколения и амоксицилину (клавулату).

При лечении больных хроническим бронхитом используются преимущественно пероральный и парентеральный пути введения антибиотика.

У детей старшего возраста без выраженной гнойной интоксикации предпочтение отдается пероральному пути введения препарата. В этом случае особый интерес представляют современные макролиды. Они обладают антибактериальной активностью в отношении доминирующих пневмотропных возбудителей: высокой активностью в отношении *Str. Pneumoniae* и *Morax. Catarralis*, умеренной – в отношении *Haem. Influenza*. [Синопальников А.И., Фесенко О.В., 1997].

По мнению Е.В.Климанской и Ф.С.Возжаевой (1999) у больных с активным гнойным эндобронхитом при эндобронхиальном введении препарата концентрация его в очаге воспаления быстро снижается, в то же время при внутримышечном введении терапевтическая концентрация в очаге воспаления сохраняется длительно. На этой основе автором предложена схема антибиотикотерапии с различными путями введения (эндобронхиальным и внутримышечным) в зависимости от степени активности эндобронхита. Комбинированное эндобронхиальное и внутримышечное введение антибиотика обычно используется у больных с синдромом Картагенера, поликистозом, синдромом Вильямса-Кемпбелла, которые протекают с распространенным гнойным эндобронхитом.

При лечении бронхитов у детей получили распространение муколитические препараты. В педиатрической практике используется широкий спектр муколитиков, подробное описание которых приведено в главе 7.

При лечении бронхита у детей традиционно широко применяются лекарственные травы, уменьшающие вязкость мокроты и способствующие увеличению секрета. С этой целью применяются препараты алтея,

ипекакуаны, солодки и др. Эффективными фитопрепаратами являются мукалтин, бронхikum. В то же время следует учесть, что действие муколитиков не зависит от исходного состояния секрета, они могут делать его излишне жидким, что затрудняет мукоцилиарный транспорт [Орлова А.В., Гембицкая Т.Е., 1999]. Может возникнуть бронхоррея которая особенно опасна для детей раннего возраста. Кроме того, одновременно назначение муколитиков и антибиотиков способно менять активность препаратов. Так, в частности, амброксол, карбоцистеин, бромгексин при сочетанном применении с некоторыми антибиотиками (амоксциллином, цефуроксимом, рифампицином и др.) увеличивают их проникновение в бронхиальный секрет и активность [Синопальников А.И., Клячкина И.А., 1998]. В то же время смешивание при ингаляциях ацетилцистеина с антибиотиками приводит к их взаимной инактивации.

Важнейшее клиническое проявление бронхита у детей – кашель. В этой связи в педиатрической практике нашли широкое применение противокашлевые препараты. По характеру противокашлевого эффекта различают препараты с центральным и периферическим механизмом действия [Геппе Н.А., Малахов А.Б., 1999].

В последнее время в качестве препаратов противокашлевого действия с успехом используется синекод (бутамирата цитрат). Считается, что его эффективность сходна с действием кодеина, но препарат не оказывает подавляющего влияния на дыхательный центр. Комбинированный препарат стоптуссин обладает противокашлевым и бронхолитическим эффектом, связанным с периферическим местноанестезирующим действием на рецепторы бронхов.

Противокашлевые средства периферического действия (лидокаин, либексин) используются как симптоматическая терапия для снижения чувствительности кашлевых рецепторов.

Нельзя, однако, не заметить, что противокашлевые средства не рекомендуется комбинировать с муколитиками, так как при подавлении кашлевого рефлекса нарастает накопление слизи в дыхательных путях [Орлова А.В., Гембицкая Т.Е., 1998]. Подробнее описание применяемых в педиатрии противокашлевых средств дано в главе 8.

В последние годы в терапии бронхитов используют эреспал (фенспирид) – препарат, выпускаемый фирмой “Сервье” (Франция). Экспериментальные исследования показали, что фенспирид обладает многими фармакологическими свойствами, направленными на подавление воспаления в респираторной системе [Lima M.C.R. et al., 1988; Pipy B. et al., 1992; Thardin Y. et al., 1993; Quartulli F. et al., 1998].

Фенспирид влияет на метаболизм арахидоновой кислоты, тормозит поступление Ca^{2+} в клетку, снижает активность фосфолипазы А2. В результате блокируется образование конечных продуктов метаболизма арахидоновой кислоты – простагландинов и лейкотриенов. Последние,

как известно, обладают мощным провоспалительным и бронхоконстрикторным эффектом.

Фенспирид является антагонистом H₁-гистаминовых рецепторов. Прямое действие фенспирида на метаболизм арахидоновой кислоты потенцируется его антигистаминным эффектом. Фенспирид тормозит секрецию цитокинов, прежде всего фактора некроза опухоли α . Последний является мощным провоспалительным цитокином, стимулирующим секрецию муцина эпителиальными клетками трахеи и бронхов. Уменьшение образования медиаторов воспаления приводит к подавлению миграции эффекторных воспалительных клеток (макрофагов, полиморфно-ядерных лейкоцитов). Фенспирид оказывает также блокирующее влияние на α -адренорецепторы, стимуляция которых сопровождается увеличением бронхиальной секреции [Pipy B., Evrard Y., 1992].

Таким образом, фенспирид подавляет действие различных факторов, которые приводят к гиперсекреции, нарушению мукоцилиарного очищения, воспалительному процессу. По химическому строению и фармакологическому эффекту фенспирид не является ни стероидным, ни нестероидным противовоспалительным средством.

Имеющиеся в литературе сведения свидетельствуют об эффективности эреспала при острых респираторных заболеваниях, включая бронхиты и бронхиолиты у детей раннего возраста [Коровина Н.А. и др., 1999; Лебеденко А.А. и др.; и др., 1999].

В работе Г.Л.Балясинской и Д.В.Попова (2000) показана целесообразность применения эреспала у детей при острых синуситах, обострении хронических воспалительных процессов в придаточных пазухах носа. Препарат оказывал выраженное противовоспалительное действие на слизистую оболочку верхних дыхательных путей и околоносовых пазух. Имеются данные об эффективности эреспала при хронических бронхолегочных заболеваниях. Подчеркивается при этом его благоприятное влияние на показатели функции внешнего дыхания и газообмен [Akoun G. et al., 1991], мукоцилиарный клиренс [Oliviery D., Del Donno M., 1987]. Максимальная концентрация препарата в плазме при средней терапевтической дозе достигается через 6 ч после его приема внутрь. Период полувыведения составляет 12 ч, 90% препарата выводится из организма через почки с мочой и 10% через кишечник.

В России в 2000 г. проведено многоцентровое открытое изучение эффективности ферспирида при различных формах бронхитов у детей. В исследовании принимали участие: Научный Центр здоровья детей РАМН, Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ, Клиника детских болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Филиал Ивановской государственной медицинской академии (г. Владимир), Воронежская государственная медицинская академия.

Фенспирид был использован при лечении детей с острым, рецидивирующим и хроническим бронхитом. Суточная доза составляла 4 мг/кг на 2–3 приема в виде сиропа. Больные получали препарат в виде монотерапии или в комбинации с антибиотиками, отхаркивающими средствами.

В результате проведенного исследования установлено положительное влияние фенспирида на течение различных вариантов бронхита. Так, у больных острым бронхитом терапия фенспиридом без добавления антибиотика оказалась эффективной более чем в 90% случаев. Нельзя вместе с тем не заметить, что почти у половины больных, получавших только фенспирид (40% детей), и у аналогичного числа детей, получавших его в комбинации с антибиотиками (43% больных) лечение в течение недели было недостаточным. Исчезновение симптомов бронхита отмечено при продолжении курса терапии до 14 дней.

Достаточно эффективным было и включение эреспала в терапию больных рецидивирующим бронхитом в периоде обострения заболевания. У 98,1% в течение первых двух недель заболевания прекращался кашель, уменьшались или полностью исчезали физикальные изменения в легких, улучшались показатели функции внешнего дыхания.

Особый интерес представляли результаты лечения детей с хроническим бронхитом (у части из этих больных бронхит был проявлением синдрома Картагенера, поликистоза легких, синдрома Вильямса-Кемпбелла). Эта группа больных, как правило, (в 80% случаев) получала фенспирид в сочетании с антибиотиками. При оценке эффективности отмечено, что к 21 дню лечения у половины больных хроническим бронхитом исчез кашель и прекратилось выделение мокроты. В остальных случаях кашель стал более редким, изменился характер мокроты с гнойной на слизистую.

Динамика клинических проявлений заболевания у больных при приеме фенспирида была более быстрой и выраженной, чем у детей в контрольной группе, не получавших фенспирид.

Таким образом, фармакологические свойства фенспирида (эреспала) способствующие уменьшению воспаления, гиперсекреции, а также хорошая переносимость обосновывают целесообразность его включения в комплексную терапию бронхитов у детей.

Итак, лечение бронхита у детей – сложная и многогранная задача. Выбор фармакотерапевтических воздействий определяется формой заболевания (острый, рецидивирующий или хронический бронхит), характером возбудителя, активностью воспалительного процесса. Фармакотерапия бронхита у детей включает современные антибиотические препараты, средства, направленные на уменьшение бронхиальной гиперсекреции, улучшение дренажной функции бронхов и мукоцилиарного клиренса.

Литература

- Балясинская Г.Л., Попов Д.В. Терапия эреспалом заболеваний верхних дыхательных путей. // *Детский доктор*. – 2000. – №3. – 27 с.
- Бойцова Е.В., Богданова А.Ф. и др. Особенности воспалительного процесса в легких при хроническом бронхолите у детей. // *5 Нац. конгр. по болезням органов дыхания*. – 1995. – 1271 с.
- Геппе Н.А., Малахов А.Б. Муколитические и противокашлевые средства в практике педиатра. // *Детский доктор*. – 1999. – С. 4, 42–46.
- Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения. Статистические материалы. – М, 2000.
- Каганов С.Ю., Розина Н.Н., Дрожжев М.Е., Геппе Н.А. Хроническая обструктивная патология легких как проблема пульмонологии детского возраста. // В кн.: А.Г.Чучалина. Хронические обструктивные болезни легких. – М., С-П. – 1998. – С. 479–500.
- Климанская Е.В., Возжаева Ф.С. Пути оптимизации антибактериальной терапии хронических воспалительных заболеваний легких у детей. // *Росс. вестн. перинатол. и педиатрии*. – 1999. – №1. – С. 28–31.
- Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. // *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. – 1996. – №2. – С. 52–55.
- Коровина Н.А., Захарова И.Н., Овсянникова Е.М. и др. Применение фенспирида у детей раннего возраста с бронхообструктивным синдромом. // *Мат. конф. “Болезни органов дыхания у детей: диагностика, лечение, профилактика”*. М. – 1999. – С. 89–90.
- Лебеденко А.А., Швыдченко Н.Ю., Пайкова Д.С. и др. Использование препарата эреспал в лечении бронхообструктивного синдрома у детей. – Там же. – С. 89–90.
- Никитина Н.А., Буличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Распространенность хронических болезней органов дыхания и пневмонии среди подростков Москвы. // *Пульмонология*. – 1998. – №4. – С. 32–36.
- Орлова А.В., Гембицкая Т.Е. Бронхиальный секрет: образование, выведение, изменение под влиянием лекарств. // *Аллергия*. – 1999. – №4. – 37–42.
- Почивалов А.В. Клинико-иммунологические аспекты рецидивирующих бронхитов и бронхиальной астмы у детей. – Автореф. дис....докт. мед. наук. – 1998.
- Розина Н.Н., Каганов С.Ю. Хроническая пневмония у детей. /В кн. Пневмонии у детей. – М., 1995. – С. 233–257.
- Самсыгина Г.А. Антибиотикотерапия пневмоний и бронхитов у детей. *Метод. рек. ком.* – М. – 1997.
- Самсыгина Г.А., Зайцева О.В. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия. // *Педиатрия*. – М. – 2000. Прил., 24 с.
- Середа Е.В., Рачинский С.В., Волков И.К. и др. Лечение пороков развития легкого и бронхитов у детей. // *Рус. мед. журн.* – 1999. – 11. – 510–514.
- Середа Е.В. Современная терапия при бронхитах у детей. // *Детский доктор*. – 1999. – 2. – С. 30–32.

- Синопальников А.И., Фесенко О.В. Роль и место макролидов в лечении инфекций нижних дыхательных путей. – М. – 1997. – 29 с.
- Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Муколитическая терапия при хроническом обструктивном бронхите. //В кн.: А.Г.Чучалин “Хронические обструктивные болезни легких”. – М.,С-П. – 1998. – С. 275–291.
- Таточенко В.К. Острые бронхиты.//В кн.: “Болезни органов дыхания у детей” (под ред. С.В.Рачинского, В.К.Таточенко). М., 1987.
- Таточенко В.К. Практическая пульмонология детского возраста. – М. – 2000.
- Цой А.Н., Синопальников А.И., Архипов В.В. Антибактериальная терапия при обострении хронического обструктивного бронхита.//В кн.: А.Г.Чучалин “Хронические обструктивные болезни легких.” – М., С-П. – 1998. – С. 321–338.
- Akoun G, Arnaud F, Brauchon F. et al. Effekt of fenspiride sur la fonction respiratoire et gazometrie de patients presentant une bronchopathie chronique obstructive stable. // Eur.Resp.rev. –1991. –1, – p.2,51–65.
- Muller K., Schmitz S. Chronic bronchitis – alterations of the bronchial mucosa. // Wiad lek. – 1997. – 50. – p. 252–266.
- Lima M.C.R., Hatmi M., Martins M.A. et al. Mediators of inflammation and antagonism of experimental pleurisy in the rat by fenspiride. // Rhinology. – 1988, Suppl.4. – p. 87–95.
- Olivieri D., Del Donno M. Efficacy of fenspiride on mucociliary transport. // Bull Eur Physiopathol. resp. – 1987. –23, Suppl. – p. 12.
- Pipy B., Evrard Y. Inflammation experimentale et effets du fenspiride sur les cytokines, les metabolites de L'acide arachidonique et la migration cellulaire. //La Lettre du Pharmacologue. – 1992. – N6 (suppl.). – p. 13–19.
- Quartulli F., Pinelli E. et al. Le fenspiride inhibe les reponses induites par l'histamine dans une lignee celulaire epitheliale pulmonaire. //Eur J. Pharmacol. – 1998. – 348. – p. 297–304.
- Thardin Y., Berand M., Seguelas M.H. et al. Inhibition of LPS-induced TNF- α production in mouse inflammatory macrofages by fenspiride. //Eur.Res.J. – 1993. – vol.6 (suppl. 17). – 268S.
- Yilbert D.,Kunin C. Европейское руководство по клинической оценке противоиных лекарственных средств. – Смоленск, 1996.

Глава 10

Фармакотерапия при хронической обструктивной патологии легких у детей

Результаты исследований последних лет позволили получить объективные доказательства формирования хронических обструктивных болезней легких уже в раннем детском возрасте, в том числе на первом году жизни ребенка [Margraf L.R. et al., 1991; Northway W.H., 1990].

Бронхолегочную дисплазию и хронический бронхиолит с облитерацией следует рассматривать как отдельные формы хронических обструктивных болезней легких у детей. Эти заболевания включены в современную классификацию клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей как самостоятельные нозологические формы, в основе которых лежит хроническое неаллергическое воспаление нижних дыхательных путей с преимущественным поражением мелких бронхов и бронхиол (частичная или полная облитерация), деструкцией эластичной коллагеновой основы легких с формированием эмфиземы [Рос. вестн. перинатол. и педиатрии, 1996, N2.]. Эти изменения ведут к нарушению легочной вентиляции и газообмена и клинически проявляются одышкой, кашлем и стойкими физикальными изменениями в легких. Перечисленные клинико-морфологические проявления характерны для хронических обструктивных болезней легких [Черняев А.Л., Самсонова М.В., 1998]. Эти заболевания у лиц зрелого возраста характеризуется медленно прогрессирующей необратимой бронхиальной обструкцией с нарастающими явлениями дыхательной недостаточности. Известно, что хронический обструктивный бронхит, в конечном итоге приводящий к формированию хронической обструктивной болезни, в течение 10–15 лет протекает бессимптомно [Айсанов З.Р. и соавт., 2001].

Бронхолегочная дисплазия – это одна из форм хронических обструктивных заболеваний легких, которое развивается преимущественно у недоношенных детей, после острого эпизода дыхательных расстройств (респираторный дистресс-синдром) и применения механической вентиляции легких.

В настоящее время это страдание рассматривается как результат действия многих факторов, среди которых наибольшее значение придается незрелости легких и искусственной вентиляции с жесткими параметрами. Сочетанное воздействие высокой концентрации кислорода и положительного давления на выдохе, а также баротравма при длительной механической вентиляции играют, по-видимому, основную роль в развитии бронхолегочной дисплазии [Margraf L.R. et al., 1991; Northway W.H., 1990; Baraldi E. et al., 1997].

Для бронхолегочной дисплазии характерны плоская метаплазия реснитчатого эпителия и гипертрофия гладких мышц бронхов, интерстициальный отек, формирование облитерирующего бронхиолита со спадением альвеол и образованием воздушных кист [Богданова А.В. и соавт., 1999; Farrell P.A. et al., 1998]. Вторично может поражаться сердечно-сосудистая система (гипертензия малого круга кровообращения, легочное сердце). Нередко это состояние сопровождается нарушением физического развития ребенка.

Цитоморфологические исследования бронхиальных смывов показывают, что в течение 2–7 лет у больных сохраняются признаки хронического нейтрофильно-лимфоцитарного воспаления слизистой оболочки бронхов и повреждения мерцательного эпителия. Особенности морфологических изменений свидетельствуют о необходимости назначения больным мочегонных средств, бронхолитических и противовоспалительных препаратов.

Клинически заболевание проявляется симптомами необратимой бронхиальной обструкции, усиливающейся на фоне вирусной инфекции.

При выработке терапевтической тактики необходимо учитывать тяжесть бронхолегочной дисплазии, которая может быть определена по ряду клинических критериев. Выделяется три степени тяжести болезни. Легкая степень тяжести характеризуется появлением клинических симптомов обструкции при наложении вирусной инфекции. При средней степени тяжести отмечается тахипноэ при физической нагрузке, наличие сухих хрипов на выдохе и влажных мелкопузырчатых в период клинического благополучия. На фоне вирусной инфекции обструкция и тахипноэ усиливаются. Тяжелая степень бронхолегочной дисплазии характеризуется тахипноэ в покое и симптомами выраженной обструкции (коробочным оттенком перкуторного звука, ослабленным дыханием, мелкопузырчатыми и крепитирующими хрипами), признаками формирования легочного сердца [Старевская С.В. и соавт., 1997].

Лечение. В ходе лечения бронхолегочной дисплазии необходимо проведение оксигенотерапии для поддержания сатурации кислорода в пределах 94–96%, назначение стероидных препаратов с целью ликвидации воспалительных изменений в слизистой оболочке дыхательных путей, бронхолитических препаратов, а также антиоксидантов (жирорастворимых витаминов А и Е). В ряде случаев возникает необходимость в применении мочегонных средств [Barrington K.J., Finer N.N., 1998; Kari M.A. et al., 1993]. При применении фуросемида (6 мг/кг/сут) возможны побочные эффекты (гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипохлоремия). С учетом этого целесообразно использовать калий – магний сберегающие диуретики, к которым относится альдактон (3мг/кг/сут) и верошпирон (3,3 мг/кг/сут).

Бронходилататоры применяют в виде ингаляций через небулайзер. Бета-2-агонисты – сальбутамол, вентолин – 2,5 мг на ингаляцию, сальбутамол 100 мкг на ингаляцию, или комбинированный препарат – раствор беродула – 0,25 мл на ингаляцию, 3–4 раза в сутки. Длительность курса определяется тяжестью заболевания и степенью выраженности клинических симптомов обструкции.

Системная терапия кортикостероидами осуществляется дексаметазоном – 0,5–1 мг/кг/сут в острую фазу в течение 10–14 дней. Из ингаляционных кортикостероидов применяют бекотид – 50–100 мкг на ингаляцию 2–3 раза в сутки, фликсотид – 50 мкг на ингаляцию 2–3 раза в сутки, пульмикорт (через небулайзер) – 0,125 – 0,25 мг на ингаляцию 2–3 раза в сутки. Длительность курса варьирует. Детям с легкой и средней тяжестью бронхолегочной дисплазии лечение проводят длительно до клинического и рентгенологического улучшения (1мес – 2,5 года). При тяжелой форме суточная доза препарата может быть удвоена на срок до 14 дней и более. Общая продолжительность курса кортикостероидной терапии составляет от 1,5 до 3 лет. Чтобы избежать побочных эффектов гормональной терапии (кандидоз слизистой оболочки полости рта и дыхательных путей), целесообразно проводить обработку полости рта 2% раствором натрия бикарбоната до и после приема препарата.

Антибактериальные препараты назначаются при признаках микробного воспаления с учетом чувствительности выделенной микрофлоры.

Исходя из того, что наиболее тяжелое состояние у больных с бронхолегочной дисплазией отмечается на фоне интеркуррентной вирусной инфекции, родителям рекомендуется соблюдение строгого охранительного режима для ребенка. При угрозе инфицирования с профилактической целью назначается человеческий лейкоцитарный интерферон (интраназально). Если инфицирования избежать не удалось, то дозировка базисных препаратов (ингаляционных кортикостероидов) и симптоматических средств может быть изменена с учетом индивидуальных особенностей ребенка и характера заболевания. При длительном обострении – более 7 дней, характеризующемся фебрильной температурой, нарастающими катаральными симптомами, одышкой и дыхательной недостаточностью, рекомендуется проведение антибактериальной терапии коротким курсом (7–10 дней) с учетом выделенной микрофлоры или чувствительности к антибиотикам. При достижении клинической ремиссии базисная терапия ингаляционными кортикостероидами отменяется.

Систематическое наблюдение и лечение в течение 8 лет 182 детей с бронхолегочной дисплазией позволило выработать определенную тактику лечения больных (табл. 10-1). Отмечено клиническое выздоровление у детей с легкой и среднетяжелой формой заболевания при сохранении рентгенологических изменений в легких. У детей с тяжелой фор-

Тактика ведения детей с бронхолегочной дисплазией

Легкое течение	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение
ОТДЕЛЕНИЕ ПАТОЛОГИИ НОВОРОЖДЕННЫХ		
1. Ингаляционная кортикостероидная терапия 2. Бронходилататоры через аэроочамбер	1. Ингаляционная кортикостероидная терапия 2. Бронходилататоры через небулайзер	1. Системная кортикостероидная терапия с последующим переходом на ингаляционные препараты 2. Мочегонные средства 3. Бронходилататоры через небулайзер
АМБУЛАТОРНЫЙ ЭТАП		
Наблюдение	Базисная ингаляционная кортикостероидная терапия до клинико-лабораторной ремиссии (бекотид или фликсотид) через аэроочамбер	Базисная ингаляционная кортикостероидная терапия до клинико-лабораторной ремиссии (бекотид или фликсотид) через аэроочамбер + бронхолитики (беродуал) при выраженном БОС
ОБОСТРЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (При наложении респираторной вирусной инфекции, нарастании бронхиальной обструкции и дыхательной недостаточности)		
Амбулаторно или стационар – по показаниям	Стационар	Стационар
Изоляция в бокс		
Кислородотерапия по показаниям		
Бронхолитики через небулайзер или дозированные аэрозоли через аэроочамбер (беродуал или вентолин). Муколитики и мукокинетики (лазолван). При неэффективности – увеличение дозы ингаляционных кортикостероидов на период обострения с постепенным снижением дозы до базисной	Увеличение дозы ингаляционных кортикостероидов на период обострения с постепенным снижением дозы до базисной	Увеличение дозы ингаляционных кортикостероидов + системные кортикостероиды (дексазон) по показаниям
	Бронхолитики – через небулайзер или дозированные аэрозоли через аэроочамбер (беродуал или вентолин). Муколитики и мукокинетики (лазолван). При выраженном интерстициальном отеке легких – диуретики (лазикс, верошпирон)	
Антибактериальная терапия по показаниям при выраженной интоксикации и фебрильной лихорадке более 3-х дней		

мой к возрасту 3 лет наступает значительное улучшение клинического течения болезни. При отсутствии адекватной терапии бронхолегочная дисплазия становится основой хронического бронхиолита с облитерацией.

Хронический бронхиолит (с облитерацией) – хроническое воспалительное заболевание мелких бронхов и бронхиол, характеризующееся частичной или полной окклюзией дистальных дыхательных путей вследствие пролиферации фиброзной ткани в их стенке или просвете и проявляющееся клиническими симптомами необратимой обструкции. Синдром Маклеода представляет собой частный случай данного заболевания.

В начале века хронический бронхиолит был известен, как тяжелое осложнение широко распространенных детских инфекций – кори и коклюша [Скворцов М.А., 1946]. В настоящее время помимо бронхолегочной дисплазии выявлены и другие факторы, являющиеся причиной этого состояния в детском возрасте. Наиболее часто формирование хронического бронхиолита связывается с такими инфекционными агентами, как аденовирус 3, 7 и 21 типов, микоплазма пневмонии, респираторно-синцитиальный вирус, вирус кори и палочка коклюша [Hardy K.N. et al., 1988; Vecroft D.M.O., 1971]. Причинами хронического бронхиолита могут быть ожог дыхательных путей горячим воздухом и ингаляция угарного газа (при пожаре), аспирация инородных тел и желудочного содержимого. Морфологические признаки хронического бронхиолита выявлены также при муковисцидозе, первичной цилиарной дискинезии и пороках сердца с переполнением малого круга кровообращения.

При хроническом бронхиолите максимально повреждаются терминальные бронхиолы и мелкие бронхи. Их стенки утолщены, содержат воспалительный инфильтрат, состоящий в начале в основном из лимфоцитов и нейтрофилов, затем появляются фибробласты. Наличие клеточной инфильтрации свидетельствует об активности процесса. Просвет дыхательных путей на этом уровне сужен за счет пролиферации соединительной ткани, содержит слизистые пробки. Более крупные бронхи часто расширены с признаками хронического воспаления, альвеолярная ткань обычно эмфизематозно вздута, но может быть ателектазирована. Спектр морфологических изменений при хроническом бронхиолите колеблется от легкого воспаления и незначительного фиброза в бронхиальной стенке до полной облитерации просвета. Поражение носит мозаичный характер, патологические изменения соседствуют с участками нормальной легочной ткани [Авдеева О.Е. и соавт., 1998].

При хроническом бронхиолите результаты цитоморфологического исследования бронхоальвеолярной лаважной жидкости подтверждают нейтрофильно-лимфоцитарный характер воспаления слизистой оболочки бронхиального дерева. При этом независимо от активности воспа-

лительного процесса отмечается высокое содержание интерлейкина-8, интерлейкина-1 β , туморнекротизирующего фактора- α , дисбаланс в системе протеазы – антипротеазы. При иммунологическом исследовании крови у детей с хроническим бронхиолитом обнаруживается повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов, интерлейкина-4, иммуноглобулина Е и фактора некроза опухоли- α . Показатели гамма-интерферона остаются низкими, как в фазе ремиссии, так и в фазе обострения.

Клинические симптомы хронического бронхиолита определяются распространенностью и тяжестью морфологических изменений в легких. У части детей наблюдаются периодические затруднения дыхания или “экспираторные свисты”, напоминающие бронхиальную астму, или постоянная одышка, проявляющаяся тахипноэ и/или участием вспомогательной мускулатуры и западением уступчивых мест грудной клетки при дыхании. У больных с хроническим бронхиолитом выявляются характерные аускультативные признаки обструкции (удлинение выдоха, сухие свистящие хрипы) в сочетании с влажными мелкопузырчатыми хрипами, реже отмечаются локальные влажные мелкопузырчатые хрипы, или только сухие хрипы. Изменения функции внешнего дыхания, выявленные при спирографии, характеризуются обструктивными нарушениями разной степени. Формирование легочного сердца наблюдается у детей с тяжелым течением хронического бронхиолита. Нередко инструментальными исследованиями выявляется легочная гипертензия. Иногда отмечается дилатация и гипертрофия правых отделов сердца.

С учетом выраженности клинических проявлений, изменений функции внешнего дыхания и газового состава крови выделяются три степени тяжести болезни: легкая, средняя и тяжелая. В стадии обострения у всех детей с хроническим бронхиолитом можно выявить аускультативные и спирографические симптомы бронхиальной обструкции.

Современные подходы к терапии хронического бронхиолита суммированы в таблице 10-2.

Известно, что кортикостероиды обладают способностью влиять на иммунный ответ и процессы воспаления, тормозят рост фибробластов и синтез коллагена. Несмотря на противоречивость многочисленных исследований [Milner A.D., 1997; Milner A.D, Murray M., 1989], рядом авторов подтверждается эффективность использования системных кортикостероидов при бронхиолите для предотвращения развития хронических симптомов [Van-Woensel J.V.M. et al., 2000; Berget I. et al, 1998]. M. Wolf и V. Chernic (1979) считают оправданным применение системной гормональной терапии для лечения острого бронхиолита у детей. Рекомендуемая ими суточная дозировка составляет 1 мг/кг преднизолона или дексаметазона, длительность курса 3–7 дней. По нашим данным, системная кортикостероидная терапия должна использоваться у

Лечение детей с хроническим бронхолитом в зависимости от степени тяжести и стадии болезни

Степень тяжести	Антибактериальные средства	Кортикостероиды	Бронходилататоры	Мукорегуляторы	Кислородотерапия
Ремиссия					
Легкая	Не показаны				
Средняя	Не показаны	При свистящем дыхании ингаляционные кортикостероиды в средних дозах 4-6 недель	Холинолитики перед ингаляционными кортикостероидами	Назначаются при наличии постоянного кашля курсами по 2-3 недели, предпочтительно амброксол или карбоцистеин	Не показана
Тяжелая	Не показаны	Ингаляционные кортикостероиды длительными курсами в средних и высоких терапевтических дозах	Холинолитики перед ингаляционными кортикостероидами длительно	Показаны курсами по 2-3 недели, предпочтительно амброксол или карбоцистеин	Показана при PO_2 ниже 65 мм рт. ст.
Обострение					
Легкая	Показаны при симптомах микробного воспаления	Не показаны	Холинолитики 3 раза в день 2-3 недели до ликвидации обострения	Амброксол в ингаляциях, карбоцистеин или амброксол через рот 2-3 недели	Не показана
Средняя		Показаны в средних дозах	Холинолитики 3 раза в день. При отсутствии эффекта добавить бета-агонисты 3 раза в день		Показана при PO_2 ниже 65 мм рт. ст.
Тяжелая		Увеличение дозы ингаляционных кортикостероидов, при неэффективности добавить системные стероиды 1-2 мг/кг – 5-7 дней.	Холинолитики 4 раза в день, при отсутствии эффекта добавить бета-агонисты 4 раза в день. При отсутствии эффекта – эуфиллин в/в 1 мг/кг под контролем за концентрацией препарата в крови		

детей с хроническим бронхиолитом, если имеется угроза необходимости использования искусственной вентиляции при тяжелом обострении, системные кортикостероиды назначают одновременно с бронходилататорами и ингаляционными кортикостероидами.

Ингаляционные кортикостероиды обладают высокой противовоспалительной активностью. Их назначение позволяет уменьшить число эпизодов свистящего дыхания или полностью их исключить. Рекомендуется использование препаратов в течение 5–8 недель, повторные их назначения при возобновлении симптомов [Kajosaari M. et al., 2000]. По нашим данным, использование ингаляционных кортикостероидов у больных хроническим бронхиолитом позволяет облегчить течение заболевания, уменьшить число госпитализаций по поводу обострений. Доза и длительность курса подбирается индивидуально и зависит от тяжести болезни.

Определяющая роль в регуляции тонуса бронхиального дерева принадлежит бета-адренорецепторам, максимальная плотность которых находится на уровне средних и мелких дыхательных путей. Помимо влияния на тонус гладкомышечных клеток бронхов, бета-2-агонисты уменьшают количество секрета и отек слизистой оболочки бронхов. Эффект адrenomиметиков при хроническом бронхиолите не столь отчетлив, как при бронхиальной астме, так как ведущим механизмом обструкции является органическое сужение бронхов, а не их спазм. Однако, назначение бета-2-агонистов у части детей при обострении заболевания позволяет быстрее добиться улучшения состояния детей. У части больных не наблюдается улучшения спирометрических показателей после приема адrenomиметиков, но отмечаются положительные субъективные ощущения [Kajosaari M. et al., 2000; Price F.G., 1990]. В период обострения используется сальбутамол, вентолин (1–2 ингаляции 3–4 раза в день).

Отчетливым противовоспалительным эффектом обладают препараты ипратропиума бромида. У части больных с хроническим бронхиолитом ипратропиум бромид дает достоверно более выраженное улучшение показателей функции внешнего дыхания, чем адrenomиметики [Rubin V.K., Albers G.M., 1996; Трифонов В.В. и соавт., 1999]. Учитывая отсроченный эффект, длительное время действия и редкость побочных эффектов, препарат можно использовать как средство постоянной терапии у больных, имеющих выраженные обструктивные нарушения.

Наиболее распространенным препаратом является атровент, содержащий 20 мг ипратропиума бромида в одной ингаляционной дозе. При обострении или тяжелом течении болезни назначают 1–2 ингаляции препарата 3–4 раза в день в зависимости от возраста больных в течение 3 недель. В тяжелых случаях на короткий период обосновано применение комбинированной терапии бета-2-адrenomиметиками и ипратропиума бромидом.

Эуфиллин и теофиллин могут применяться у больных при тяжелом обострении в комбинации с ингаляционными бронходилататорами. Современный уровень терапии предполагает необходимость определения концентрации метилксантинов в крови. Следует учитывать, что эуфиллин усиливает секрецию соляной кислоты в желудке и расслабляет сфинктеры желудочно-кишечного тракта, способствует гастроэзофагальному рефлюксу и аспирации желудочного содержимого [Wolf M., Chernick V., 1979].

Больным с хроническим бронхиолитом рекомендуется применение муколитиков – ацетилцистеина, амброксола, карбоцистеина [Синопальников А.И. и соавт., 1998; Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В., 1996] (см. главу 7).

Антибактериальное лечение используется при обострении, имеющем признаки микробного воспаления, сопровождающемся длительной фебрильной лихорадкой и гнойной мокротой. У детей с хроническим бронхиолитом как правило, выделяется обычная пневмопатогенная флора (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*). Антибиотики назначаются в соответствии с чувствительностью и совместно с бронходилататорами.

Кислородотерапия используется у больных при обострении заболевания и снижении PO_2 ниже 65 мм рт. ст.

Одним из современных направлений терапии фиброзирующих процессов, инициированных вирусной инфекцией является лечение препаратами интерферона. Внутримышечное введение рекомбинантного альфа-2-интерферона у детей с острым вирусным бронхиолитом приводило к более быстрому улучшению состояния, чем в контрольной группе [Sung R.Y. et al., 1993].

Адекватная терапия хронического бронхиолита у детей способствует уменьшению частоты и продолжительности обострений, улучшению физического развития детей и качества их жизни.

Литература

- Авдеева О.Е., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Современные представления об облитерирующем бронхиолите. // Хронические обструктивные болезни легких. Под ред. Чучалина А.Г. – М., 1998. – С. 462–478.
- Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др. Хронические обструктивные болезни легких // Федеральная программа / Р.М.Ж. – 2001. – Т.9., № 1(120). – С. 9–35.
- Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. – М. – 1996. – С. 176.
- Богданова А.В., Попов С.Д., Нариманбеков Э.О., Старевская С.В. Ранние морфологические признаки хронической обструктивной болезни (бронхолегочной дисплазии) у детей раннего возраста. // Мат. 9 Нац. конгр. по болезням органов дыхания. – М., 1999. – LVII.13.

- Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 1996. – №2. – С. 71–75.
- Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Муколитическая терапия при хроническом обструктивном бронхите // Хронические обструктивные болезни легких. Под ред. Чучалина А.Г. – М. – 1998. – С. 462–478.
- Скворцов М.А. Патологическая анатомия важнейших заболеваний детского возраста. М. – 1946. – С. 89–121.
- Старевская С.В., Голубев С.В., Голубев В.А., Бойцова Е.В., Богданова А.В. Факторы риска формирования и клинические особенности бронхолегочной дисплазии у детей. // Сб. мат. Всерос. научно-практ. конф. «Проблемы терапевтической и хирургической пульмонологии у детей». – С-П. – 1997. – С. 101.
- Трифонов В.В., Бойцова Е.В., Богданова А.В., Яковлева Н.Г. Изучение обратимости нарушений проходимости дыхательных путей при хроническом облитерирующем бронхиолите. // Мат. 9 Нац. Конгр. по болезням органов дыхания. – М. – 1999. – LXI. 3.
- Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия хронических обструктивных заболеваний легких. // Хронические обструктивные болезни легких. Под ред. Чучалина А.Г. – М. – 1998. – С. 366–401.
- Baraldi E., Carra S., Vencato F. et al. Home oxygen therapy in infants with bronchopulmonary dysplasia a prospective study. // European Journal of Pediatrics. – 1997. – Vol.156, №11. – P.878–882.
- Barrington K.J., Finer N.N. Treatment of bronchopulmonary dysplasia. A review // Clinics in Perinatology. – 1998. – Vol.25. – P.177–202.
- Becroft D.M.O. Bronchiolitis obliterans, bronchiectasis, and other sequela of adenovirus type 21 infection in young children. // J. Clin. Path. – 1971. – Vol.24. – P.72–82
- Berget I., Argaman Z., Schwatz S.B. et al. Efficacy of corticosteroids in acute bronchiolitis: short-term and long-term follow-up. // Pediatr. Pulmonol. – 1998. – Vol.26, №6. – P.162–166.
- Farrell P.A., Fiascone J.M. Bronchopulmonary dysplasia in the 1990s a review for the pediatrician. // Curr. Probl. Pediatr. – 1998. – Vol.27. – P.129–163.
- Hardy K.N., Schidlow D.V., Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. // Chest. – 1988. – Vol.3. – P.460–466
- Kari M.A., Heinonen K., Ikonen R.S. et al. Dexamethasone treatment in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. // Arch. Dis. Child. – 1993. – 68. – P.566–569.
- Kajosaari M., Syvanen P., Forars M. Inhaled corticosteroids during and after respiratory syncytial virus-bronchiolitis may decrease subsequent asthma. // Pediatr. Allergy Immunol. – 2000. – Vol.11, №3. – P.198–202.
- Margraf L.R., Tomashefsky J.F. Bruce M. et al. Morphometric analysis of the lung in bronchopulmonary dysplasia. // Am. Rev. Respir. Dis. – 1991. – Vol.143. – P.391–400.
- Milner A.D. The role of corticosteroids in bronchiolitis and croup. // Thorax. – 1997. – Vol.52. – P.595–597.

- Milner A.D, Murray M. Acute bronchiolitis in infants: treatment and prognosis. // *Thorax*. – 1989. – Vol.44. – P.1–5.
- Northway W.H. Bronchopulmonary dysplasia: then and now. // *Am. J. Dis. Child*. – 1990. – Vol. 65. – P.1076–1081.
- Price F.G. Acute and long-term effect of viral bronchiolitis in infancy. // *Lung*. – 1990. – Suppl.1. – P.414 – 421.
- Rubin B.K., Albers G.M. Use of anticholinergic bronchodilatation in children. // *Am. J. Med*. – 1996. – Vol.29, №100 (1A). – P.49–53.
- Sung R.Y., Yin J., Oppenheimer S.J. et al. Treatment of respiratory syncytial virus infection with recombinant interferon alfa-2a. // *Arch. Dis. Child*. – 1993. – Vol.64, №4. – P.440–442
- Van-Woensel J.B.M., Kimpen J.L.L., Sprikkelman A.B. et al. Long-term effects of prednisolon in acute phase of bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. // *Pediatric Pulmonology*. – 2000. – Vol.30, №2. – P.92–96.
- Wolf M., Chernick V. Bronchiolitis. // *Am. Rev. Respir. Dis*. – 1979. – Vol.118. – P.759–780.

Глава II

Эндобронхиальные методы лечения хронических заболеваний легких

В диагностике и лечении бронхолегочных заболеваний у детей достигнуты значительные успехи, однако, по-прежнему серьезную терапевтическую проблему представляет хронический микробно-воспалительный процесс в нижних дыхательных путях, который сопровождает многие нозологически неоднородные заболевания легких. К ним относятся бронхоэктазы и хронический бронхит, инфицированные пороки развития бронхов и легких, хроническое воспаление в нижних дыхательных путях при наследственно-обусловленных заболеваниях и иммунодефиците. Именно эндобронхит определяет упорный характер течения и неудовлетворительный эффект медикаментозного лечения. В этой связи возникает необходимость выделения важнейших факторов, влияющих на течение и исход заболевания. Во-первых, это биологические особенности возбудителей воспалительного процесса в бронхолегочной системе и, во-вторых, состояние эскалаторной функции бронхов.

Сущность хронически текущего воспаления в бронхах тесно связана в своем развитии с инфекцией. Основными возбудителями обострения хронического бронхолегочного процесса являются гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae*), высеваемая в монокультуре (45%–60%) или в ассоциации с пневмококком (*Streptococcus pneumoniae*), и пневмококк, доля которого в этиологической структуре хронического воспаления составляет 31–66% [Порубиновская Н.М., Климанская Е.В., Жуковский А.М., 1974; Вишнякова Л.А. и др., 1980; Сахарова А.Е., 1987; Середа Е.В., Катосова Л.К., Платонова М.М., 1998]. Весьма существенно то обстоятельство, что большинство антибиотиков имеют высокую минимальную подавляющую концентрацию для гемофильной палочки. Низко активны по отношению к *H. influenzae* естественные пенициллины и макролиды, природно устойчив к аминогликозидам пневмококк [Сидоренко С.В., 1998; Страчунский Л.С., Жаркова Л.П., 2000]. Выделенные от больных с хроническими заболеваниями легких пневмококк и гемофильная палочка стойко резистентны ко многим антибиотикам. Присущие бронхопатогенным микробам биологические особенности существенно ограничивают выбор антибиотика и возможность достаточной концентрации препаратов в легких для подавления инфекционного агента.

В решении проблемы повышения эффективности лечения хронического бронхита важное место занимает коррекция нарушенной защитно-эвакуаторной функции бронхов. Нарушение дренажной функции обусловлено воспалительными изменениями слизистой оболочки и метаплазией бронхиального эпителия. Нарушение же эвакуации содержимого дыхательных путей ведет к скоплению мокроты. Сгущаясь, она полнос-

тью или частично obtурирует просветы бронхов, препятствуя нормальной вентиляции и газообмену. В этих условиях включение в терапию секретолитических и отхаркивающих средств, ингаляций лекарственных препаратов направленного действия недостаточно для нормализации эвакуаторной функции бронхов. Скопившаяся слизь представляет собой оптимальную среду для развития бактерий, рецидива обострения, нагноения. В этих условиях очевидна необходимость проведения активных мероприятий, направленных на восстановление бронхиальной проходимости и борьбу с инфекцией. Антибактериальная терапия является важной составной частью комплексного лечения легочного заболевания. Весьма эффективным методом восстановления и поддержания эвакуаторной функции бронхов является бронхоскопия, терапевтические возможности которой в последние годы расширились, а опасность осложнений значительно уменьшилась и практически отсутствует [Климанская Е.В. и др., 1988]. Комплекс эндобронхиальных методов обеспечивает возможность непосредственного прямого терапевтического воздействия на факторы, поддерживающие активное воспаление в бронхолегочной системе. К ним относятся промывание бронхов с прямой аспирацией и локальное введение антибактериальных препаратов [Савельев В.С., Буянов В.М., Лукомский Г.И., 1985].

Методика бронхоскопии. Детям школьного возраста проводится фибробронхоскопия под местной анестезией. У детей младшей возрастной группы бронхоскопия выполняется под наркозом с использованием жесткого бронхоскопа в условиях искусственной вентиляции легких в течение исследования.

Первый, *диагностический*, этап бронхоскопии включает визуальную оценку состояния слизистой оболочки и аспирацию бронхиального содержимого в стерильные "ловушки" для последующего лабораторного исследования (бактериологического, цитологического и пр.). Эндоскопически хронический бронхит проявляется различной выраженности воспалительными изменениями слизистой оболочки и патологической секрецией, то есть эндобронхитом. Утолщение слизистой оболочки и бронхиальных шпор, сопровождающееся уменьшением калибра бронхов и их устьев, излишнее скопление содержимого с obtурацией периферических бронхов свидетельствует о нарушении эскалаторной функции и определяет показания к бронхиальному "лаважу". Наиболее полное представление о тяжести эндобронхита можно получить путем визуальной оценки степени гиперемии и набухания слизистой оболочки и распространенности этих изменений. Используя визуальные эндоскопические критерии воспаления (отек, гиперемия слизистой оболочки и их распространенность по длиннику бронхов, количество и качество содержимого дыхательных путей) в совокупности с результатами бактериологического исследования бронхиального секрета количествен-

ными методами, можно достаточно точно диагностировать интенсивность эндобронхита [Андрющенко Е.В., 1985].

При 3-ей степени активности эндобронхита (выраженное обострение) – эндоскопическая картина характеризуется распространенными воспалительными изменениями, выходящими за пределы долевых бронхов. Слизистая оболочка отечная, ярко гиперемирована, местами разрыхлена с фибринозными пленками, межсегментарные шпоры утолщены, повышенная слизисто-гнойная или гнойная секреция. При бактериологическом изучении содержимого бронхов выявляется высокий уровень микробной обсемененности, превышающей 10^6 – 10^7 микробных тел в 1 мл секрета. Клиническая манифестация в виде кашля с отхождением мокроты наблюдается у большинства больных (у 85%). При аускультации в легких постоянно выслушиваются разнокалиберные влажные хрипы. Изменения крови воспалительного характера выявляются у 2/3 больных.

При 2-ой степени активности эндобронхита – визуально отмечаются локальные воспалительные изменения, гнойно-слизистое отделяемое, уровень бактериальной обсемененности составляет 10^4 – 10^5 микробных тел в 1 мл секрета. Кашель у больных непостоянный или постоянный с периодическим отхождением слизисто-гнойной мокроты. В легких могут выслушиваться локальные влажные хрипы в зонах, соответствующих пораженным сегментам легких. Воспалительные изменения в периферической крови не характерны.

При 1-ой степени активности эндобронхита – эндоскопическая картина характеризуется умеренно выраженными распространенными или локальными воспалительными изменениями, слизистая оболочка незначительно гиперемирована, пастозная, бронхиальные устья свободные, секреция скудная слизистая. Результаты бактериологического исследования – отрицательные.

Второй этап – *санационная бронхоскопия*, являющаяся собственно эндобронхиальной терапией, включает “туалет” бронхов и локальное введение антибиотиков. Техника лечебной бронхоскопии проста. Оценив состояние слизистой оболочки, бронхиальных путей и секреции, приступают к туалету бронхов. В это понятие входит ряд мероприятий местного терапевтического воздействия: прямая аспирация содержимого нижних дыхательных путей катетером; “лаваж” (промывание) бронхов растворами направленного действия (физиологический, муколитические, бронхолитические, антисептические) с повторной тщательной аспирацией из бронхов. Оптимальным следует признать “микрولاваж” – промывание небольшими количествами растворов в пределах 5–10–20 мл с последующей аспирацией содержимого дыхательных путей. В качестве раствора для “лаважа” предпочтительнее использовать теплый физиологический раствор. Он не оказывает побочного действия, не вли-

яет на реологию слизи, уменьшает ее поверхностное натяжение, что облегчает естественную эвакуацию и позволяет осуществить полноценную аспирацию. В активную фазу воспаления бронхиальный секрет легко поступает из бронхиальных устьев. В начале ремиссии бронхиальный секрет скапливается в периферических отделах сегментарных бронхов, количество его уменьшается. Для улучшения оттока секрета из сегментарных бронхов полезно смазать слизистую оболочку в области устья раствором адреналина или эфедрина. Благодаря этому уменьшается отек слизистой оболочки, восстанавливается проходимость бронхов, улучшается отток слизи. Повышение эффективности “лаважа” и туалета в эту фазу течения воспаления достигается использованием растворов секретолитического действия (мистаброн, ацетилцистеин и др.).

Заключительным этапом лечебной бронхоскопии является введение антибиотиков, растворенных в 2–3 мл жидкости, непосредственно в пораженные зоны бронхолегочной системы. Выбор антибиотика осуществляется в соответствии с чувствительностью выделенных микробов. По уровню природной активности успешно перекрывают круг ведущих возбудителей инфекций нижних дыхательных путей аминопенициллины [Сидоренко С.В., 1998].

В зависимости от степени выраженности эндобронхиальных изменений и их динамики на фоне проводимой терапии лечебные бронхоскопии осуществляются с интервалом 3–7 дней. Курс лечения – от 2-х до 6–8 процедур.

С начала 70-х годов лечебная бронхоскопия широко внедрилась в педиатрические стационары пульмонологического профиля [Климанская Е.В., 1972; Климанская Е.В. и др., 1994; Thal W., 1972]. Эндобронхиальное введение антибиотиков было обосновано эмпирически установленными преимуществами локальной антибиотикотерапии при различных легочных и внелегочных заболеваниях. Однако достаточно высокая терапевтическая эффективность санационной бронхоскопии не всегда обеспечивает выполнения задачи профилактики рецидивов инфекции [Климанская Е.В. и др., 1988]. У подавляющего большинства детей исчезают или заметно уменьшаются клинические симптомы болезни. Повышается эффективность кашля, снижается количество и изменяется качество отделяемой мокроты. Отмечается положительная динамика аускультативных данных. Вместе с тем, полностью ликвидировать воспалительный процесс в бронхах удается редко. Антибактериальная терапия не приводила к элиминации бактериальных агентов и они продолжали высеваться из бронхиального секрета. Только у 30% больных с ограниченными воспалительными изменениями (преимущественно при деформирующем бронхите) достигается полное исчезновение эндобронхита и клинических проявлений заболевания. У каждого второго больного с распространенными формами хронической пневмонии лечение оказывается мало эффектив-

ным и не удается уменьшить интенсивность бактериального воспаления. Терапевтическая результативность бронхоскопии, таким образом, обуславливается преимущественно восстановлением и поддержанием бронхиального дренажа и легочной вентиляции путем механической очистки дыхательных путей от патологического содержимого, а не антибактериальным эффектом антибиотиков.

Изучение фармакокинетики антибиотиков, используемых в лечении детей, больных хронической пневмонией, позволило нам рассмотреть проблемы малой эффективности антибактериальной терапии хронического бронхита и определить пути, которыми достигается ее результативность [Лекомцева Ф.С., 1979; Климанская Е.В., Лекомцева Ф.С., 1981; Навашин С.М., Фомина И.Л., 1982; Андрющенко Е.В., 1985; Климанская Е.В., Возжаева Ф.С., 1999].

В частности, у 25 детей, оперированных по поводу бронхоэктазов, на фоне предоперационной антибиотикотерапии проведено сопоставление концентраций использованных антибиотиков в сыворотке крови, бронхиальном секрете и в различных участках резецированного легкого (табл. 11-1). Во-первых, оказалось, что независимо от пути введения концентрации антибиотиков в бронхиальном секрете близки их уровню в зоне хронического легочного воспаления (зона пневмосклероза). Это позволило использовать бронхиальный секрет в качестве биологической среды, уровень концентрации антибиотиков в которой отражает их уровень в хронических очагах легочного воспаления. Во-вторых, абсолютные концентрации антибиотиков в сыворотке крови отличаются от их уровней, достигаемых в зонах хронического воспаления, они были равны или приближались к абсолютным концентрациям в здоровых участках легкого.

Известно, что одним из важнейших факторов, влияющих на эффективность антибактериальной терапии, является достаточность уровня

Таблица 11-1

Концентрация антибиотиков в различных участках резецированного легкого, в бронхиальном секрете и в сыворотке крови

Антибиотик	Путь введения	Интервал исследования после введения антибиотика (в часах)	Количество определений	Концентрация в мкг/мл ($M \pm m$)			
				Здоровая ткань легкого	Зона пневмосклероза	Бронхиальный секрет	Сыворотка крови
Доксициклин	Энтеральный	3-4	10	2,9±0,6	0,4±0,04	0,37±0,12	2,3±0,31
				P<0,002		P<0,001	
Ампициллин	Внутримышечный	0,5-1	10	3,0±0,5	0,75±0,1	0,57±0,07	6,0±1,6
				P<0,05		P<0,01	
Ампициллин	Эндобронхиальный	72	5	0,39±0,1	1,2±0,2	1,1±0,08	0,4±0,1
				P<0,05		P<0,02	

антибиотика в месте его непосредственного действия, а неадекватные концентрации препаратов являются одной из причин неэффективности лечения [Навашин С.М., Фомина И.Л., 1982]. Фармакокинетические исследования показали также, что у больных детей антибиотики с трудом проникают в очаги бронхолегочной инфекции. При этом были получены объективные доказательства преимущества эндобронхиального пути введения антибиотиков, при котором достигаемая концентрация препаратов в пневмосклеротически измененных зонах легких с хроническими очагами инфекции значительно превышает их уровень в сыворотке крови и в здоровых участках легочной ткани [Лекомцева Ф.С., 1979; Давлетшина А.А., 1991].

Как показали наши исследования (табл. 11-2), после *внутримышечного* введения антибиотика в рекомендуемых режимах в *сыворотке крови* пиковые уровни ампициллина, равные 2,80 мкг/мл, наблюдались через 3–4 ч. В бронхиальном секрете уровни ампициллина на протяжении курса лечения оставались низкими и не превышали 0,86 мкг/мл.

Высокие уровни ампициллина в бронхиальном секрете, равные 4,05–1,1–0,99 мкг/мл, наблюдались после эндобронхиального введения одной возрастной суточной дозы соответственно через 48, 72 и 120 ч. Одновременно концентрации ампициллина в сыворотке крови в эти же временные сроки оставались низкими, соответственно 0,65–0,34–0,1 мкг/мл.

Заметное влияние на уровни антибиотиков в бронхах и в сыворотке оказывала степень активности бронхиальной инфекции [Андрющенко Е.В., 1985; Лекомцева Ф.С., 1979]. При высокой, 3-ей степени активности эндобронхита, уровни антибиотиков в бронхиальном секрете при системном (внутримышечном или энтеральном) введении в 1,2–1,5 раза

Таблица 11-2

Средние концентрации антибиотиков (мкг/мл) в бронхиальном секрете и сыворотке крови у больных хронической пневмонией при различных способах введения антибиотиков

Способ введения	Вид антибиотика	Число проб исследований	Интервал забора проб (в часах)	Концентрация антибиотиков (мкг/мл)	
				В бронхиальном секрете	В сыворотке крови
Внутримышечный	Пенициллин	127	3–4	0,22±0,03	1,17±0,20
	Ампициллин	99		0,86±0,22	2,80±0,68
	Цефамизин	76		0,62±0,09	14,01±1,80
Эндобронхиальный	Пенициллин	183	48–96	1,90±0,44	0,72±0,20
	Ампициллин	60	48	4,05±1,30	0,65±0,32
			72	1,1±0,1	0,34±0,1
			120	0,99±0,28	0,1±0,05
Энтеральный	Пенициллин (ФАУ)	41	3–4	0,15±0,03	0,39±0,10
	Цефуроксим	63		1,05±0,26	3,44±0,46
	Эриглан	156		2,55±0,48	3,63±0,33
	Эрик	57		2,0±0,60	3,30±0,92

превышают те концентрации, которые достигаются при внутрибронхиальном введении препаратов. Для ампициллина это соответственно 0,82 и 0,68 мкг/мл. При 2 степени активности эндобронхита более высокие концентрации ампициллина в бронхах достигаются при эндобронхиальном введении. В эту же фазу воспаления в бронхах отмечены очень низкие уровни антибиотика, если он вводился внутримышечно, соответственно уровни ампициллина в бронхиальном секрете при локальном введении составили 3,87 мкг/мл, при внутримышечном – 0,24 мкг/мл.

Объяснение этому явлению следует искать в особенностях хронического патологического процесса в бронхах, характеризующегося наличием выраженных фиброзно-склеротических изменений и стойкой дискринией, которые создают препятствия на пути диффузии антибиотиков. При обострении инфекции и воспаления усиливается кровоснабжение, улучшается микроциркуляция, восстанавливается капиллярно-бронхиальная проницаемость, возрастает диффузия антибиотиков из сыворотки крови в хронические очаги бронхолегочной инфекции. Но в этих условиях антибиотики также легко покидают патологические ткани.

По мере стихания воспалительной реакции и снижения капиллярно-бронхиальной проницаемости уровни парентерально и энтерально введенных антибиотиков в бронхиальном секрете падают, а уровень эндобронхиально вводимых препаратов возрастает.

Сопоставление уровней концентраций антибиотиков в бронхиальном секрете при системном и местном введении антибиотиков в различные фазы течения эндобронхита с минимальной подавляющей концентрацией (МПК) этих препаратов для наиболее частых бронхопатогенов показало, что достаточные для подавления роста пневмококков, они не являются терапевтическими для большинства (более 50%) штаммов палочки инфлюэнцы. Тем самым создается угроза рецидива. Исходя из того, что в фазе обострения хронические очаги инфекции становятся доступными для воздействия антимикробных средств, некоторые авторы предлагают применение в период повышенной капиллярной проницаемости высокодозовой ударной терапии в течение короткого отрезка времени [May T.R., 1965]. Фармакокинетические исследования показали, что при обострении хронического воспалительного процесса обеспечение бронхов терапевтически действенными концентрациями антибиотиков в отношении ведущих бронхопатогенов возможно при использовании сочетанного, одномоментного системного и локального введения антибиотиков (рис. 11-1). При таком сочетанном способе введения препарата уже на 3–5-е сутки лечения достигается высокий терапевтический уровень ампициллина в бронхах, составляющий 3,7–6,9 мкг/мл и нарастающий к 10-му дню до 7,3 мкг/мл. При этом в сыворотке крови концентрация антибиотика на протяжении всего курса сочетанного введения препарата не превышала терапевтических значений. При дина-



Рис. 11-1. Концентрация ампицилина в сыворотке крови и в бронхиальном секрете при сочетании способе введения (в мкг/мл)

мической оценке интенсивности эндобронхиального воспалительного процесса отмечена его регрессия, на 9–10-е сутки лечения эндоскопически и бактериологически определяется 2-ая степень активности. Это является основанием для отказа от дальнейшего парентерального введения антибиотиков и перехода на эндобронхиальный путь.

Таким образом, данные изучения и оценки фармакокинетики антибиотиков при хронических бронхолегочных заболеваниях показывают, что оптимальная схема антибиотикотерапии должна предусматривать последовательное использование различных путей и режимов введения антибиотиков с учетом степени активности эндобронхита.

Новый подход к проведению санационной бронхоскопии при хроническом бронхите предусматривает дифференцированную в зависимости от степени активности воспаления антибиотикотерапию. Сущность ее заключается в том, что в период максимальной активности инфекционного воспаления (3 степень активности эндобронхита) на протяжении 9–10 дней проводится внутримышечное введение антибиотика, выбранного с учетом антибиотикограммы индивидуально для каждого больного, в режимах, рекомендуемых для данного класса антибиотика. Одновременно тот же препарат в средней возрастной суточной дозе, разведенный в 2–3 мл физиологического раствора, инстиллируется в бронхи во время лечебной бронхоскопии с интервалом в 3 дня. По мере регрессии активности эндобронхита прекращают внутримышечное введение антибиотика и продолжают лишь эндобронхиальное его введение, увеличивая интервалы до 5 суток. Длительность курса лечения определяется исходными показателями степени активности эндобронхита, ха-

рактерных морфологических изменений и количеством вовлеченных в патологический процесс бронхолегочных сегментов. Средняя продолжительность лечения эндобронхита 3-ей степени активности составляет 20 дней, в течение которых проводится 5–7 лечебных бронхоскопий. Подавление бронхиальной инфекции и снижение активности эндобронхита до 1-ой степени достигается на 20–25 день лечения у 80–90% больных. При исходно диагностированной 2-ой степени активности эндобронхита антибиотики вводятся только эндобронхиально, при этом сохраняется интервал в 3–5 суток, что обуславливается недостаточной дренажной функцией бронхов. При эндобронхите 1-ой степени активности антибиотики не показаны, бронхоскопия направлена лишь на восстановление дренажной функции бронхов.

Санационная бронхоскопия у детей проводится жесткими аппаратами под наркозом или под местной анестезией фибробронхоскопом. Фибробронхоскопия, по сравнению с жесткой, обладает большими возможностями и преимуществами [Андонова Р.Р., 1991; Lin CD., 1998; Godfrey S., 1997]. Она позволяет прицельно вводить лекарственные растворы в патологический очаг и осуществлять постоянный визуальный контроль за эффективностью “лаважа”.

Таким образом, использование во время лечебной бронхоскопии комплексной эндобронхиальной терапии обеспечивает возможность непосредственного прямого терапевтического воздействия на различные патогенетические звенья воспалительного процесса в бронхолегочной системе. Комплекс эндобронхиальных методов, которыми располагает бронхология, позволяет эффективно лечить больных с хроническими бронхолегочными заболеваниями, предупреждая рецидивы инфекции и прогрессирование необратимых изменений.

Литература

- Андонова Р.Р. Сравнительная оценка ригидной и фибробронхоскопии при лечении хронических гнойно-воспалительных заболеваний легких у детей. – Дисс... канд. мед. наук. – М. – 1991.
- Андрющенко Е.В. Дифференцированная антибиотикотерапия хронической неспецифической пневмонии у детей. – Дисс.... канд. мед наук. – М. – 1985.
- Вишнякова Л.А., Герасимова И.В., Фаустова М.Е. и др. Изучение микрофлоры бронхиального содержимого у больных хроническим бронхитом. // Тер. Архив. – 1980. – №3. – С.18–22.
- Давлетшина А.А. Сравнительная оценка различных способов антибактериальной терапии хронической пневмонии у детей. – Дисс... канд. мед наук. – М. – 1991.
- Климанская Е.В. Основы детской бронхологии. – Москва, 1972.
- Климанская Е.В., Лекомцева Ф.С. Некоторые вопросы рациональной антибактериальной терапии хронической пневмонии у детей. // Вопр. охр. мат. и дет. – 1981. – №1. – С. 40–43.

- Климанская Е.В., Сосюра В.Х., Андрищенко Е.В., Сахарова А.Е. Современные методы эндобронхиальной терапии гнойно-воспалительных заболеваний легких у детей. // Вопр. охр. мат. и дет. – 1988. – №8. – С.12–16.
- Климанская Е.В., Сосюра В.Х., Новикова А.В. и др. Достижения педиатрической бронхологии. // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 1994. – №5. – С. 8–11.
- Климанская Е.В., Возжаева Ф.С. Пути оптимизации антибактериальной терапии хронических воспалительных заболеваний легких у детей.//Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 1999. – № 1. – С. 28–31.
- Лекомцева Ф.С. Антибактериальная терапия периода клинической ремиссии хронической пневмонии у детей. – Дисс.... канд. мед наук. – М. – 1979.
- Навашин С.М., Фомина И.Л. Рациональная антибиотикотерапия. – М. – 1982.
- Порубиновская Н.М., Климанская Е.В., Жуковский А.М. Изучение роли бактериальной инфекции при хронических заболеваниях легких у детей. // Педиатрия. – 1974. – №4. – С. 8–14.
- Савельев В.С., Буянов В.М., Лукомский Г.И. Руководство по клинической эндоскопии. – М. – 1985. – С. 435–441.
- Сахарова А.Е. Этиологическая диагностика инфекционно-воспалительного процесса в бронхах при хронической пневмонии у детей. – Автреф. дисс.... канд. мед. наук. – М. – 1987.
- Середа Е.В., Катосова Л.К., Платонова М.М. Антибиотикотерапия при заболеваниях органов дыхания у детей. // Медицина для всех. – 1998. – №2. – С. 13–17.
- Сидоренко С.В. Возбудители инфекций дыхательных путей и их чувствительность к антибиотикам. // Медицина для всех. 1998, №2. С. 4–9.
- Страчунский Л.С., Жаркова Л.П. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у детей. // Детский доктор. – 2000. – №6. – С. 32–33.
- Godfrey S., Avital A., Maasyan C. et al. Yield from flexible bronchoscopy in children. // *Pediatr.Pulmonol.* – 1997. – 23(4). – p. 261–9.
- Lin CD., Cheng YK., Tan CT. et al. Clinical experience in airway endoscopy in children: an emphasis on the comparison between flexible and rigid endoscopy. // *Chung Hua Min Kuo Hsiao Erh Ko I Hsueh Hui Tsa Chin.* – 1998. – 39(2). – p.103–8.
- May T.R. The bacteriology and chemitheryapy of chronic bronchitis.//*Brit J Dis Chest.* – 1965. – 59(2). – p.57–65.
- Thal W. *Kinderbronchologie.* –Leipzig, 1972.

Глава 12

Этиотропное лечение грибковых заболеваний органов дыхания у детей

Грибковые заболевания органов дыхания у детей и взрослых разнообразны по виду возбудителя, по патогенезу и клиническим проявлениям. Поэтому их лечение должно быть строго дифференцированным в зависимости от формы заболевания.

В природе широко распространены микроскопические грибы – мицелии. Их насчитывается более 500 тысяч видов, из которых более 100 – являются патогенными или условно патогенными для человека. Они могут поражать практически все органы и ткани, но чаще других мишенью грибковой инфекции становятся покровные ткани: кожа и слизистые оболочки полостей, сообщающихся с внешней средой, в том числе, слизистые оболочки бронхов и ткань легких.

По морфологической структуре грибы, имеющие значение в патологии бронхов и легких, делятся на нитчатые (мицелиальные или плесневые) и дрожжевые. К мицелиальным грибам относятся возбудители особо опасных эндемичных микозов (*Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* и другие), а также повсеместно распространенные плесневые грибы родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Rhizopus*, *Mucor*. Из дрожжеподобных грибов микозы органов дыхания и респираторные микогенные аллергии вызывают грибы родов *Candida* и *Cryptococcus* [Антонов В.Б. и соавт., 1999]. В общей структуре микотически обусловленной заболеваемости преобладают микозы, вызываемые дрожжеподобными грибами, но в последние годы наметилась тенденция в сторону увеличения этиологической роли мицелиальных грибов [Viscoli C. et al., 1997].

Заболевания органов дыхания, обусловленные грибами, в зависимости от биологических свойств возбудителя и состояния иммунореактивности макроорганизма, могут быть инвазивными (пневмомикоз) или аллергическими (респираторный микоаллергоз). Микотические поражения подразделяются на первичные, вызываемые облигатными, и вторичные – условно-патогенными грибами.

Преимущественное значение имеют вторичные микозы и микогенная аллергия, вызываемые условно-патогенными грибами, повсеместно распространенными в природе. Особо опасные пневмомикозы – гистоплазмоз, кокцидиоидоз – могут встретиться у лиц, возвратившихся из природных очагов распространения их возбудителей – некоторых регионов Америки и Африки [Кашкин П.Н. и соавт., 1978].

Эпидемиология микозов. Человек в течение всей жизни соприкасается с грибами как компонентами его среды обитания. Большинство клеток грибов при попадании на кожу, слизистые оболочки, во внутрен-

ние органы гибнет, соприкасаясь с микробицидными факторами неспецифической защиты. Некоторая часть грибов может оставаться на покровных тканях, используя в качестве питательной среды отмирающие клетки тканей и продукты желез слизистых оболочек и кожи. Так формируется миконсительство. Высеваемость грибов рода *Candida* из биосубстратов здоровых лиц достигает 5%, у практически здоровых – 14–50%. Из патологического материала больных *Candida* выделяется в 55%–60% случаев. Микозы, вызываемые дрожжеподобными грибами, в большинстве своем имеют эндогенное происхождение. При развитии иммунодефицита грибы, колонизирующие слизистые оболочки, образуют тканевые формы и приобретают паразитарные свойства. Исключения составляют внутригоспитальные инфекции, особенно в родильных домах, где возможны массовые вспышки острого генерализованного кандидоза, вызванного имплантацией “госпитального” штамма грибов рода *Candida* непосредственно на кожу и слизистые оболочки новорожденных [Пронина Е.В., Громов М.Б., 1995].

В отличие от дрожжеподобных, мицелиальные (плесневые) грибы попадают на кожу и слизистые оболочки из воздуха в виде спор, количество которых в единице объема зависит от степени загрязненности среды [Антонов В.Б., 1997]. Предельно допустимой нормой содержания спор плесневых грибов в воздухе жилых помещений условно можно считать их количество до 500 КОЕ в 1 м³.

Патогенез микозов и микогенной аллергии. Грибы образуют вещества, являющиеся факторами агрессии: эндотоксин, протеолитические и липолитические ферменты, которые обеспечивают способность внедрения грибковой клетки в глубокие ткани макроорганизма. У *Candida albicans*, наиболее часто вызывающего заболевания у человека, выявлены и другие факторы вирулентности: интенсивное формирование ростовых трубок, высокая протеолитическая способность и фосфолилитическая активность.

Кроме того, *Candida albicans* обладает иммуносупрессивными свойствами: подавляет формирование гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), угнетает функцию макрофагов, тормозит функцию лимфоидных клеток. Выделяют следующие этапы взаимодействия гриба-возбудителя заболевания с макроорганизмом: адгезия – прилипание клетки гриба к покровным тканям, инвазия в эпителий, инвазия в сосуды, перенос возбудителя в отдаленные органы, диссеминация и генерализация инфекции.

Инвазивные формы микоза развиваются на фоне снижения неспецифической и иммунной резистентности. Особенно большое значение в развитии заболевания имеет нейтропения. В отличие от них, аллергические формы возникают в отсутствие иммунодефицита у субъектов с atopическим статусом. Микогенная аллергия чрезвычайно широко рас-

пространена. Наиболее аллергенными являются плесневые грибы родов *Penicillium*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Alternaria*, *Cladosporium*, а также дрожжеподобные грибы рода *Candida*.

Факторы риска развития микозов. Из внешних факторов риска развития микозов имеют значение повторное и систематическое применение антибиотиков, стероидных гормонов и цитостатиков, использование в диагностике и лечении инвазивных методов (пункции и катетеризация сосудов и полостей, искусственная вентиляция легких и др.). Большое значение придается неблагоприятным экологическим влияниям – повышению радиационного фона и загрязнению атмосферы токсическими выбросами промышленных предприятий и автотранспорта.

Важнейшим внутренним фактором риска микозов является снижение иммунной защиты. Инвазивные микозы осложняют течение хронических и особенно онкологических заболеваний. Обязательным условием заболевания микозом является наличие возбудителя и иммунодефицитного состояния любого происхождения.

Выделяют следующие группы риска по развитию микозов. Это дети, длительно или повторно получающие антибиотики, новорожденные, особенно недоношенные, больные, страдающие хроническим бронхитом и бронхиальной астмой, туберкулезом, все больные с иммунодефицитом любого происхождения, ВИЧ-инфицированные и больные СПИД [Антонов В.Б., 1999].

Особую группу риска составляют недоношенные и маловесные (менее 1500 г) дети родильных отделений [Пронина Е.В. и соавт., 1995].

Микогенная аллергия развивается у больных хроническими формами болезней бронхов и легких, а также у детей, живущих на первых и последних этажах зданий, наиболее загрязненных спорами плесневых грибов.

Диагностика микозов и микогенной аллергии. Микозы, вызываемые условно-патогенными грибами, в большинстве своем не имеют патогномичной клинической картины. В постановке диагноза имеют значение анамнез и микологические лабораторные исследования. Они проводятся в следующей последовательности: микроскопия нативного материала (соскобы кожи и слизистых оболочек полости рта, миндалин, микробиоптаты бронхов, мокрота, промывные воды бронхов, кал, моча и пр.), посев биосубстратов от больного на питательные среды, серологические исследования с антигенами грибов [Антонов В.Б. и соавт., 1999].

Такая совокупность исследований позволяет не только выделить, но и идентифицировать род, вид и штамм возбудителя, определить его количество и степень сенсибилизации к нему макроорганизма. Диагностика микогенной аллергии основывается на данных анамнеза, результатах серологических и аллергологических исследований с антигенами грибов.

Принципы лечения пневмомикозов и микогенной аллергии. Успешное этиотропное лечение инвазивного микоза или микогенной аллергии возможно только при учете особенностей этиологии и патогенеза этих заболеваний.

- Микозы, вызываемые условно-патогенными возбудителями, в большинстве случаев вторичны. Они возникают на фоне другого заболевания. Поэтому лечение фонового заболевания является необходимым требованием успешного лечения микоза.

- Микозы сравнительно редко представляют собой моноинфекционную патологию. Всегда нужно иметь в виду вероятность смешанной микомикотической, мико-бактериальной и мико-протозойной инфекции. Поэтому в диагностике необходим поиск сопутствующего возбудителя болезни, а в лечении, наряду с антимикотиками, может потребоваться применение антибактериальных антибиотиков или сочетание различных антимикотиков в зависимости от чувствительности к ним возбудителей.

- Фоном для развития микоза и микогенной аллергии служат нарушения иммунитета. Поэтому одним из основных условий успешного лечения микоза является иммунокоррекция в соответствии с выявленными иммунными расстройствами.

- В ходе лечения микоза, кроме клинического, необходим лабораторный микологический контроль его эффективности в целях своевременной замены антимикотика при недостаточном результате лечения. После окончания лечения следует проводить диспансерное наблюдение больных, учитывая склонность микотической инфекции к рецидивированию.

- Перед началом этиотропной терапии при микогенной аллергии необходимо устранить проявления бронхиальной обструкции, если они имеют место. Назначение антимикотика на фоне обструктивных нарушений бронхов может существенно их усилить в результате массивного поступления в кровь и ткани грибковых антигенов, освобождающихся при разрушении грибковой клетки.

Приводим краткие сведения о противогрибковых препаратах, которые могут быть рекомендованы для лечения пневмомикозов у детей.

Полиеновые антибиотики. Их продуценты – некоторые виды актиномицетов. Основу их противогрибкового действия составляет ингибирование синтеза стиролов в оболочке гриба. Это приводит к потере грибковой клеткой внутриклеточного вещества и нарушению ее свойств, особенно способности к воспроизводству.

Амфотерицин-В – наиболее эффективный антимикотик, до сих пор считающийся эталонным по действию на грибковую клетку. При парентеральном введении он попадает практически во все ткани, за исключением “забарьерных”, в частности, он не проникает через гематоэнцефалический барьер. Поэтому применение его при поражении нервной

системы, органов зрения, слуха не даст успеха. Он обладает широким спектром противогрибкового действия.

Выпускается во флаконах по 50 мг. Перед употреблением растворяется в 400 мл 5% декстрозы.

Вводится внутривенно капельно в течение 5–6 часов из расчета 0,25–1,0 мг/кг.

Рекомендуется вводить препарат 2–3 раза в неделю, в некоторых случаях – ежедневно.

Общее количество инъекций – до 19–20.

Побочные действия препарата – тошнота, рвота, повышение температуры, озноб, головные боли и другие симптомы интоксикации – столь часты (до 80%), что при их появлении амфотерицин-В приходится заменять другим препаратом. Следует контролировать появление белка и цилиндров в моче, уровень креатинина и мочевины в крови. При их повышении препарат следует отменить.

Для ингаляций при заболеваниях бронхов и легких 50 мг препарата разводится в 10 мл воды. Рекомендуются ежедневные ингаляции. Однако они мало эффективны и могут рассматриваться лишь как вспомогательный метод лечения.

Липосомальные формы амфотерицина-В, (*амбизом, амфоцил* и др.) – обладают существенно меньшей токсичностью по сравнению с амфотерицином-В, поэтому применяются в дозах 3 мг/кг/сут. Увеличение уровня насыщения препаратом тканей при одновременном снижении токсичности существенно повышает его эффективность. К сожалению, липосомальные формы амфотерицина-В очень дороги и поэтому пока не нашли широкого применения.

Полиеновые антибиотики для перорального применения – **нистатин, леворин, пимафуцин** – для лечения пневмомикозов не применяются, поскольку они практически не всасываются в органах пищеварения.

Производные азолов. **Кетоконазол (низорал, ораназол)** – имидазольное производное. Эффективен в отношении дрожжеподобных грибов, дерматофитов и, в меньшей степени – мицелиальных грибов.

Взрослым и детям с массой тела более 30 кг назначают внутрь по 200 мг 1 раз в сутки.

Детям с массой 15–30 кг доза снижается до 100 мг.

Побочные действия: диспептические расстройства, головные боли, сонливость. При совместном применении ослабляет эффект амфотерицина-В, несовместим с терфенадином, астемизолом.

Не всасывается в гипо- и анацидной среде.

Производные триазолов – ингибируя грибковый цитохром P450, блокируют синтез стиролов в клетках грибов.

Флуконазол (дифлюкан, медрофлюкон) – фторированное производное триазола. Эффективен в отношении дрожжеподобных грибов

родов *Candida* и *Cryptococcus*. Обладает высокой биодоступностью. Независимо от способа применения проникает во все ткани.

Дифлюкан выпускается в капсулах по 50, 150 и 200 мг для приема внутрь, в растворе для внутривенного введения (2 мг/мл) и суспензии для детей по 50, 150 и 200 мг в упаковке по 5 и 35 мл.

Медофлюкон – используют только в капсулах для приема внутрь.

Флуконазол применяется при всех клинических формах кандидоза (меньшая чувствительность к нему отмечается у *C.krusei* и *C.glabrata*) и криптококкоза, а также при некоторых дерматофитиях. Является препаратом выбора у наиболее тяжелых больных, поскольку эффективен и практически не оказывает побочных реакций.

При поражении внутренних органов назначается по 200 (400) мг в сутки.

В первые сутки лечения рекомендуется двойная доза. Этим сокращается срок достижения терапевтической концентрации препарата в тканях.

Доза у детей составляет 3–12 мг/кг, чаще 5–7 мг/кг, но не более 200 мг в сутки. Срок лечения зависит от формы заболевания – от 2 недель при острых до длительного лечения при хронических и рецидивирующих формах.

Побочные явления – тошнота, диарея, боль в животе, кожные сыпи, лейкопения, тромбоцитопения – встречаются крайне редко.

Препарат усиливает действие оральных противодиабетических средств (производных сульфанилмочевины).

Многолетний опыт применения дифлюкана в детской практике показал его практическую безвредность у детей всех возрастов.

Итраконазол (орунгал). Обладает очень широким спектром действия, активен в отношении дрожжеподобных, мицелиальных грибов и дерматофитов. Выпускается в капсулах для приема внутрь по 100 мг. Суточная доза для взрослых при висцеральных микозах – 200–400 мг. Он назначается при кандидозе, аспергиллезе, криптококкозе и других реже встречающихся микозах, а также при смешанных грибковых заболеваниях, что бывает на фоне глубокого иммунодефицита, в том числе при СПИД. Хорошая переносимость позволяет назначать препарат на длительные сроки (месяцы). Опыт применения препарата у детей еще не накоплен, однако при необходимости его использование возможно под контролем функций печени и почек. Накапливается в легких, печени и костях в концентрации в 2–3 раза выше, чем в крови.

Препарат хорошо переносится, побочные эффекты отмечаются у 10–12% больных: тошнота, рвота, головная боль, головокружение, гипокалиемия. Может усиливать кардиотоксический эффект антигистаминных препаратов 2-го поколения (терфенадин).

В таблице 12-1 приведены сводные данные по основным системным антимикотическим препаратам, применяющимся в педиатрической пульмонологии.

Таблица 12-1

Общая характеристика антимикотических препаратов, применяющихся в педиатрической пульмонологии

Группа	Препарат	Синоним выпуска	Форма (сут.)	Дозы реакции	Побочные
Полиеновые антибиотики	Амфотерицин-В	Фунгизон Амфоморинал	флаконы 50 мг, таблетки 10 мг, сироп	0,25–1 мг/кг	Нефротоксичность, флебит, температура
	Микогептин	–	таблетки 100 мг	0,25–1 мг/кг	Нефротоксичность, флебит, температура, тошнота
Имидазольные препараты	Кетоконазол	Низорал, Ороназол	таблетки 200 мг	5 мг/кг	Гепатотоксичность
	Миконазол – детям до 12 лет не используется	Дактарин, Монистат	фл. 200 мг таб. 250 мг	10–15 мг/кг	Гепатотоксичность
Производные триазола	Флуконазол	Дифлюкан, медофлюкон	фл. 50 и 100 мл, капсулы 50, 150 мг, суспензия для детей	3–12 мг/кг, чаще – 5–7 мг/кг	Не токсичен
	Итраконазол	Орунгал	капсулы 100 мг	50–200 мг	Мало токсичен

Лечение отдельных клинических форм пневмомикозов у детей
Кандидоз органов дыхания у детей.

Кандидоз – самая частая форма микоза респираторной системы у детей. Возбудители – дрожжеподобные грибы рода *Candida*, из которых наиболее патогенны *C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*. Развивается в результате распространения возбудителя нисходящим путем со слизистых оболочек полости рта, или гематогенно из первичного очага (например, при кандидозе кишечника). Возможно также инфицирование при эндоскопическом исследовании бронхов, искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Кандидоз гортани проявляется осиплостью голоса, при ларингоскопии – утолщение голосовых связок, язвочки, покрытые беловато-серыми налетами.

Кандидоз трахеи – сопровождается приступообразным кашлем со скудной мокротой. При трахеоскопии в типичных случаях – белые налеты на фоне гиперемированной слизистой оболочки. Может протекать и без налетов.

Кандидоз бронхов (бронхит) – развивается после перенесенного острого бронхита вирусно-бактериальной этиологии и лечения антибио-

тиками, а также на фоне хронического бронхита, может сопровождаться обструктивным синдромом. Диагноз основывается на эндоскопическом и лабораторном исследованиях. При эндоскопии можно обнаружить на поверхности слизистых оболочек белые налеты на фоне гиперемии. Микологические исследования мокроты и промывных вод бронхов позволяют выделить возбудителя.

Кандидоз легких может протекать в нескольких вариантах.

Острая кандидозная пневмония встречается у детей всех возрастов. Она может быть результатом нисходящего инфицирования с бронхов и следствием лимфогематогенного обсеменения. Её фоном бывает или незрелость иммунитета новорожденных или иммунодефицитные состояния у детей более старших возрастов. Очень большое значение имеет наличие заболеваний, для лечения которых требуется длительное назначение антибиотиков, кортикостероидных гормонов и цитостатиков.

Острый кандидоз легких может протекать в виде очаговой пневмонии с единичными и множественными очагами, в том числе – сливными. Возможен некроз очага кандидоза с распадом или переход в хроническую форму с образованием округлого очага – кандидомы.

В легких иногда могут встречаться и кандидогранулемы – изолированные инфильтраты с образованием каверн, пролиферацией, цирротическими изменениями, что напоминает тяжелую форму туберкулеза [Пронина Е.В. и соавт., 1995].

Поражение легких может быть изолированным или сочетаться с микогенным поражением других органов и систем.

Диагностика кандидоза основывается на оценке клинических данных (признаки воспаления и белые или серо-белые налеты на слизистых оболочках) и результатах лабораторных исследований. Имеет значение не просто факт выделения возбудителя, но его количество (не менее 1000 КОЕ в 1 мл субстрата) и форма – почкующиеся клетки и псевдомицелий. Отдельные клетки не имеют диагностического значения, они могут быть лишь свидетельством миконосительства.

Лечение всех форм кандидоза органов дыхания у детей проводится системными антимикотиками. Ингаляционные методы мало эффективны, они могут использоваться только в качестве дополнительных.

Препарат выбора – флуконазол, дозировки и форму применения препарата выбирают в зависимости от состояния больного.

Выпуск препарата в разных формах – капсулы и суспензия для приема внутрь, раствор для внутривенного введения – обеспечивает возможность оптимального подбора терапии. Независимо от способа введения – энтеральный, парэнтеральный – достигаются практически одинаковые уровни концентрации препарата в крови и тканях.

При непереносимости или недостаточном эффекте лечения, заменяют препарат Амфотерицином-В или итраконазолом.

Аспергиллез органов дыхания у детей

Острый аспергиллез легких (аспергиллезная пневмония) – вторичный процесс, обусловленный снижением резистентности организма (дефекты клеточного иммунитета и нейтропения) и внедрением мицелия в ткань легкого. Развивается у детей с онкогематологическими заболеваниями (лейкозы, лимфогранулематоз, опухоли различной локализации), коллагенозами, у пациентов хирургических, ожоговых и реанимационных отделений. Наиболее частый возбудитель – *A. fumigatus*. Заболевание тяжелое с очень серьезным прогнозом. Один из первых признаков болезни – отсутствие эффекта от применения антибактериальных средств. Диагноз верифицируется обнаружением возбудителя в мокроте или промывной жидкости бронхов, а также выявлением антигена или антител методом ИФА.

Реже встречается некротизирующий (“полуинвазивный”) легочный аспергиллез, который по клинической картине мало отличается от острой пневмонии, но имеет склонность к хроническому течению. Его этиологическим агентом чаще является *A. niger*. Локально поражается легкое с вовлечением в процесс бронха. Поэтому болезнь иногда обозначается как изолированный некроз бронха. Типичные осложнения – ателектазы на стороне поражения. В диагностике имеют значение рентгенологические и эндоскопические данные, выделение возбудителя, а также положительные серологические пробы с антигенами плесневых грибов.

Хронический диссеминированный аспергиллез легких (болезнь мусорщиков) – встречается у взрослых, но не исключено и заболевание детей в условиях массивного и систематического попадания спор плесневых грибов в легкие. Патогномоничных признаков заболевания нет. Из мокроты и содержимого бронхов грибы обычно не выделяются, серологические пробы могут быть чаще отрицательными по причине угнетения иммунного ответа.

Решающим в диагнозе может быть обнаружение возбудителя и наличие характерной гранулематозной реакции в биоптате ткани легкого.

Аспергиллема – наиболее распространенная форма аспергиллеза легких. Представляет собой шарообразную колонию величиной до 5–6 см и более, вырастающую в ранее образовавшихся полостях (туберкулезная каверна, гистоплазмоз, саркоидоз, поликистоз, бронхоэктазы, вскрывшиеся абсцессы, послеоперационные полости). Аспергиллема формируется в результате размножения и разрастания *A. fumigatus*, который образует компактную массу мицелия – “грибной шар”, свободно перемещающийся в полости. Диагноз аспергиллеза сравнительно прост с учетом характерной рентгенологической картины. На рентгенограммах видна полость с четко обозначенными стенками и свободно перемещающийся в ней шар, над шаром – светлое полулуние (подкова), которое

всегда остается сверху при изменении положения тела больного (симптом погремушки). В затруднительных случаях проводится компьютерная томография. Обнаружение возбудителя в биосубстратах бронхов – непостоянно, серологические пробы с антигеном *A.fumigatus* положительны у 95% больных.

Аспергиллезный плеврит – всегда вторичен. Высока вероятность трансформации экссудативного плеврита любой этиологии в аспергиллезный при повторных диагностических или лечебных плевральных пункциях, при эндоплевральном введении антибиотиков.

В качестве этиотропного лечения аспергиллеза используют амфотерицин или его липосомальные формы. При плохой переносимости полиеновых антибиотиков – итраконазол (под контролем функционального состояния печени и почек). При острой форме аспергиллеза антимикотик вводится в максимальных дозах.

Лечение аспергиллемы зависит от варианта ее течения. При выраженных симптомах – боли, кровохарканье, повышение температуры тела – показано хирургическое лечение – частичная резекция легкого. При этом за 7–10 дней до операции и в течение такого же срока после нее назначаются антимикотики. Можно рекомендовать амфотерицин-В в обычных дозах, амфоглюкамин или итраконазол. При отсутствии кровохарканья и болей вначале проводится динамическое наблюдение. Затем, при отсутствии тенденции к уменьшению величины грибного шара или при сохраняющихся явлениях воспаления, показано хирургическое лечение.

Клинические варианты микогенных респираторных аллергозов

Аллергический микогенный ринит, назофарингит, трахеит, трахеобронхит и бронхиальная астма – не имеют патогномичной клинической картины. Они развиваются у детей разного возраста, могут быть заподозрены у часто болеющих детей, особенно живущих на первых и последних этажах зданий. Среди детей, страдающих микогенными респираторными аллергозами, многие проживают в квартирах с признаками увлажнения стен, потолков и развития на них колоний плесневых грибов. Диагноз основывается на выявлении сенсibilизации к антигенам грибов.

Выделение возбудителя для постановки диагноза не обязательно.

Микогенная (грибковая) бронхиальная астма может быть:

- бытовой – у проживающих в домах, стены и перекрытия которых поражены плесневыми грибами;
- экологически обусловленной – у жителей районов, расположенных вблизи предприятий микробиологической промышленности, птицефабрик и животноводческих хозяйств.

Микогенная бронхиальная астма может быть причинно связанной только с аллергенами грибов, или же микогенная сенсibilизация сочетается с другими видами сенсibilизации больных.

Микогенную природу может иметь экзогенный аллергический альвеолит [Noland N. et al., 1995].

Аллергический бронхолегочный аспергиллез. В основе заболевания – сенсibilизация к грибам рода *Aspergillus* и формирование иммунного ответа по I и III типам аллергических реакций.

Диагноз аллергического бронхолегочного аспергиллеза ставится на основании ряда критериев: синдрома бронхиальной обструкции, мигрирующих инфильтратов в легких (1–4 нед.), проксимальных бронхоэктазов, эозинофилии в периферической крови >500 в 1 мм, эозинофилии мокроты, положительных серологических проб с антигенами *A.fumigatus* (ИФА, реакции преципитации), положительных кожных тестов с антигенами *A.fumigatus*, повышения в сыворотке крови общего IgE, специфических IgE и IgG₄ к антигенам *A.fumigatus*, обнаружения возбудителя в бронхах. Кожные пробы у детей нежелательны. Выявление возбудителя не является обязательным для постановки диагноза аллергического бронхолегочного аспергиллеза.

Лечение начинают с назначения системных кортикостероидов обычно в дозах 0,5 мг/кг с последующим снижением. На этом фоне назначается один из противогрибковых препаратов (Амфотерицин-В, амфоглюкамин, итраконазол) в течение 2–3 недель. При возможности осуществляют перевод больного на ингаляционные формы кортикостероидов.

В лечении всех микоаллергозов необходимо исключение воздействия аллергена, в частности, оздоровление жилищных условий, переселение из неблагоприятных районов в экологически чистые. Противогрибковые средства назначают только на фоне ремиссии основного аллергического заболевания.

Дети, перенесшие острые и страдающие хроническими формами легочных микозов, нуждаются в специализированном микологическом диспансерном наблюдении. После перенесенного острого заболевания рекомендуется микологическое обследование в первый год наблюдения 4 раза (осмотр миколога и необходимые лабораторные микологические исследования), во второй год – 2 раза. При первичной хронической форме микоза и микогенной аллергии – 2 раза в год в течение 2 лет. В дальнейшем вопрос о сроках и характере наблюдения решается индивидуально.

Литература

Антонов В.Б., Аравийский Р.А., Горшкова Г.И. и др. Гл. 25 – Лабораторная диагностика микозов. / В кн. Справочник – медицинские лабораторные технологии. – 1999, Т.2. – С. 497–520.

Антонов В.Б. Микозы – болезни прогресса медицины. // Мат. симп: Вопросы фармакотерапии в клинической практике: прошлое, настоящее, будущее. – С-П., 29 ноября 1997. – С.11–18.

- Кашкин П.Н., Шеклаков Н.Д. Руководство по медицинской микологии. – М.: Медицина, 1978. – С. 328.
- Пронина Е.В., Громов М.Б. Ретроспективный анализ заболеваемости детей кандидозом по материалам патанатомического отделения СПбПМА за 1988–93 г.г.//Мат. науч. конф. студентов и молодых ученых СПбПМА, посвященной 70-летию образования СПбПМА и 90-летию клинической больницы. – Спб, 1995. – С. 9.
- Пронина Е.В., Горшкова Г.И., Богомолова Т.С. и др. Диагностика и лечение глубоких форм кандидоза у детей раннего возраста. // Мат. III межд. микологического симпозиума “Патогенез, диагностика и терапия микозов и микогенной аллергии”. – СПб, 1995. – С.104.
- Noland N., Symoens F., Carvelli Th., Begium H. First Pediatric case of Extrinsic Allergic Alveolitis due to indoor molds. // The 2nd meeting of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM). – Brussels, April 27–29, 1995.
- Viscoli C., The changing epidemiology of invasive candidiasis. // Trends in invasive fungal infections. – November 5–8, 1997. Barcelona, Spain. – P.25.

Глава 13

Фармакотерапия при бронхолегочных поражениях у детей, больных муковисцидозом

Муковисцидоз – моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (МВТР), характеризующееся поражением экзокринных желёз жизненно важных органов и систем и имеющее обычно тяжёлое течение и прогноз.

В развитых странах в последние годы отмечается рост числа больных муковисцидозом подросткового, юношеского возраста и взрослых, что свидетельствует о постепенной его трансформации из, безусловно, фатального заболевания детского возраста в хроническую патологию взрослых.

Муковисцидоз является важной медико-социальной проблемой, что связано с большими моральными, физическими и материальными затратами семьи, органов здравоохранения и общества в целом на диагностику, лечение, реабилитацию и социальную адаптацию больных. Часто это заболевание не диагностируется или диагностируется поздно, нередко в запущенной стадии болезни. В нашей стране число диагностированных больных муковисцидозом не превышает 1:100 000 населения, тогда как в индустриально развитых странах Европы – 7:100 000, а в США – 8:100 000; при этом среди больных число пациентов старше 18 лет в России не превышает 7%, в западных странах составляет 20%–32%.

В последние годы решение проблемы муковисцидоза в нашей стране значительно продвинулось как в части ранней диагностики, лечения, реабилитации, так и в научном, учебно-методическом и организационном аспектах.

В 1996 году нами, совместно с Н.В. Петровой, были проведены специальные исследования частоты муковисцидоза в России и установлено, что это тяжелое заболевание встречается в РФ значительно реже, чем в странах Западной Европы и Северной Америки.

Ген трансмембранного регулятора муковисцидоза был изолирован в 1989г. Он содержит 27 экзонов, охватывает 250000 пар нуклеотидов и расположен в середине длинного плеча 7 хромосомы. На сегодняшний день выделено более 1000 мутаций гена, ответственных за развитие симптомов муковисцидоза. Проведенные в 1999–2000гг. мультицентровые исследования, в том числе с участием отечественных ученых (Н.И.Капранов, Е.К.Гинтер, В.С.Баранов), охватили 17 стран Центральной и Восточной Европы. В результате этих исследований предложен список из 33 мажорных мутаций, характерных для этих стран. Среди них в России наиболее часто встречаются: DF508 (53,0%), CFTRdele 2,3 (21kb) (6,4%), N1303K (2,6%), 2184insA (1,8%), 2143delT (1,8%), W1282X (1,9%), G542X (2,0%),

3849+10kbC@T (1,9%), R334W (0,7%), S1196X (0,7%) (табл. 13-1). Прогресс в генетике муковисцидоза очень важен не только в перспективе его генной терапии, но и возможности первичной профилактики, то есть предупреждения рождения больного муковисцидозом, что в настоящее время может быть гарантировано в 100% случаев. Эффективная дородовая ДНК-диагностика осуществляется в Москве, Санкт-Петербурге. Кроме того, безусловно, ДНК-обследование помогает в дифференциальной диагностике сложных форм муковисцидоза.

Научные исследования преследуют цель изучения генотип/фенотипических корреляций. В ряде работ было показано, что наиболее тяжелая и ранняя манифестация болезни наблюдается у больных, гомозиготных по DF508 (их частота по России составляет в среднем 53%, а в Москве – 41%). Больные, гомозиготные по отсутствию DF508, отличаются наибольшим клиническим полиморфизмом, т.е. наряду с тяжелыми формами, ранней манифестацией и ранним неблагоприятным исходом, наблюдаются относительно благоприятные формы болезни, диагностируемые в старшем детском и подростковом возрастах.

Таблица 13-1

**Частота мутаций гена MBTP среди больных муковисцидозом
(данные МГНЦ РАМН)**

Мутация	Количество мутаций/ Количество хромосом	Частота среди хромосом (%)	Экзон (е)/ Инtron (i)
DelF508	494 / 932	53.0	e10
CFTRdele2,3(21kb)	46 / 337*	6.3	0.45il-e2-i2-3e-0.15i3
N1303K	18/331*	2.6	e21
G542X	14/331*	2.0	e11
W1282X	13/327*	1.9	e20
3849+10kbC-T	7/172*	1.9	i19
2143delT	13/333*	1.8	e13
2184insA	13/333*	1.8	e13
R334W	5/329*	0.7	e7
S1196X	5/332*	0.7	e19
1677delTA	5 / 438*	0.5	e10
394delTT	3 / 340*	0.4	e3
G551D	2/331*	0.3	e11
DelI507	0/438*	-	e10
R553X	0/331*	-	e11
R347P	0/250*	-	e7
621+1G-T	0/55*	-	i4
Unidentified		26.0	

* - количество не delF508 MBTP хромосом

В 1998 г. совместной группой специалистов Москвы и Санкт-Петербурга начаты и успешно проводятся исследования в области генной инженерии муковисцидоза.

За последние годы, при активном участии Российского центра муковисцидоза, создана сеть из 26 региональных центров по диагностике и лечению этого заболевания не только в Европейской части России, но и в Сибири (Новосибирск, Омск, Иркутск и др.) и на Дальнем Востоке (Владивосток). Совершенствование диагностики и лечебно-реабилитационных мероприятий привели к тому, что определенная часть (более 150 больных) пациентов стали взрослыми и переданы под наблюдение в центр при НИИ пульмонологии (директор – академик РАМН, профессор А.Г.Чучалин) МЗ РФ в Москве. Сотрудники Российского центра регулярно, 1–2 раза в месяц, выезжают в региональные центры для чтения лекций, проведения семинаров, а также консультаций больных муковисцидозом и с подозрением на это заболевание. В рамках этих встреч проводятся рабочие совещания с губернаторами регионов, мэрами городов и медицинской общественностью с целью поддержки работы региональных центров, а также ускорения решения вопроса о бесплатном обеспечении больных муковисцидозом жизненно важными медикаментами.

Сотрудники региональных (межрегиональных) центров приглашаются на рабочие места в Российский центр, а также на симпозиумы и конференции по актуальным проблемам муковисцидоза.

Следует отметить, что работа существующих центров проводится при активном сотрудничестве с общественными организациями (ассоциациями) родителей детей, больных муковисцидозом, и взрослых больных с этим заболеванием, число которых растет из года в год, благодаря улучшению диагностики, а также постоянному совершенствованию лечебно-реабилитационных режимов.

Как указывалось выше, подготовлена и представлена в Министерство Здравоохранения Российской Федерации “Национальная программа по муковисцидозу”, преследующая целью совершенствование его диагностики, лечения и профилактики.

Кроме того, разработаны “Стандарты” диагностики, лечения, реабилитации для региональных центров муковисцидоза, одобренные рабочей группой отечественных и зарубежных экспертов в октябре 1998 г.

Лечение, реабилитация и медико-социальная адаптация больных муковисцидозом является важной задачей практического здравоохранения. Дети, больные муковисцидозом, являются инвалидами с рождения и нуждаются в постоянной опеке со стороны врачей и родителей.

Значительные успехи в лечении муковисцидоза могут быть достигнуты благодаря ранней постановке диагноза и раннему началу полноценной терапии. Муковисцидоз, как никакое другое генетическое заболевание, поддается медикаментозной коррекции.

Ранние легочные изменения обычно появляются после 5–7 недель жизни ребенка в виде гипертрофии бронхиальных слизистых желез и гиперплазии бокаловидных клеток. Результатом этих ранних изменений является обтурация периферических дыхательных путей. Вязкий бронхиальный секрет, представляющий собой очень концентрированный перенасыщенный раствор, тормозит движения ресничек эпителия бронхов, а его компоненты легко выпадают в осадок. В результате нарушается механизм самоочищения бронхов. Это способствует росту патогенной флоры и развитию воспаления, бронхоиолитов и бронхитов. В течение первого года жизни или позднее, часто после вирусной инфекции, снижающей эффективность локальных механизмов противомикробной защиты, в нижние отделы респираторного тракта проникает большое количество различных патогенных микроорганизмов. Наиболее распространенными являются *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* и *Pseudomonas aeruginosa* (мукоидный и немуконидный штаммы). В последнее время возросла роль *Burkholderia cepacia*, характеризующейся полирезистентностью к антибиотикам.

Воспаление приводит, в свою очередь, к отеку слизистой оболочки, вторичному бронхоспазму и уменьшению просвета бронхов, а также к увеличению продукции вязкого бронхиального секрета, который накапливается вследствие замедленного оттока и вызывает закупорку бронхов слизисто-гнойными пробками. Таким образом, мукоцилиарный клиренс прогрессивно ухудшается и возникает «порочный круг» бронхиальной обструкции (рис. 13-1). При отсутствии адекватной терапии у больных развивается хронический, с частыми рецидивами бронхолегочный процесс с постепенным развитием дыхательной и сердечной недостаточности. Без лечения продолжительность жизни больных с легочным сердцем не превышает 2 лет.

Лечение больных муковисцидозом предпочтительно проводить в специализированных центрах, где работают опытные медицинские работники. Терапия муковисцидоза не ограничивается рамками медикаментозного лечения: больным муковисцидозом требуется комплексная медицинская помощь при активном участии не только врачей, но и медицинских сестер, диетологов, физиотерапевтов, психологов и социальных работников.

Основой терапии являются в настоящее время *микросферические панкреатические ферменты*, позволяющие скорректировать имеющийся у больных муковисцидозом синдром мальабсорбции и нормализовать физический статус. Для борьбы с бронхолегочной инфекцией регулярно назначаются курсы антибактериальной терапии. Антибиотики выбираются в зависимости от конкретных причинно значимых возбудителей инфекции, определяемых путем анализа микробного пейзажа бронхиального секрета больного (табл. 13-2, 13-3).

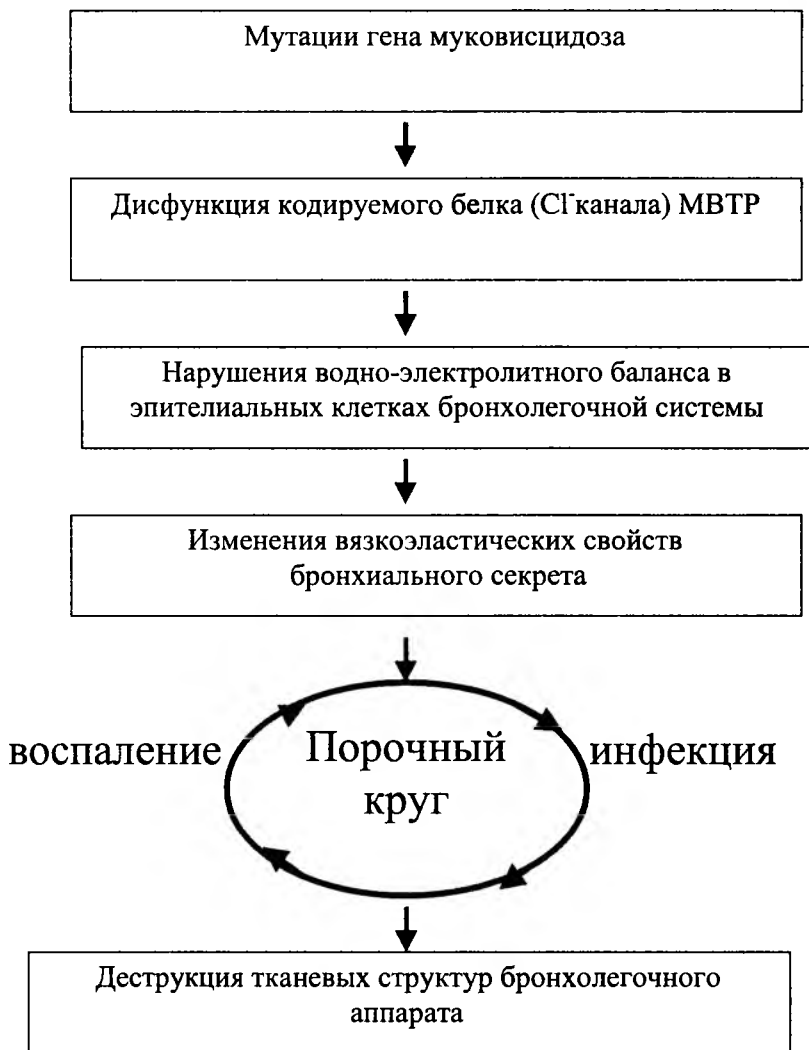


Рис.13-1. Схема нарушения бронхолегочной системы у больных муковисцидозом

В нашей клинике в течение последних 2 лет успешно применялся препарат **Цефепим (Максипим**, фирма Bristol-Myers Squibb, США) – антибиотик из группы цефалоспоринов IV поколения. Его применяли у ряда больных с хронической колонизацией синегнойной палочки в возрасте от 4 до 14 лет с тяжелым и среднетяжелым течением муковисцидоза, в периоды обострений бронхолегочного процесса. Максипим применяли

Таблица 13-2

Антибиотики, применяемые у больных муковисцидозом при высеве из бронхиального секрета *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*

Антибиотик	Доза в сутки для детей	Путь введения	Кратность в день
Профилактически или при нетяжелом обострении бронхолегочного процесса			
Amoxicillin	50-100 мг/кг	внутрь	3-4
Azithromycin	>6 мес-10 м/кг 15-25 кг-200 мг 26-35 кг-300 мг 36-45 кг-400 мг	внутрь	1
Cefaclor	До 1 года 125 мг 3 раза 1-7лет 250 мг 3 раза >7лет 500 мг 3 раза	внутрь	3
Cefixime	6 мес-1 год 75 мг 1-4 года-100 мг 5-10 лет-200 мг 11-12 лет-300 мг	внутрь	1-2
Clarithromycin	<8 кг-7,5 мг 2 раза 1-2 г-62,5 мг 2 раза 3-6 лет-125 мг 2 раза 7-9 лет-187,5 мг 2 раза >10 лет-250 мг 2 раза	внутрь	2
Clindamycin	20-30 мг/кг	внутрь	3-4
Co-trimoxazole	6 н.-5 мес 120 мг 2 раза 6 мес-5 лет-240 мг 2 раза 6-12 лет-480 мг 2 раза при тяжелой инфекции возможно увеличение дозы на 50%	внутрь	2
Erytromycin	30-50 мг/кг	внутрь	2-4
Oxacillin	100 мг/кг	внутрь	4
Flucloxacillin	50-100 мг/кг	внутрь	3-4
Rifampicin	10-20 мг/кг	внутрь	1-2
Sodium Fusidat	40-60 мг/кг	внутрь	3
При тяжелом обострении бронхолегочного процесса			
Flucloxacillin	100 мг/кг	внутривенно	3-4
Ceftriaxone	50-80 мг/кг	внутримышечно внутривенно	1-2
Vancomycin	40 мг/кг в 4 введения	внутривенно	2-4

как в монотерапии, так и в комбинации с аминогликозидами. У всех больных, в том числе и у больных при повторных курсах получен отчетливый клинический эффект уже на 5–6 день от начала терапии в виде улучшения функциональных проб (функция внешнего дыхания, пикфлоуметрия, сатурация кислорода) и клинических показателей: температурная реакция, одышка, характер кашля и мокроты, физикальные данные, динамика массо-ростового индекса и др.

Таблица 13-3

Антибиотики, применяемые у больных муковисцидозом при высеве из бронхального секрета *Pseudomonas aeruginosa*

Антибиотик	Доза в сутки для детей	Путь введения	Кратность в день
Amikacin	30-35 мг/кг	Внутривенно	2-3
	Концентрация в сыворотке крови через 1ч после введения не более 30мг/мл		
Gentamicin Tobramycin	8-12 мг/кг	Внутривенно	1-2-3
	Концентрация в сыворотке крови через 1ч после введения 3-4 дозы не более 10-12мг/мл		
Ciprofloxacin	15-40 мг/кг	Внутрь	2
	10мг/кг	Внутривенно	2
Ceftazidime	150-300 мг/кг	Внутривенно	2-3
Cefepime	150 мг/кг	Внутривенно	3
Piperacillin	200-300 мг/кг	Внутривенно	3
Piperacillin \ Tazobactam			
Ticarcillin	200-400 мг/кг	Внутривенно	4
Azlocillin	300 мг/кг	Внутривенно	3-4
Carbenicillin	500 мг/кг	Внутривенно	4
Aztreonam	150-250 мг/кг	Внутривенно	4
Imipenem	50-75 мг/кг	Внутривенно	3-4
Meropenem	60-120 мг/кг	Внутривенно	3

Препарат **Меронем (Меропенем)** фирмы ASTRA-ZENECA, Великобритания), зарекомендовавший себя как новый высокоактивный антибиотик, и применяли в качестве монотерапии у тяжелых больных (ФЖЕЛ $\leq 40\%$), в случаях неэффективности традиционных антибиотиков. Меронем вводили в разовой дозе 20–40 мг/кг, в 3 введения внутривенно капельно. Было проведено лечение больных в возрасте от 6 до 16 лет. При этом не было выявлено побочных эффектов или случаев непереносимости препарата. У всех детей отмечено улучшение физикальной картины в легких, купирование симптомов интоксикации, достоверное повышение показателей функции внешнего дыхания (как объемных, так и скоростных показателей) в среднем на $15 \pm 6\%$ от исходных цифр.

Для облегчения эвакуации из легких густого вязкого секрета часто применяются обычные муколитические средства (ацетилцистеин, амброксолгидрохлорид и др.), которые, однако, недостаточно эффективны у больных муковисцидозом. В последние годы на российском рынке лекарств появился новый препарат для этих больных – **Пульмозим** (рекомбинантная человеческая ДНКаза), обладающий выраженным муколитическим и противовоспалительным эффектами. Наши клинико-функциональные наблюдения большой группы больных, получавших Пульмозим, доказали его высокую эффективность. У них снизилась частота респираторных обострений (на 29%), уменьшилась тяжесть их течения, частота и длительность госпитализаций, курсов антибактериальной те-

рапии. Отмечено клинически значимое увеличение массо-ростового индекса на 7%, улучшение показателей ФЖЕЛ и ОФВ1 на 4 и 3% соответственно, при их ежегодном естественном снижении на 4–6%. На фоне терапии Пульмозимом снизилась степень обсеменения мокроты *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*.

В 1998г. в Москве была введена в действие программа по реабилитации и лекарственному обеспечению больных муковисцидозом. Больные по бесплатным рецептам получают жизненно необходимые лекарственные препараты: антибиотики, муколитики, микросферические ферменты поджелудочной железы, гепатопротекторы, витамины.

Дети находятся на активном диспансерном наблюдении – 4 раза в год проводятся плановые осмотры больных по протоколу.

В задачи врача при амбулаторном приеме входит: коррекция проводимой терапии, решение вопроса о необходимости госпитализации или проведения внутривенной антибиотикотерапии на дому. Все больные 1 раз в год проходят углубленный осмотр по протоколу. К преимуществам активного систематического наблюдения в амбулаторных условиях следует отнести психологические (удобство для больного и семьи), клинические (во многих случаях удается избежать тяжелых обострений, связанных с перекрестной и суперинфекцией в стационарах) и экономические факторы.

В настоящее время схема лечения больных муковисцидозом включает: постоянный прием панкреатических микросферических ферментов (креон – 90% больных, панзитрат – 10% больных), ежедневные ингаляции пульмозима (больные в возрасте старше 5 лет, способны активно ингалировать препарат), ингаляции антибиотиков (гентамицин), прием муколитиков (амброксол, N-ацетилцистеин, обычно в период обострения), проведение 2–3 раза в год 2–3 недельных курсов внутривенной антибиотикотерапии детям с хронической синегнойной инфекцией, постоянный прием гепатопротекторов (урсосан), постоянный прием витаминов (поливитамины с микроэлементами + жирорастворимые витамины А, Д, Е), кинезитерапия, физические упражнения, спорт, лечение осложнений муковисцидоза.

Осложнения и терапия при них. Назальные полипы – типичное осложнение при муковисцидозе, часто протекающее бессимптомно. При назальной обструкции показаны назальные ингаляции стероидов. Хирургическое вмешательство в большинстве случаев не показано из-за частых рецидивов.

Пневмоторакс. Эмфизематозное вздутие легких при муковисцидозе может сопровождаться пневмотораксом, значительно утяжеляющим проявления легочной недостаточности. Как и при других формах пневмоторакса показана аспирация воздуха из плевральной полости и ее дренирование. При рецидивах можно вводить в плевральную полость

склерозирующие вещества, однако, применение этого метода полностью исключает возможность легочной трансплантации в будущем.

Кровотечение. Кровохарканье или небольшое (не более 20 мл в сутки) кровотечение, которое часто наблюдается при бронхоэктазиях, хотя и пугает пациентов, не приводит к серьезным осложнениям. Экстренная медицинская помощь требуется при обильных кровотечениях (250 мл и более в сутки) в результате разрывов варикозно расширенных коллатеральных бронхиальных кровеносных сосудов. Затруднения с локализацией источника кровотечения могут возникать при невозможности контрастной радиографии. В специализированных центрах с помощью контрастной радиографии проводится эмболизация и окклюзия поврежденного сосуда. Если этот метод не эффективен или недоступен, показана хирургическая операция с наложением лигатуры и, по необходимости, иссечением пораженного сегмента или доли.

Гастро-эзофагальный рефлюкс – частое осложнение муковисцидоза, которое может стать причиной инфекционного поражения легких или развиваться на фоне инфекции. В тяжелых случаях постуральный дренаж противопоказан и назначаются прокинетики, такие как **цизаприд** (табл. 13-4).

Цизаприд должен назначаться с осторожностью, особенно при увеличении интервала QT по данным ЭКГ, а также пациентам, получающим эритромицин или итраконазол.

Варикозное расширение вен пищевода. Во время эндоскопических или радиологических исследований у больных с выраженными заболеваниями печени часто выявляются варикозно расширенные вены пище-

Таблица 13-4

Терапия гастроэзофагального рефлюкса

I. АНТАЦИДЫ

Группа	Название	Способ применения
Магний и алюминий содержащие	1. Маалокс	1–2 пакетика (таблетки) 4 раза в день
H ₂ -гистаминоблокаторы	1. Ранитидин (Зантак) 2. Фамотидин (Квамател)	5–6 до 10 мг/кг, 2 раза в день 10–20–40 мг, 2 раза в день
Ингибиторы протонной помпы	Омепразол (Лосек)	1мг/кг, однократно (до 20 мг)

II. ПРОКИНЕТИКИ

Метоклопрамид	1. Церукал 2. Реглан	5–10 мг 3 раза в день
Домперидон	1. Мотилиум	0,25мг/кг (до 5–10 мг) 3–4 раза в день

III. ПОВЫШАЮЩИЕ ТОНУС ГАСТРОЭЗОФАГАЛЬНОГО СФИНКТЕРА

Цизаприд	Перистил Координакс	от 0,2 мг/кг до 10 мг 3–4 раза в день
----------	------------------------	--

вода. Они могут оставаться бессимптомными на протяжении всей жизни пациента. В случае же кровотечения показано эндоскопическое склерозирование.

Холелитиаз – частое осложнение у больных муковисцидозом, обычно протекающее бессимптомно и в таких случаях не требующее терапевтического вмешательства. При необходимости хирургического вмешательства предпочтительны лапароскопические методики, сопровождающиеся минимальными (в отличие от полостных операций) послеоперационными осложнениями со стороны бронхолегочной системы.

Сахарный диабет – позднее осложнение вследствие экстенсивного разрушения паренхимы поджелудочной железы при муковисцидозе. Сахарный диабет выявляется у 20% взрослых больных муковисцидозом. Развитие сахарного диабета может быть спровоцировано стероидной терапией или высококалорийным питанием. Клинические проявления типичны для диабета – жажда, полиурия, полидипсия, снижение веса, за исключением кетоза, который при муковисцидозе встречается редко. Несмотря на эффективность оральных гипогликемических средств на первых этапах терапии диабета при муковисцидозе, необходимо назначение инсулина.

Хроническое легочное сердце при муковисцидозе развивается на отдаленных этапах заболевания легких. Нами выделены 3 стадии формирования легочного сердца: формирующееся; сформированное (компенсированное); декомпенсированное легочное сердце.

Терапия легочного сердца при муковисцидозе состоит из 3 основных частей (табл. 13-5).

К назначению сердечных гликозидов, особенно дигоксина, следует относиться с осторожностью. У больных муковисцидозом с хроническим декомпенсированным легочным сердцем на фоне хронической гипоксемии, гиперкапнии и ацидоза часто развивается аритмия и возникает повышенный риск дигиталисной непереносимости.

Таблица 13-5

Схема терапии легочного сердца у больных муковисцидозом

1. Лечение основного заболевания	2. Снижение давления в легочной артерии	3. Устранение сердечной недостаточности
→ ↓	→ ↓	↓
Антибиотики Ферменты Муколитики Кинезитерапия Симптоматическая терапия (нифедипин, дилтиазем)	1) Бронходилататоры (теофиллин, бета-адренергетики, изопреналон) и вазодилататоры 2) Адреноблокаторы (фентоламин) 3) Антагонисты кальция (верапамил)	1) Сердечные гликозиды 2) Диуретики 3) Оксигенотерапия

Диуретики, назначаемые длительно в небольших дозах, дают хороший терапевтический эффект (2–4 мг/кг/сут). Спиринолактон можно сочетать с фуросемидом или урегитом.

Наши катамнестические наблюдения свидетельствуют о стабилизации состояния у большинства больных, тенденции к улучшению показателей функции внешнего дыхания и уменьшению частоты обострений бронхолегочного процесса. В Москве процент больных муковисцидозом старше 18 лет увеличился до 26%, за последний период снизилось число летальных исходов. Важно заметить, что снижение частоты респираторных обострений соответственно ведет к уменьшению расхода антибиотиков.

Обнаружение гена муковисцидоза привело к всплеску энтузиазма, связанного с возможностью генной терапии. Были изучены различные пути переноса нормального гена в клетки легких: аденовирусы, аденоассоциированные вирусы и липосомы.

Исследования с аденовирусами показали, что повторные введения приводят к возникновению иммунного ответа и дозозависимой воспалительной реакции. Липосомы, хотя и дают меньшую воспалительную реакцию, но обладают меньшей эффективностью при переносе гена и при внутриклеточном транспорте.

Проводимые в настоящее время исследования направлены на достижение более высокой эффективности при повторных применениях, на снижение иммунного ответа и воспалительных реакций.

В России в области генной терапии муковисцидоза лидирует группа под руководством профессора В.С.Баранова (НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН). Ими найден оригинальный вектор переноса гена – синтетическая микросфера.

Терапевтическая стратегия, альтернативная генной инженерии, может заключаться в выявлении веществ, способных стимулировать синтез, транспорт или функции неполноценного трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза. В настоящее время исследуются терапевтические возможности таких веществ, как аминогликозидные антибиотики, глицерол, фенилбутират натрия, циклопентилксантин, генестин и др. (рис. 13-2).

Антагонист натриевых каналов амилорид ингибирует реабсорбцию Na клетками дыхательных путей у больных муковисцидозом [Knowles MR, Paradiso AM, Boucher RC., 1995]. Было показано, что амилорид, в ингаляциях повышая водный компонент, улучшает мукоцилиарный транспорт.

Активаторы альтернативных каналов хлора – уридинтрифосфат (УТФ) и аденозинтрифосфат (АТФ) – усиливают комбинированный эффект с амилоридом.

Известно, что аминогликозиды при парентеральном введении плохо проникают в бронхиальный секрет, составляя в нем лишь 12% от сыво-

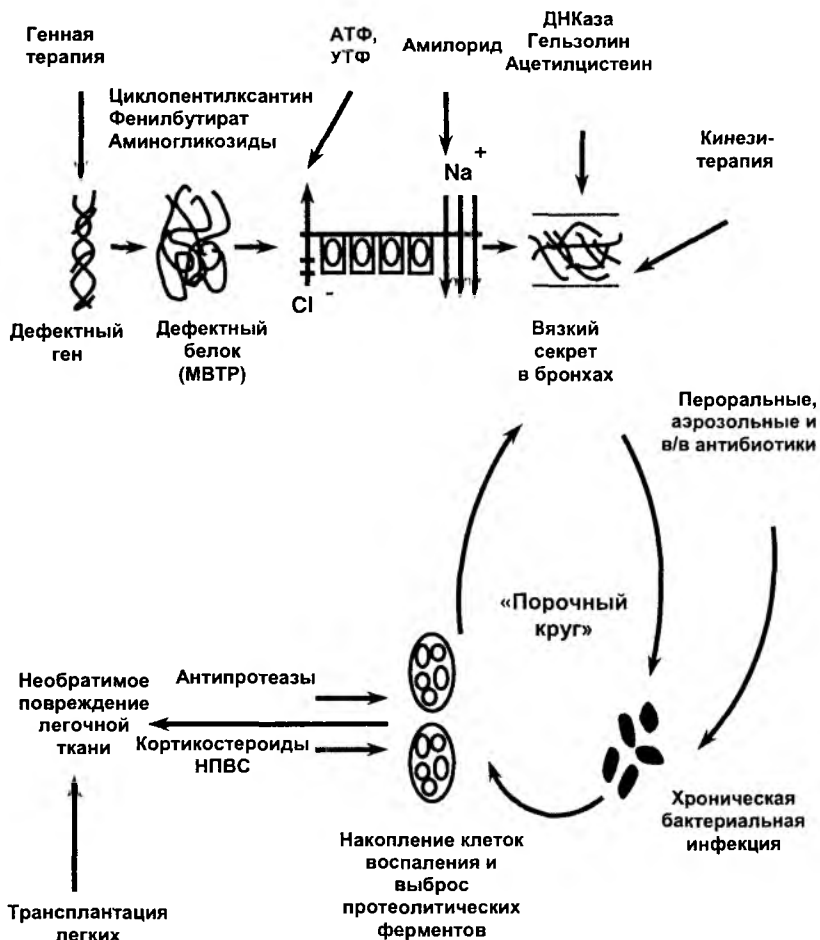


Рис. 13-2. Подходы к терапии поражений легких у больных муковисцидозом

роточной концентрации. Поэтому привлекает аэрозольное введение аминогликозидов, поскольку при этом можно достичь высоких концентраций препаратов непосредственно в очаге инфекции (в бронхах) без большой опасности системного воздействия. Это сводит к минимуму риск развития ото- и нефротоксических эффектов. В нашем центре используют постоянные ингаляции гентамицина в дозе 80–160 мг/сут, что ведет к уменьшению частоты госпитализаций и респираторных обострений у части больных даже при хронической колонизации *Pseudomonas*

aeruginosa. Важно также то, что ряд аминогликозидов, в том числе и гентамицин, могут восстанавливать функцию дефектного МВТР-белка у лиц с мутациями 1 типа (блок синтеза белка) [Bedvell D. et al., 1996], такими как G542X, W1282X и др. Есть данные об эффективности высоких доз (300 мг 2 раза в сутки) специальной безсульфатной формы тобрамицина для ингаляций – TOBI (Tobramicin Solution for Inhalation), что позволяет достичь максимальных концентраций препарата в мокроте, оказывающих бактерицидное действие на все изоляты *Pseudomonas aeruginosa*.

Кинезитерапия является главным нефармакологическим методом улучшения проходимости дыхательных путей. Это ведущий и, что важно, малозатратный компонент ежедневного лечения больных муковисцидозом. Несмотря на то, что было предложено много методик, стандартом кинезитерапии остается мануальная перкуссия и постуральный дренаж. Эта процедура занимает много времени и должна выполняться специально подготовленным лицом. В процессе совершенствования кинезитерапии были предложены альтернативные методики улучшения дренажа дыхательных путей: техника форсированного выдоха “хаффинг”, самостоятельно выполняемый (аутогенный) дренаж, положительное давление на выдохе (PEP-системы), применение флаттера, корнета. Они позволяют добиться лучшего отхождения мокроты, чем при стандартной кинезитерапии, дают больному большую независимость от стационара и большую комфортность, что улучшает выполнение лечебных рекомендаций [Williams M.T., 1994, Bauer M.I., McDougal J., Schumacher R.A., 1994, Konstan M.W., Stern R.C., Docrshuk C.F., 1994].

Поскольку выраженный воспалительный ответ обуславливает деструкцию легких, можно предположить, что мощная противовоспалительная терапия сможет улучшить состояние легких у больных муковисцидозом. В настоящее время в нашем центре более 50 детей в возрасте от 2 лет до 18 лет получают альтернирующие курсы преднизолона (0,3–0,5 мг/кг/сут через день), что улучшает их функциональные и клинические показатели при длительном применении (ряд больных получает преднизолон более 12 лет). Однако пероральное применение кортикостероидов даже в низких дозах может приводить к побочным эффектам, поэтому понятен интерес к ингаляционному их введению. При этом не происходит изменения уровней кортизола и АКТГ в крови, что свидетельствует об отсутствии побочных эффектов со стороны гипоталамо-гипофизарной системы [Wojtczak H.A. et al., 1996]. На фоне лечения ингаляционными кортикостероидами выброс нейтрофилов в бронхоальвеолярную жидкость был меньше, снижались маркеры воспаления (эластаза, интерлейкин-8) [Kerby G. et al., 1996]. В настоящее время мы проводим сравнительное изучение эффективности и безопасности ряда современных ингаляционных кортикостероидов (бекотид, пульмикорт-суспензия, пульмикорт-турбохалер).

В последние годы [Konstan M. et al., Davis P. et al., 1996–1998] доказано выраженное противовоспалительное действие ибупрофена при муковисцидозе.

Нестероидные противовоспалительные препараты обладают специфической активностью, направленной против нейтрофилов, включая подавление их миграции и активации, и имеют благоприятный профиль переносимости. Но при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов важен точный режим дозирования, так как низкие дозы могут повышать выброс нейтрофилов в дыхательные пути. Подавляющий эффект ибупрофена на активность нейтрофилов наблюдался при пиковой концентрации в плазме крови 50–100мкг/мл (диапазон, подавляющий миграцию нейтрофилов). Приемлемые пиковые концентрации были получены при режиме дозирования от 20 до 30 мг/кг/сут в 2 приема [Konstan M.W., Byard P.I., Hoppel C.L. et al., 1995].

В нашем центре проведено исследование по изучению эффективности и безопасности применения нестероидного противовоспалительного препарата **Найз** (Nise) – нимесулида (Dr.Reddy's Laboratories, Индия) – противовоспалительного, жаропонижающего, анальгетического средства, основным механизмом действия которого является селективное ингибирование циклооксигеназы II в воспаленной ткани, торможение синтеза простагландинов и ряда провоспалительных ферментов и подавление образования свободных радикалов.

Найз применялся в дозе 3мг/кг/сут в 3 приема у детей в возрасте от 5 до 18 лет с муковисцидозом. Учитывая возможные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, в исследование не включались дети с циррозом печени, активным гепатитом, язвенной болезнью, эрозивным гастритом, эзофагитом, подтвержденными данными эзофагогастродуоденоскопии. Противовоспалительный эффект оценивали по изменению маркеров воспаления в образцах мокроты и периферической крови. Для характеристики степени прогрессирования легочного процесса исследовали основные показатели функции внешнего дыхания (форсированная жизненная емкость легких и объем форсированного выдоха за 1 с) до начала применения найз и в течение 6 месяцев его применения. Показатели функции внешнего дыхания в течение года, предшествовавшему началу применения найз, значительно снизились у всех детей. Наиболее выраженное снижение показателей функции внешнего дыхания было отмечено у детей с более тяжелым течением.

На фоне применения найз отрицательной динамики показателей функции внешнего дыхания не отмечалось, т.е. было приостановлено прогрессирование бронхолегочного процесса. В период исследования у всех больных отмечена тенденция к улучшению показателей массо-ростового индекса ($p=0,07$).

Известно, что главным ингибитором нейтрофильной эластазы является $\alpha 1$ -антитрипсин ($\alpha 1$ -антипротеаза – $\alpha 1$ -АП). Он обеспечивает более 90% антиэластазной защиты. Хотя его продукция у больных муковисцидозом сохранена, но активность подавляется чрезмерным содержанием нейтрофильной эластазы в мокроте при муковисцидозе. Рекомбинантный $\alpha 1$ -антитрипсин в аэрозоле может нейтрализовать чрезмерный выброс эластазы нейтрофилов.

Работы с секреторным лейкоцитарным ингибитором протеаз (SLPI) показали, что он повышает уровень глутатиона в бронхоальвеолярной жидкости, что увеличивает антиоксидантную защиту легких. Это очень важно для больных муковисцидозом, так как предупреждает инактивацию $\alpha 1$ -антитрипсина в легких свободными радикалами [Belfour-Lynn J.M., 1999].

Пентоксифиллин – коронарный вазодилататор, может быть полезен при муковисцидозе, так как отмечено его воздействие на нейтрофилы, путем блокирования фактора некроза опухоли и интерлейкина $1-\beta$ (макрофагальные цитокины, являются хемоаттрактантами нейтрофилов и индукторами ИЛ-8) [Яковлев С.В., 1999]. Вышеизложенное свидетельствует о значительном прогрессе в изучении проблемы муковисцидоза. Однако, предстоят еще большие и углубленные исследования, прежде всего в области генной терапии данной патологии.

Литература

- Яковлев С.В., Инфекции и антимикробная терапия. – 1999. – 2(1). – С. 13–14.
- Bauer M.I., McDougal J., Schumacher R.A. Comparison of manual and mechanical chest percussion in hospitalized patients with cystic fibrosis. // *J Pediatr.* – 1994. – 124. – p. 250–4.
- Bedvell D. et al. *Pediatr Pulmonol.* – 1996. –13 (suppl). – p. A175.
- Belfour-Lynn J.M. // *J.R.Soc.Med.* – 1999. –92, 37 (suppl). –p. 23–30.
- Kerby G. et al. // *Pediatr Pulmonol.* – 1996. – 13 (suppl). – p. A413.
- Konstan M.W., Stern R.C., Docrshuk C.F. Efficacy of the flatter device for airway mucus clearance in patient with cystic fibrosis. // *J Pediatr.* – 1994. – 124. – p. 689–93.
- Konstan M.W., Byard P.I., Hoppel C.L. et al. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. // *N Engl J Med.* – 1995. – 332. – p. 848–54.
- Knowles M.R., Paradiso A.M., Boucher R.C. In vivo nasal potencial difference techniques and protocol for assenssing efficacy of gene transfer in cystic fibrosis. // *Hum Gene Ther.* – 1995. – 6. – p. 445–55.
- Williams M.T. Chest physiotherapy and cystic fibrosis. // *Chest.* – 1994. – 106. – p. 1872–82.
- Wojtczak HA. et al. // *Pediatr Pulmonol.* – 1996. –13(suppl). – p. A414.

Глава 14

Бета-2-адреномиметики и антихолинергические препараты в лечении бронхиальной астмы у детей

Бета-2-агонисты – старейшие и наиболее широко используемые препараты для лечения бронхиальной астмы. Нет ни одного крупного обобщения, за последние 20 лет, где бы не отмечалось, что ингаляционные бета-агонисты являются средством выбора при терапии обострений бронхиальной астмы. При объяснении механизма воздействий бета-агонистов внимание фокусируется в основном на бета-2-адренергическом рецепторе дыхательных путей, который принципиально отвечает за бронхорасширяющий эффект.

Классификация адренергических рецепторов основана на патофизиологических эффектах различных агонистов, результатах исследования активности и связывания агонистов и антагонистов этими рецепторами и последующего определения их строения (последовательности аминокислот).

Структура и функция бета-2-адренергических рецепторов. Адренергические рецепторы являются членами большой суперсемьи G-белок-связанных рецепторов и их функционирование осуществляется посредством аденилатциклазной системы. Бета-2-адренергический рецептор содержит семь гидрофобных трансмембранных участков. Его функция зависит от связывания с Gs-белком, который стимулируется аденилатциклазой, ведущей к увеличению уровня цАМФ в клетке, действующей как вторичный мессенджер и вызывающий активацию функции рецептора. По крайней мере, отчасти действие бета-2-адренергического рецептора на гладкую мышцу заключается в открытии кальцием-активируемых калиевых каналов, через цАМФ или прямо через Gs-белок. Повышенные концентрации цАМФ, кроме расслабления гладких мышц бронхов, ингибируют высвобождение медиаторов реакции гиперчувствительности немедленного типа, особенно из тучных клеток [Liggett S.B., Raymond J.R., 1993].

После связывания рецептора или передачи сигнала отмечается снижение чувствительности бета-2-адренергического рецептора к дальнейшей стимуляции. Этот процесс десенситизации имеет две фазы. Первая, продолжительностью от нескольких секунд до минут, характеризуется отщеплением бета-2-адренергического рецептора от Gs-белка путем фосфорилирования цитоплазматических участков. В этом случае происходит быстрое отщепление рецептора и быстрое восстановление связи при удалении активирующего стимула. Вторая фаза десенситизации связывается с длительной экспозицией агониста в течение нескольких часов и проявляется снижением аффинности рецептора к агонисту, либо нарушением связи рецептора с аденилатцик-

лазной системой. Этот процесс может быть связан с механизмами, независимыми от цАМФ, или вызываться цАМФ через снижение транскрипции м-РНК для бета-2-адренергического рецептора. Существуют также механизмы, вызывающие новый синтез рецепторов через цАМФ, модулирующую экспрессию бета-2-адренергического рецептора [Shefer A.L., Arm J.P., 1997].

Распределение бета-2-адренергических рецепторов. Бета-2-адренергические рецепторы широко представлены в дыхательных путях и присутствуют на гладкомышечных клетках, эпителии, в подслизистых железах, альвеолах, пресинаптических нервах, также как на многочисленных воспалительных клетках, участвующих в астматическом процессе [Johnson M., 1998]. Хотя иннервации гладкой мускулатуры адренергическими нервами у человека нет, бета-2-адренергические рецепторы представлены здесь обильно. Напротив, легочные сосуды богаты симпатической иннервацией. Принципиальное действие бета-2-агонистов состоит в стимуляции соответствующих рецепторов гладкой мускулатуры, ведущей к бронходилатации. Максимальная плотность бета-адренорецепторов определяется на уровне мелких и средних бронхов. Хотя бета-2-агонисты могут также увеличивать мукоцилиарный клиренс, секрецию слизистых желез, продукцию сурфактанта, и модулировать холинергическую нейротрансмиссию, эти эффекты минимальны по сравнению с их действием на гладкую мускулатуру [Barnes P.J., 1993].

Классификация симпатомиметиков и их фармакологическое воздействие. R.P.Ahlquist (1948) впервые классифицировал два типа: адренорецепторов: альфа-рецепторы, с наивысшей аффинностью к адреналину, и бета-рецепторы, характеризующиеся высокой аффинностью к изопротеренолу. Стимуляция альфа-рецепторов вызывает спазм гладкой мускулатуры, тогда как стимуляция бета-рецептора – ее релаксацию. A.M.Lands и соавт. (1967) в дальнейшем дифференцировали бета-агонисты на бета-1 и бета-2 подтипы. Бета-1 рецептор имеет равную аффинность к адреналину и норадреналину, бета-2 - большую аффинность к адреналину. Бета-2-рецепторы равномерно распределены по органам, бета-1 – представлены, главным образом, в миокарде. Однако 50% рецепторов желудочка и предсердия составляет таковые бета-2 подтипа [Barnes P.J., 1993].

Катехоламины, норадреналин и адреналин, конкурируют с экзогенно назначаемым адренергическим препаратом за связь с бета-2-рецептором. К универсальным симпатомиметикам относят препараты, действующие на альфа- и бета-адренорецепторы. В эту группу входят адреналин и эфедрин. Оба препарата характеризуются быстрым и непродолжительным действием, элиминируются через почки. Они медленно метаболизируются в печени, причем адреналин – с образованием метаболита с бета-блокирующей активностью.

В настоящее время препараты этой группы в клинике используются достаточно редко. Основным показанием к их назначению остаются острые астматические приступы, анафилактические реакции, эпизоды бронхообструкции, связанные с преобладанием отека слизистой бронхов. Столь узкий спектр показаний для препаратов данной группы обусловлен наличием у них достаточно большого числа побочных эффектов.

Среди неуниверсальных препаратов, т. е. агонистов бета-1- и бета-2-адренорецепторов, выделяют селективные и неселективные симпатомиметики.

К неселективным симпатомиметикам относят препараты, стимулирующие и бета-1, и бета-2-адренорецепторы. В связи с быстрым и ощутимым эффектом, удобством использования ингаляционных форм эти препараты сразу нашли широкое применение. К неселективным препаратам относят изопреналина гидрохлорид (новодрин, изадрин), орципреналина сульфат (алупент, астмопент).

В начале 60-х годов в связи с широкой популярностью и часто неконтрольным использованием этих препаратов был отмечен факт повышения смертности больных астмой от осложнений медикаментозной терапии.

Агонисты бета-адренорецепторов подразделяются на катехоламины и некатехоламины, соответственно изопротеренол и альбутерол (сальбутамол). Изменения в различных участках структуры бета-агониста позволяют увеличивать бета-2-специфичность и длительность бронходилатации. Бета-2-агонисты длительного действия, обладающие длинными липофильными боковыми цепями, закрепляются в смежном к бета-2-адренорецептору месте, пролонгируя эффективность препарата [Palmqvist M. et al., 1997]. При этом объективно достигается максимальный бронходилатирующий эффект при минимизации побочного действия. Идентифицированы гены, отвечающие за вариации бета-адренергического рецептора, что позволяет предположить, что они могут ассоциироваться с ночной астмой или другими особенностями астматического фенотипа [Shefer A.L., Arm J.P., 1997].

Несмотря на длительное использование бета-2-агонистов, остается много вопросов и противоречий. Наибольшее количество вопросов связано с увеличением летальности при бронхиальной астме, описанной в виде “эпидемий”. В 1948 г. Venson и Perlman связывали передозировку ингаляций спреями адреналина с кардиотоксичностью и летальными исходами. Далее последовала оценка первого бета-агониста – изопреналина. Наблюдения касались передозировок и развития рефрактерного статуса у больных астмой и смерти, связанной с возрастающим использованием этого препарата. В начале 60-х годов описана самая большая “эпидемия” смертности от астмы, которая наблюдалась преимущественно в Уэльсе, Англии, Новой Зеландии и Австралии. Увеличение смерт-

ности с 1 до 3 на 100000 населения за этот период, было связано с появлением на рынке новой формы изопреналина. Van Metre в 1969 г. отметил, что тяжесть астматических атак уменьшается при уменьшении дозы назначаемого изопреналина и применении более активного неселективного бета-агониста – орципреналина. Выявленная взаимосвязь с последующим удалением с фармацевтического рынка этого продукта за относительно короткий период времени привела к снижению летальности до предшествующего уровня. Вторая “эпидемия” смертности от астмы отмечена в Новой Зеландии в конце 70-х – начале 80-х годов. После нескольких аналитических исследований эту эпидемию связали с введением относительно неселективного бета-агониста фенотерола. Выявлена высокая пропорция использования препарата среди тяжелых больных, очевидно не контролируемых другими препаратами.

В 1990 г. опубликовано исследование W.O. Spitzer, в котором был проведен анализ лекарственных назначений у 12301 больных астмой. Был выявлен высокий риск летального исхода, связанный с фенотеролом, сальбутамолом, оральными бета-агонистами и теофиллином. Риск смерти был значительно выше в тех случаях, когда длительность применения сальбутамола превышала 1 мес. Повышение летальности может быть связано с разными механизмами, которые включают нарушения ритма сердца, маскирующие действие бета-агонистов на прогрессирующий воспалительный процесс, отрицательное действие на воспаление в дыхательных путях. Фатальная астма описана у больных, злоупотреблявших использованием бета-агонистов [Sears M.R. et al., 1990]. Мнение специалистов о негативном влиянии некоторых бета-агонистов в нормальных или повышенных дозах не разделяется другими авторами. Анализ тех же самых данных и обзоров приводит этих авторов к совершенно другим, менее тревожным заключениям. Предполагается, что во многих случаях тяжесть заболевания была фактором, предшествующим увеличению частоты использования и доз бета-агонистов [Mc. Fadden E.R., 1995; Nelson H.S., 1995; Devoy M.A.B. et al., 1995]. В большинстве случаев таким больным не назначалась противовоспалительная терапия. Однако общим является мнение о том, что увеличение использования бета-агонистов выше стандартных рекомендуемых доз может иметь дополнительный отрицательный эффект и способствовать неблагоприятному исходу заболевания.

Эфедрин. Первые упоминания об использовании лекарственных препаратов симпатомиметического действия (производные эфедры) встречаются за несколько тысячелетий до новой эры. Эфедрин – первый бета-агонист для терапевтического использования. Синтезированный в 1923 г. эфедрин использовали в течение многих лет. Бронходилатирующий эффект у эфедрина не прямой, главным образом через норадреналин, выделяемый из окончаний адренергических нервов [Weiner N.,

1980]. Первоначально эфедрин комбинировали с низкими дозами теофиллина и фенобарбитала для уменьшения побочных эффектов эфедрина на центральную нервную систему. Эфедрин имеет слабый бронходилатирующий эффект и требуются дозы значительно большие (в 2,5–10 раз), чем у прямо действующих новых оральных симпатомиметиков. Но при больших дозах наблюдаются побочные эффекты, такие как возбуждение, бессонница, тремор конечностей, гипертензия, задержка мочи. В связи с этим в настоящее время у детей эфедрин практически не используется.

Адреналин. Адреналин (эпинефрин) купирует проявления аллергических реакций немедленного типа (анафилактический шок, ангионевротический отек и др.). Препарат оказывает воздействие на альфа, бета-1 и бета-2-рецепторы. Адреналин – первый синтетический бета-агонист. В настоящее время этот препарат используется главным образом для лечения анафилаксии. Наилучший путь введения внутримышечный (действие начинается быстрее, чем при подкожном введении). Адреналин начинает действовать быстро, но эффект непродолжителен. Побочные действия касаются центральной нервной и кардиоваскулярной систем. Детям адреналин в разведении 1:1000 вводят из расчета 0,01 мл/кг (1,0 мг/мл), как правило, не более 0,3 мл 0,1% раствора. Если возникает необходимость та же доза может быть введена повторно с интервалом в 20 минут. У детей до 6 мес. достаточной является доза 0,05 мл, от 6 мес до 6 лет – 0,12 мл, от 6 до 12 лет – 0,25 мл, старше 12 лет – 0,5 мл. Обращается внимание, что, адреналин показан больному бронхиальной астмой в случае, если он не может создать пик потока на выдохе [Баранов А.А., 1999].

Изопротеренол. Изопротеренол (изопреналин) был первым препаратом, устойчивым к катехол-о-метилтрансферазе. Препарат назначался ингаляционно, в том числе через небулайзер, сублингвально, парентерально. При ингаляционном пути введения препарат быстро метаболизируется с образованием метоксиизопреналина, который в ряде случаев способен вызвать бронхоспазм. Максимальный эффект изопреналина наступает уже через 1–3 мин, однако, длится не более 1–1,5 часов. Небулизация 5% раствора в свое время была стандартной терапией обострений бронхиальной астмы [Fanta С.Н. et al., 1986]. Однако кардиотоксичность изопротеренола, даже в низких дозах, сделали эту терапию непопулярной, и у детей практически не применяемой.

Тербуталин. Тербуталин – бета-2 селективный агонист короткого действия, который используется внутрь, парентерально и в аэрозольной формах. Как и другие селективные бета-агонисты тербуталин резистентен к катехол-о-метилтрансферазе и моноаминоксидазе, что позволяет назначать его различными путями. По сравнению с изопреналином, тербуталин в 2 раза активнее воздействует на тонус бронхиального де-

рева и значительно слабее на частоту сердечных сокращений. Действие тербуталина после 1–2 ингаляции (0,25 мг) сохраняется 4–4,5 ч [Moler F.W. et al., 1988]. Тербуталин назначается в порошкообразной форме с помощью турбухалера. Тербуталин сульфат (Бриканил Турбухалер) – многодозовый ингалятор сухого порошка. Содержит 0,5 мг в 1 ингаляции. Ингалятор активируется вдохом больного. Создаваемые турбулентные потоки захватывают при вдохе порошок активного вещества, что способствует его проникновению в бронхи. Назначается детям в возрасте старше 3 лет по 0,5 мг (1 доза) по потребности.

Сальбутамол. Сальбутамол – бета-2-агонист короткого действия, применяется с 1968 г. в таблетированной форме, в виде аэрозоля в растворе, дозированном ингаляторе и сухой пудре для ингаляций. Сальбутамол проявляет преимущественно бета-2-агонистическую активность. При оральном назначении бронходилатация развивается в течение 15 мин, с пиком от 2 до 4 ч и продолжительностью до 5 ч. После перорального приема спустя 30 мин препарат определяется в плазме, достигая максимального уровня через 2 ч. Ингаляция 200 мкг сальбутамола вызывает бронходилатацию через 1 мин, которая длится 4–6 ч. При ингаляционном введении только 10–20% введенной дозы достигает дистальных отделов бронхов и альвеол, при этом препарат не подвергается метилированию с участием фермента катехол-о-метилтрансферазы, то есть не трансформируется в метаболиты с бета-блокирующей активностью. Часть дозы, которая остается в дыхательных путях, а также оседает в ротоглотке и проглатывается – всасывается, попадает в системный кровоток, метаболизируется в печени и затем выводится с мочой в неизменном виде и в виде фенольного сульфата. Степень связывания сальбутамола в белками плазмы составляет 10%.

Сальбутамол применяется с помощью дозирующего ингалятора 100 мкг препарата на каждый вдох (Вентолин, Саламол, Сальбутамол). У детей 2–6 лет разовая доза 100–200 мкг, 6–12 лет – 200 мкг, старше 12 лет – 200–400 мкг назначается не более 3–4 раза в сутки. Для лучшей доставки в дыхательные пути сальбутамол (Вентолин) применяют со спейсером (Бибихалер и Волюматик). Сальбутамол может использоваться через небулайзер, для чего выпускается в специальных пластиковых контейнерах (Вентолин-небулах), содержащих 2,5 мг препарата в виде сальбутамола сульфата в 2,5 мл физиологического раствора. Препарат Вентолин-небулы не предназначен для инъекций, и используется в неразведенном виде. Средняя начальная доза сальбутамола, ингалируемого с помощью небулайзера, у детей старше 18 мес составляет 2,5 мг, минимальная 1,25 мг. При необходимости доза может быть увеличена до 5 мг под контролем врача. Ингаляции можно повторять 4 раза в сутки. Родителей детей, применяющих Вентолин-небулы в домашних условиях, необходимо предупредить, о том,

что нельзя самостоятельно увеличивать дозу препарата, это может решить только лечащий врач.

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

Сальбутамол также используется в виде порошка для ингаляций (Вентодиск, Сальбен) с помощью специального устройства. Вентодиск содержит в 1 дозе 200 мкг или 400 мкг салбутамола сульфата. Сальбен в 1 дозе содержит 200 мкг салбутамола. В качестве порошка носителя в этом препарате используется бензоат натрия (9,8 мг), имеющий анти-септические, муколитические и противогрибковые свойства. В качестве ингаляционного устройства используется циклохалер.

Среди побочных эффектов салбутамола следует отметить тахикардию, тремор конечностей, головную боль.

Фенотерол. Фенотерол – дериват метапротеринола — селективный бета-2-агонист короткого действия. Фенотерол быстро абсорбируется после ингаляционного введения. При ингаляционном введении препарат поступает в системный кровоток, как и другие аэрозольные препараты, двумя путями. Первый – мало зависит от ингалируемой дозы и связан с всасыванием препарата со слизистой оболочки дыхательного тракта; другой – зависит от количества проглатываемого препарата, то есть, связан с исходно ингалируемой дозой. Фенотерол не метаболизируется с участием фермента катехол-о-метилтрансфераза. Связывание с белками плазмы составляет 40–55%.

Фенотерол с помощью дозирующего ингалятора назначается детям старше 6 лет. Предпочтение отдается Беротеку-100 с содержанием в 1 ингаляционной дозе 100 мкг препарата. Применение фенотерола в форме Беротек-100 позволяет снизить частоту побочных эффектов и добиться лучшей переносимости препарата.

В сравнительных рандомизированных исследованиях эффективности и переносимости фенотерола и салбутамола было показано, что фенотерол в дозе 200 мкг оказывает несколько более выраженный бронхолитический эффект по сравнению с фенотеролом и салбутамолом в дозе 100 мкг. В то же время, как указывалось выше, по переносимости препарат Беротек-200 (200 мкг) значительно уступает Беротеку-100 (100 мкг) и салбутамолу в дозе 100 мкг [Wong C.S. et al., 1990]. Беротек Н (фенотерола гидробромид) выпускается в дозированном аэрозольном ингаляторе – 100 мкг в одной ингаляционной дозе на основе безопасного, альтернативного фреону газа-носителя гидрофлюороалкана (HFA), ко-

торый принят Международным Фармацевтическим Аэрозольным консорциумом (IPACT) в качестве оптимального по безопасности и эквивалентного по фармакологическим свойствам наполнителя для дозированных аэрозолей. Во время переходного периода на бесфреоновые дозирующие аэрозоли на фармацевтическом рынке могут находиться одновременно фреон-содержащие лекарственные формы Беротека: Беротек 100 и Беротек Н в дозе 100 мкг в одной ингаляции с альтернативным пропеллентом. Применяются у детей старше 6 лет по 1–2 ингаляции до 3–4 раз в сутки.

Беротек – раствор для ингаляций содержит в 1 мл 1,0 мг фенотерола гидробромида. У детей 6–12 лет применяется по 0,25–0,5 мл (5–10 капель) раствора. У детей в возрасте до 6 лет имеются ограниченные данные об использовании препарата. Лечение проводится только под медицинским наблюдением, используется доза 50 мкг/кг. Сначала в камеру небулайзера вносят стерильный физиологический раствор в необходимом объеме (1,5–2,0 мл) и затем добавляют соответствующую возрасту дозу беротека. Оставшийся после употребления раствор не используют.

Побочные эффекты беротека не отличаются от других симпатомиметиков. Фенотерол вызывает инотропный и хронотропный кардиоваскулярный эффект, сравнимый с изопротеренолом и более выраженный по сравнению с сальбутамолом и тербуталином в эквивалентных дозах [Wong C.S. et al., 1990].

Бронхиальный тонус определяется преимущественно парасимпатической холинергической иннервацией и при бронхиальной астме значительно усилен, что обуславливает бронхиальную гиперреактивность и рефлекторную бронхоконстрикцию. Нейротрансмиттер ацетилхолин, освобождающийся в нервных окончаниях, воздействуя на холинергические рецепторы, приводит к сокращению гладкой мускулатуры, усиливает секрецию подслизистых желез, вызывает бронхоконстрикцию. При недостаточном бронхолитическом эффекте бета-2-агонистов дополнительное введение ипратропиума бромид, обладающего антихолинергическим действием, приводит к синергическому эффекту. В состав комбинированного препарата Беродуал входит фенотерола гидробромид и ипратропиума бромид. Препарат используется в форме дозированного аэрозоля (в 1 дозе 50 мкг фенотерола и 29 мкг ипратропиума бромида), раствора для ингаляций (1 мл – 20 капель, содержит 500 мкг фенотерола и 250 мкг ипратропиума бромида). Дозированный аэрозоль назначается детям старше 3 лет по 1–2 дозы 3 раза в сутки. Фенотерол в сочетании с антихолинергическим препаратом обладает высокой эффективностью и низкой частотой побочных эффектов. Раствор беродуала используется для ингаляций через небулайзер у детей в возрасте до 6 лет в дозе 0,5 мл (10 капель) до 3 раз в сутки, детям старше 6 лет –

0,5–1,0 (10–20 капель) до 4 раз в сутки. Рекомендуемая доза разводится в камере небулайзера физиологическим раствором до 2,0–3,0 мл.

В конце 80-х годов были созданы два пролонгированных бета-симпатомиметика – формотерол и сальметерол, длительность действия которых достигает 12 ч, что позволяет уменьшить кратность введения до 2 раз в сутки. Продолжительность действия бета-2-агонистов может быть объяснена липофильностью препарата [Arvidsson P. et al., 1989]. Формотерол, характеризующийся высокой липофильностью, входит в плазмалемму и удерживается в ней. Одновременно значительное количество препарата, способного раствориться в воде, позволяет достичь немедленного взаимодействия с бета-2-адренорецептором гладкомышечной клетки, что обуславливает быстрое наступление эффекта бронходилатации при приеме формотерола, сходного с бета-2-агонистами короткого действия. Пролонгированный эффект определяется постепенным высвобождением небольших порций формотерола из плазмалеммы.

В отличие от традиционных адреномиметиков, эффект пролонгированных препаратов наступает несколько позже. В связи с этим препараты не предназначены для купирования приступов бронхоспазма, а могут быть рекомендованы для более длительной постоянной терапии с целью предупреждения приступов удушья и обострения заболевания. Однако мнения относительно целесообразности длительного применения пролонгированных симпатомиметиков достаточно противоречивы. Основываясь на данных исследований действия бета-2-агонистов на выделение тучными клетками медиаторов *in vitro*, сальметеролу и формотеролу приписывается противовоспалительный эффект [Lofdahl C.G. et al., 1991]. Эти препараты ингибировали выделение воспалительных медиаторов из сенсibilизированной легочной ткани, стимулированных альвеолярных макрофагов, снижали активность эозинофилов [Mita H. et al., 1983; Dahl R. et al., 1991].

Формотерол. Формотерол – высоко селективный пролонгированный бета-2-агонист с быстрым началом действия. При назначении 12 мкг препарата максимум бронходилатации отмечается через 5 мин и продолжается 12 ч. Используется как для поддерживающей, так и неотложной терапии [Arvidsson P. et al., 1989]. Формотерол оказывает значительную защиту против бронхоспазма, вызываемого метахолином, в течение 12 ч и ингибирует бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой и гипервентиляцией, в течение 4 ч после ингаляции [McAlpine L.G. et al., 1990]. В результате сравнительного изучения было показано, что формотерол в течение 12 ч после приема проявляет не меньший бронходилатирующий эффект, чем сальбутамол на максимуме своего действия. Через 3–4 ч после приема формотерол оказывается значительно более активным по сравнению с сальбутамолом [Palmqvist M. et al., 1997]. Пре-

парат абсорбируется в среднем на 60%, связывается с белками, интенсивно метаболизируется в печени с образованием глюкуронидов. Элиминируется формотерол, в основном в виде метаболитов (до 94% от введенной дозы), количество неизмененного формотерола не превышает 7–14%. Кумуляции препарата не отмечено [Arvidsson P. et al., 1989].

Препарат формотерола (Оксис турбухалер) – порошок для ингаляций. Применяется у детей с 12 летнего возраста. Каждая ингалируемая доза содержит 4,5 мкг или 9 мкг формотерола фумарата. Эффект наступает через 1–3 мин и продолжается 12 ч. Спустя 4 мин прирост ОФВ1 отмечался у всех больных Оксис применяют для лечения и профилактики обратимой обструкции дыхательных путей, и в комбинации с противовоспалительными препаратами [Palmqvist M. et al., 1997].

Форадил – дозированный аэрозоль формотерола для ингаляций, 1 доза содержит 12 мкг формотерола фумарата. Назначается детям старше 5 лет по 12–24 мкг 2 раза в сутки.

Сальметерол. Сальметерол (Серевент) – селективный бета-2-агонист пролонгированного действия. Эффект сохраняется в течение 12 ч. Структура сходна с сальбутамолом, с длинной липофильной боковой цепью, которая закрепляет компонент точно вблизи бета-2-адренорецептора, что удлиняет действие препарата.

Липофильность сальметерола в тысячи раз превышает таковую у сальбутамола и других бета-агонистов. В результате препарат быстро проникает в мембрану клетки и далее медленно перемещается вдоль фосфолипидных слоев самого рецептора. Предполагается, что молекула сальметерола преобразуется таким образом, что ее активная часть связывается с тем же участком рецептора, с которым возможно взаимодействие сальбутамола и адреналина и обеспечивает рецепторный механизм действия. Другая часть молекулы сальметерола, длинная гибкая цепочка, проникает глубоко в гидрофобную область мембраны клетки и определяет его фармакологические особенности [Green S.A. et al., 1996]. По-видимому, этим можно объяснить отличия сальметерола от других бета-агонистов. Связь сальбутамола с рецептором носит конкурентный характер, поэтому быстро подвергается диссоциации, в то время как сальметерол является неконкурентным агонистом. В связи с этим сальбутамол является препаратом с коротким действием, в то время как эффект сальметерола поддерживается в течение длительного времени [Johnson M., 1990, Schlosser N.J.J. et al., 1998].

Именно благодаря уникальному механизму действия сальметерола достигается пролонгирование эффекта препарата. Сальметерол оказывает действие локально в легких. Несмотря на применение, недавно разработанного высокочувствительного метода [Jones A.E. et al., 1997], сальметерол в плазме удается обнаружить только в течение 20–30 мин после ингаляции, в связи с чем полностью охарактеризовать его фар-

макологический профиль не представляется возможным. При длительном, более 12 мес, использовании сальметерола у больных с обструкцией дыхательных путей не наблюдалось неблагоприятных эффектов [Schlosser N.J.J. et al., 1998].

Сальметерол у больных бронхиальной астмой позволяет снизить повышенную чувствительность к гистамину и метахолину. Следует отметить, что сальметерол, так же как и формотерол, уменьшает ранние и поздние аллергические реакции. Однако анализ клеточного состава крови и бронхиального секрета показал, что степень функциональной активности клеток, определяющих развитие процессов воспаления, не уменьшается на фоне терапии симпатомиметиками. Показано, что сальметерол в системах, чувствительных к действию кортикостероидов, таких как синтез цитокинов фибробластами [Roth M. et al., 1996] или апоптоз эозинофилов [Anenden V. et al., 1998] усиливает действие стероида.

Сальметерол (Серевент) назначают детям старше 4 лет по 25–50 мкг 2 раза в сутки, для этого может быть использован спейсер Волюматик. Наиболее часто сальметерол назначают в дозе 50 мкг 2 раза в сутки, что оказывается оптимальным для больных бронхиальной астмой легкого и среднетяжелого течения. В случае более тяжелого течения заболевания препарат применяют в комбинации с ингаляционными и оральными кортикостероидами, кромогликатом натрия, недокромилем и теофиллином [Чучалин А.Г. и соавт., 1998]. Сальметерол в дозе 50 мкг обеспечивает значительно больший эффект по сравнению с сальбутамолом в дозе 200 мкг 4 раза в сутки [Devoу M.A.V. et al, 1995]. Обострение бронхиальной астмы при лечении сальметеролом наблюдалось значительно реже, чем при использовании сальбутамола. У детей использование комбинированной терапии ингаляционными кортикостероидами (флютиказон пропионат) и пролонгированными бета-2-агонистами позволяет увеличить эффективность терапии без повышения дозы ингаляционных кортикостероидов [Геппе Н.А. и соавт., 1999].

Частота побочных эффектов (головная боль, судороги мышц, тремор, сердцебиение) не отличается от других симпатомиметиков и составляет 1,5–3% при назначении дозы 50 мкг и до 7–8% при дозе 100 мкг.

Спиропент (кленбутерол) – оказывает пролонгированный бронхолитический эффект в течение 12 часов путем селективной стимуляции бета-2-рецепторов. Таблетка содержит 0,02 мг хлоргидрата кленбутерола. Назначают детям старше 12 лет по 1 таблетке 2 раза в сутки. Сироп спиропента (5 мл сиропа содержат 0,005 мг хлоргидрата кленбутерола) назначают детям до 2 лет – 5 мл 2 раза в сутки, 2–4 лет – 5 мл 3 раза в сутки, 4–6 лет – 10 мл 2 раза в сутки, 6–12 лет – 15 мл 2 раза в сутки.

Современная фармакология учитывает направления терапии бронхиальной астмы и использует свойства бета-2-агонистов при создании комбинированных препаратов.

Используется комбинация кромонов с бета-2-агонистами короткого действия (Дитек, Интал-плюс) и комбинации ингаляционных кортикостероидов и пролонгированных бета-агонистов (Серетид).

Дитек. Дитек представляет собой дозированный аэрозоль, содержащий два различных по своим характеристикам активных компонента: селективный бета-2-агонист фенотерол (0,05 мг) и хромогликат натрия (1,0 мг).

Действие симпатомиметика, благодаря связыванию с бета-2-адренорецепторами бронхиальной мускулатуры, приводит к мощному бронхолитическому эффекту, хромогликат натрия оказывает стабилизирующее действие на тучные клетки. Препарат угнетает высвобождение гистамина, хемотаксических факторов и других соединений, тем самым, блокируя аллергическую реакцию немедленного типа. Это в свою очередь предупреждает «запуск» поздней фазы аллергических реакций. В клинических испытаниях было показано преимущество дитека по сравнению с обоими компонентами, взятыми отдельно [Gehrke I. et al., 1986]. По эффективности дитек не уступает Инталу как средству «базисной» или антиаллергической терапии.

Дитек оказывает профилактическое действие и может использоваться как средство базисной терапии за счет комбинации профилактического и терапевтического действия, и как симптоматический препарат при легком приступе. Применяется по 2 дозы 4 раза в день. С целью профилактики бронхоспазма перед контактом с аллергеном или физической нагрузкой ингалируют 2 дозы препарата.

Серетид – ингаляционный препарат для регулярного лечения. Серетид содержит флютиказона пропионат и сальметерол, оказывает противовоспалительное и бронхорасширяющее действие. Выпускается в виде порошка в Мультидиске и в виде гидрофторалканового дозирующего ингалятора. Каждая доза мультидиска содержит 50 мкг сальметерола ксинафоата в комбинации со 100 или 250 мкг флютиказона пропионата (соответственно Серетид 50/100 или Серетид 50/250).

Эффективность и безопасность серетиды были продемонстрированы в рандомизированных контролируемых исследованиях более чем у 4200 детей и взрослых с бронхиальной астмой различной степени тяжести. Показано, что серетид эффективнее, чем монотерапия каждым из компонентов и столь же эффективен, как и оба препарата, применявшиеся одновременно, но в разных ингаляторах. Есть данные о том, что системные кортикостероиды увеличивают эффективность короткодействующих бета-агонистов, когда появляются начальные признаки толерантности, что, может быть прямо связано с действием кортикостероидов на бета-адренорецепторы. С другой стороны предполагается, что высокие дозы бета-агонистов могут снижать эффективность ингаляционных кортикостероидов [Woolcock A.J. et al., 1996].

Данные о взаимодействии двух компонентов препарата определяются различиями в механизмах действия. Боковая цепь молекулы сальметерола взаимодействует с наружной частью мембранных бета-2-рецепторов, вызывая пролонгированный бронхолитический эффект [Green S.A. et al., 1996]. Флютиказон пропионат связывается с внутриклеточным глюкокортикоидным рецептором и образует активный комплекс "рецептор-стероид". Данный комплекс в форме димера мигрирует в ядро клетки, связывается со специфическими последовательностями ДНК. Это приводит к транскрипции различных генов, ответственных за синтез противовоспалительных медиаторов, и в конечном итоге к противовоспалительному эффекту. Было показано, что пролонгированные бета-агонисты и кортикостероиды взаимодействуют на молекулярном уровне. Кортикостероиды усиливают транскрипцию бета-2-адренергических рецепторов в легких человека [Mak J.C. et al., 1995] и повышают синтез бета-2-рецепторов в слизистой оболочке дыхательных путей [Baraniuk J.N. et al., 1997]. Имеется ряд доказательств, что кортикостероиды снижают десенситизацию и толерантность бета-2-рецепторов [Chung K-F. et al., 1998], а пролонгированные бета-2-агонисты, в том числе сальметерол, стимулируют (через механизм фосфорилирования) неактивный стероидный рецептор. В результате последний становится более чувствительным к стероид-зависимой активации. Назначают серетид детям в возрасте старше 4 лет с различной степенью тяжести бронхиальной астмы при сохранении симптомов заболевания, при проведении терапии ингаляционными кортикостероидами, а также больным, у которых, при регулярном применении бронходилататоров и кромонов, имеется необходимость в использовании ингаляционных кортикостероидов. Использование комбинированного препарата приводило к значительному улучшению функции легких, обеспечивало надежный контроль симптомов астмы, по сравнению с удвоением дозы ингаляционного кортикостероида [Woolcock A.J. et al., 1996; Kelsen S.G. et al., 1999]. Исследование функции надпочечников при лечении серетидом свидетельствовало об отсутствии влияния на систему гипоталамус-гипофиз-надпочечники [Aubier M. et al., 1999]. Показана хорошая переносимость препарата у детей. Среди побочных проявлений у детей, получавших серетид, отмечено раздражение слизистой оболочки глотки (6%), головная боль (6%) и кандидоз (4%) [Sharma R.K. et al., 1996].

Пути введения. Бета-2-агонисты могут назначаться внутрь, в ингаляциях или парентерально. Ингаляции у детей из дозирующего аэрозольного ингалятора со спейсером или через небулайзер дают оптимальный терапевтический эффект. Назначение бета-2-агонистов с использованием спейсера позволяет доставлять повторные дозы, суммарно эквивалентные таковым при использовании небулайзера [Colacone K.F. et al., 1993; Bowton D.L. et al., 1992]. В связи с отрица-

тельным действием хлорфлюорокарбонатов на озоновый слой, и в соответствии с Монреальским протоколом (1986), в дозированных аэрозольных ингаляторах фреон заменяется на пропелленты, не повреждающие озоновый слой. Разрабатываются и совершенствуются другие средства доставки: сухие дозирующие ингаляторы, небулайзеры, ингаляторы "легкое дыхание". В 1997 г. в России принята Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики". Программа направлена на улучшение диагностики и лечения детей с бронхиальной астмой. Важное место занимает терапия обострений у детей с бронхиальной астмой, которая нередко осуществляется врачами скорой помощи. В современной практике широко используют аэрозольную терапию, что связано с возможностью быстрой доставки препаратов в дыхательные пути, высокой местной активностью, уменьшением побочных системных эффектов. Ее использование может быть затруднено в связи с тяжестью состояния либо возрастными особенностями. В связи с этим в последние годы все более широкое распространение в лечении обострения бронхиальной астмы получает небулайзерная терапия.

Небулайзерная терапия проводится с помощью специального прибора небулайзера, состоящего из собственно небулайзера и компрессора, создающего поток 4–6 л/мин для распыления частиц препарата размером 2–5 мкм.

Небулайзерная терапия не требует координации ингаляции с дыханием и позволяет создать высокие концентрации лекарственного вещества в легких. Цель небулайзерной терапии состоит в доставке терапевтической дозы препарата в аэрозольной форме и получении фармакодинамического ответа за короткий период времени.

Общий объем распыляемого препарата через небулайзер составляет 2–3 мл, поэтому первоначально в небулайзер заливается физиологический раствор 1–1,5 мл, а затем добавляют необходимую дозу бронхоспазмолитика.

Предпочтение отдается ингаляции через рот, при этом ребенок дышит через мундштук, но у детей первых лет жизни может использоваться специально подобранная плотно прилегающая маска. Продолжительность ингаляции 5–10 мин, до полного прекращения распыления препарата.

В лечении детей небулайзерная терапия занимает особое место, в связи с легкостью проведения, высокой эффективностью, возможностью применения с первых месяцев жизни. Небулайзерная терапия используется при любой степени тяжести приступа. В то же время необходимо помнить, что при лечении больного ребенка должны быть учтены, как особенности течения заболевания предшествующие обострению, так и самого обострения.

Системные эффекты бета-2-агонистов. Системные эффекты бета-2-агонистов являются дозозависимыми и могут сопровождать улучшение бронхиальной проходимости после ингаляции препарата. Системная абсорбция наблюдается через легочное сосудистое русло, липофильные компоненты более быстро абсорбируются из желудочно-кишечного тракта.

Гипокалиемия. В основном гипокалиемия отмечается при системном назначении бета-агонистов, но также может быть при ингаляции высоких доз [Crane J. et al., 1989; Neville A. et al., 1977]. Гипокалиемия является результатом внутриклеточного перехода калия в скелетную мышцу, вследствие стимуляции бета-агонистом мембранной натрий/калий-АТФазы. Есть данные, о внутриклеточном перемещении ионов калия через стимуляцию панкреатических бета-2-рецепторов, что ведет к увеличению концентрации инсулина [Smith S.R., Kendal M.J., 1984]. Внеклеточная концентрация ионов калия является наиболее важной причиной миокардиальной стабильности. Поэтому при назначении высоких доз бета-2-агонистов возможна сердечная аритмия, удлинение интервала QT на ЭКГ [Higgins R.M. et al., 1987]. Гипокалиемический эффект бета-2-агонистов может усиливаться одновременным назначением кортикостероидов, диуретиков, теофиллина.

Гипоксия. Назначение бронхоспазмолитиков может усиливать гипоксию [Harris L., 1972]. Снижение PaO_2 наблюдается в течение 5 минут после назначения бронхолитика. Хотя гипоксия является транзиторной и умеренной, при тяжелой астме ее усиление может увеличить изменения в миокарде.

Метаболические нарушения. При назначении бета-2-агонистов наблюдается снижение в сыворотке магния, кальция и фосфора, что возможно связано с увеличением уровня циркуляции инсулина [Phillips P.J., 1980].

Миокардиальная токсичность. Бета-агонисты увеличивают силу сокращения сердечной мышцы (инотропный эффект) и частоту сокращения (хронотропный эффект) через действие на бета-рецепторы. При этом наблюдается увеличение сердечного выброса, и потребления миокардом кислорода. Этот эффект может быть минимизирован использованием селективных бета-2-агонистов. При злоупотреблении бета-2-агонистами могут наблюдаться значительные гемодинамические эффекты, такие как увеличение сердечного выброса, ударного объема [Phillips P.J., 1980]. Лечение кортикостероидами предотвращает такие нарушения [Chung K.F., 1998].

Воздействие на центральную нервную систему. Селективные бета-агонисты не вызывают значительной стимуляции центральной нервной системы, так как они не проходят через гематоэнцефалический барьер.

Скелетная мускулатура. Тремор конечностей является дозо-зависимым феноменом системного назначения бета-2-агонистов.

Парадоксальный бронхоспазм. Парадоксальный бронхоспазм наблюдается после использования бета-агонистов у отдельных пациентов, злоупотребляющих аэрозольными дозирующими ингаляторами [Lonky S.A. et al., 1980]. Рефлекторный бронхоспазм может быть следствием раздражающего эффекта аэрозольного устройства или бета-адренергической тахифилаксии.

Тактика применения бета-2-адреномиметиков. Бета-2-агонисты представляют собой первую линию терапии бронхоспазма при легкой, среднетяжелой и даже тяжелой астме, нередко обеспечивают обратимость бронхоспазма. Ингаляционные бета-агонисты короткого действия являются оптимальными препаратами для купирования приступов удушья и предупреждения обострений бронхиальной астмы, бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. В том случае, когда больной получает плановую терапию и при этом сохраняется необходимость в дополнительном назначении ингаляционных симпатомиметиков, чаще всего стоит вопрос о неадекватности проводимой терапии. Использование ингаляционных симпатомиметиков должно сводиться к минимуму и назначать их следует по потребности в качестве средства "скорой помощи", так как течение медикаментозно контролируемой бронхиальной астмы, как правило, не требует их частого применения. Считается, что регулярное использование бета-агонистов короткого действия недостаточно для обеспечения адекватного контроля за симптомами астмы, вариабельностью пиковой скорости выдоха и бронхиальной гиперреактивностью [Sears M.R. et al., 1990]. Основу терапии составляют противовоспалительные препараты с эпизодическим назначением бета-агонистов «по потребности». Эффективность бета-2-агонистов часто обеспечивает больных ложным чувством улучшения, что ведет к прерыванию противовоспалительной терапии. Осторожность в назначении бета-агонистов на регулярной основе определяется предположением о развитии тахифилаксии к бронходилататорам или уменьшении способности бета-2-агонистов вызывать защиту против бронхоспазма, вызванного другими стимулами [Barnes P.J., 1993]. При повторном использовании бета-агонистов возможно ухудшение течения заболевания и возрастание бронхиальной гиперреактивности [Vathenen A.S. et al., 1988]. С чем связаны изменения в снижении бронходилатирующего эффекта, длительности действия – не ясно. Регулярное лечение больных с легкой бронхиальной астмой бета-агонистами сочетается с увеличением вариабельности пиковой скорости выдоха, падением объема форсированного выдоха, увеличением бронхиальной реактивности к гистамину по сравнению с периодом до лечения [Wahedna I., 1993]. Такие изменения наблюдаются при использовании тербуталина, фенотерола и сальбутамола, а также, предположительно, препаратов всего класса бета-агонистов [Vathenen A.S. et al., 1988; Sears M.R. et al., 1990]. Механизм этих

изменений неясен. Предполагается десенситизация бета-рецепторов с уменьшением релаксации гладких мышц и увеличением выделения медиаторов, уменьшение количества и функционального состояния бета-рецепторов [Vathenen A.S. et al., 1988], однако другие авторы считают, что это связано не с десенситизацией, а с увеличением экспозиции аллергенов после бронходилатации и последующим увеличением бронхиальной гиперреактивности [Barnes P.J., 1993].

В литературе последних лет активно дискутируется возможность постоянного, регулярного использования бета-2-агонистов и преимущества такого назначения перед эпизодическим их использованием. В настоящее время трудно сказать, насколько справедлива такая точка зрения. Ответить на этот вопрос пока не представляется возможным без проведения дальнейших многоцентровых исследований. В соответствии с GINA и Национальной программой “Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика” с позиций ступенчатого подхода к лечению даже при легкой бронхиальной астме у детей, если требуется частое (более 3 раз в неделю) назначение бета-2-агонистов, рекомендуют коррекцию противовоспалительной терапии.

Первичная помощь на амбулаторном этапе включает при легком и средне-тяжелом обострении ингаляции бета-2-агонистов короткого действия по возможности - через спейсер большого объема (с лицевой маской у детей раннего возраста) до 10 ингаляций (1 вдох каждые 15–30 с), или через небулайзер. При тяжелом приступе предпочтение отдается небулайзерной терапии. Используются бета-2-агонисты периодически с интервалом 20–30 мин в течение часа, затем каждые 4 ч по необходимости. Бронхоспазмолитический эффект может быть усилен добавлением ипратропиума бромида.

В настоящее время с созданием пролонгированных бета-агонистов рекомендуется сочетать эти препараты с противовоспалительной терапией.

Хотя механизмы бронхиальной гиперреактивности при бронхиальной астме еще изучаются, главной причиной ее считается наличие воспаления в дыхательных путях. В связи с этим противовоспалительная терапия при легкой и средне-тяжелой астме включает кромогликат и недокромил натрия, при средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной астме – ингаляционные кортикостероиды. Базисная противовоспалительная терапия уменьшает воспалительный процесс, а бронхоспазмолитики облегчают бронхоспастические реакции.

При назначении ингаляционных симпатомиметиков следует пристальное внимание уделять технике проведения ингаляций. До введения препарата больной должен сделать глубокий выдох. Вдох должен осуществляться медленно за 1–2 с до нажатия на клапан ингалятора так, чтобы оно приходилось на момент максимальной скорости вдоха. После ингаляции препарата необходима задержка дыхания на 5–10 с.

Проблема синхронизации вдоха с моментом поступления лекарственного препарата оказалась одной из самых важных. Некоторые больные дети оказываются не в состоянии освоить и правильно выполнять дыхательный маневр. Таким больным рекомендуют использовать специальные приспособления типа спейсеров, индивидуальных ультразвуковых ингаляторов (небулайзеров), либо переходить на ингаляции лекарственных препаратов в порошкообразной форме с помощью спинхалеров, дискхалеров и турбохалеров.

Таким образом, изложенное позволяет заключить, что бета-2-агонисты являются одним из основных средств в лечении бронхиальной астмы и применяются для купирования приступов бронхоспазма (ингаляционные формы короткого действия), и в качестве профилактического средства для предупреждения ночных приступов удушья и обострения самого заболевания (продолжительные препараты).

Антагонисты холинэргических рецепторов. Холинэргические антагонисты на современном этапе широко используются в лечении obstructивных болезней дыхательных путей. Вегетативная иннервация дыхательных путей в норме обеспечивается преимущественно парасимпатической нервной системой через волокна вагусного нерва. В легких ветви вагусного нерва широко представлены в перибронхиальных ганглиях, наиболее часто располагающихся около крупных бронхов. Иннервация слизистых желез, клеток гладкой мускулатуры, легочных артериальных и цилиарных эпителиальных клеток осуществляется через постганглионарные волокна, которые поставляют ацетилхолин и способны активировать мускариновые рецепторы в легких [Richardson J. B., 1982].

Активация этих рецепторов приводит к увеличению продукции слизи, спазму гладкой мускулатуры и увеличению биения ресничек. Холинэргический тонус является преобладающим контролирующим фактором при нормальной физиологии легких.

Небольшое количество эфферентных нервных волокон представляет неадренергическую нехолинэргическую нервную систему (пуринэргические ветви). Медиаторы этой нервной системы включают вазоактивный интестинальный пептид, пептид гистидин, метионин, которые присутствуют вместе с ацетилхолином в нервных окончаниях. Медиаторы, выделяемые после стимуляции пуринэргических окончаний, противодействуют спазму гладкой мускулатуры, оказывая бронхолитический эффект, противоположный эффекту ацетилхолина, выделяющемуся из парасимпатических нервных окончаний.

Холинэргические нервы являются главным бронхоконстрикторным нервным механизмом у животных и человека. Холинэргические нервы поднимаются в ствол мозга и спускаются в виде вагусного нерва, переходя в ганглии, расположенные в стенке дыхательных путей. Из этих ганглиев короткие постганглионарные волокна подходят к гладким мышцам

и подслизистым железам. При стимуляции вагусного нерва выделяется ацетилхолин, который активирует мускариновые рецепторы в гладких мышцах и подслизистых железах, в результате развивается бронхоконстрикция и увеличивается продукция слизи. Мускариновые рецепторы регулируют секрецию слизи, как из подслизистых желез, так и из эпителиальных слизистых клеток дыхательных путей [Widdicombe J.G., 1979].

Ирритантные рецепторы и немиелинизированные С-волокна локализируются в дыхательных путях. Такие же рецепторы находят в пищеводе, верхних дыхательных путях. Рефлекторное раздражение ингаляционными воздействиями, включая холодный воздух, гистамин, другие ирританты, может включать аксон-рефлекс. По афферентным путям импульс поступает в ствол мозга и затем возвращается по вагальным эфферентным путям в дыхательные пути. Потенциально вагальный рефлекс может существенно уменьшаться с помощью антихолинэргических препаратов. Антихолинэргические препараты ингибируют активность ацетилхолина в мускариновых рецепторах и, таким образом, ограничивают холинергическую активность, ответственную за бронхомоторный тонус. Однако, антихолинэргические препараты вызывают только частичную обратимость обструкции при большинстве легочных заболеваний, так как не только холинергические пути ответственны за возникновение бронхоконстрикции. В случае бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой, гипервентиляцией, холодным воздухом эти препараты эффективны менее чем бета-2-агонисты [Gross N.J., 1993; Widdicombe J.G., 1979].

Подтипы мускариновых рецепторов в дыхательных путях. На основе фармакологических исследований и использования специфических ДНК-проб распознается пять подтипов мускариновых рецепторов, но их точное расположение в дыхательных путях и роль в терапии точно не определены [Shefer A.L., Arm J.P., 1997].

Мускариновые рецепторные подтипы в дыхательных путях выполняют различные функции (табл. 14-1). М1-рецептор локализуется в альвеолярной стенке, способствует нейротрансмиссии через парасимпатические ганглии и усиливает холинергические рефлексы. М2-рецепторы действуют как ауторецепторы на постганглионарные холинергические нервы и ингибируют выделение ацетилхолина. Получены некоторые данные о том, что эти процессы могут быть нарушены при бронхиальной астме (как следствие воспаления в дыхательных путях) и могут увеличивать холинэргические рефлексы [Gross N.J., 1993; Widdicombe J.G., 1979]. М2-рецепторы вызывают спастический ответ гладкой мускулатуры дыхательных путей через гидролиз фосфоинозотида, и являются преобладающими рецепторами подслизистых желез и эндотелия сосудов в дыхательных путях. М4- и М5-рецепторы не определяются в дыхательных путях, но в легких кролика М4-рецепторы выделены в альвеолярной стенке и на гладких мышцах. Антихолинергические средства, которые селективно

Таблица 14-1

**Локализация и функция подтипов мускариновых рецепторов
в дыхательных путях [Shefer A.L., Arm J.P., 1997]**

Тип рецептора	Локализация	Функция
M1	Парасимпатические ганглии Подслизистые железы Стенка альвеол	Нейротрансмиссия Увеличение секреции? ?
M2	Постганглионарные холинергические нервы Гладкая мускулатура дыхательных путей Симпатические нервы	Ингибция выделения ацетилхолина Антагонизм бронходилатации Ингибция выделения норадреналина
M3	Гладкая мускулатура дыхательных путей Подслизистые железы Эпителиальные клетки Слизистые клетки? Эндотелиальные клетки	Спазм Увеличение секреции слизи Увеличение биения ресничек? Увеличение секреции Вазодилатация через выделение оксида азота
M4	Стенка альвеол Гладкая мускулатура у кроликов Постганглионарные холинергические нервы?	? ? Ингибция выделения ацетилхолина
M5	Еще не идентифицированы в легких	

блокируют M3- и M1-рецепторы могут быть успешно использованы как неселективные антагонисты обструкции дыхательных путей.

Холинергические нервные механизмы могут играть роль в сужении дыхательных путей при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких. Холинергический бронхоконстрикторный рефлекс может провоцироваться при бронхиальной астме воспалительными медиаторами, такими как брадикинин, который активирует сенсорные нервные окончания в дыхательных путях. В связи с тем, что антихолинергические препараты эффективны в лечении обострений при бронхиальной астме, предполагается, что холинергические механизмы задействованы в развитии обострений заболевания.

Экспериментальные исследования показали, что вирус гриппа и основной белок эозинофилов могут ингибировать M2-рецептор скорее, чем M3-рецептор. Это может объяснить усиление роли холинергического рефлекса в развитии бронхоконстрикции при обострении астмы, вследствие заражения вирусом или экспозиции аллергена. Вирусная инфекция нарушает функции M2-холинергической рецепции не только в связи с развитием воспалительных изменений, но и путем прямого воздействия продуктов репродукции вирусов на состояние рецепторного аппарата клеток эпителия [Shefer A.L., Arm J.P., 1997].

Антихолинергическая терапия. Главная функция холинергических волокон заключается в усилении бронхомоторного тонуса, увеличении

выделения секрета подслизистыми железами, усилении цилиарной активности эпителиальных клеток. Так как большинство мускариновых рецепторов и холинэргической иннервации сосредоточены в центральных дыхательных путях, действие антихолинэргических препаратов в основном направлено на снижение бронхоспазма центральных дыхательных путей [Gross N.J., 1993]. Холинэргическая активация оказывает существенное влияние на формирование бронхообструктивного синдрома, что связано не только с вагусными влияниями на бронхомоторный тонус, но и с участием этой системы в регуляции дыхания. Рассматривается также участие этой системы в формировании бронхиальной гиперреактивности.

Антихолинэргические препараты варьируют от растительных алкалоидов, включая атропин, до неселективных антагонистов мускариновых рецепторов. Препараты атропинового ряда имеют ряд серьезных побочных эффектов со стороны различных органов и систем, легко проникают через гематоэнцефалический барьер, что ограничивает их использование у детей.

Ипратропиум бромид. Прогресс в антихолинэргической терапии связан с появлением ипратропиума бромида (Атровент), обладающего низкой абсорбцией с поверхности слизистой оболочки. В связи с этим при ингаляционном применении системный эффект ипратропиума бромида минимален. Ипратропиума бромид ингибирует систему циклического-гуанозин-3,5,-монофосфата в парасимпатических нервных окончаниях. Максимальная плотность холинэргических рецепторов определяется на уровне крупных и несколько меньше – средних бронхов. Ипратропиума бромид характеризуется высокой конкурентной активностью по отношению к нейромедиатору ацетилхолину. Ипратропиума бромид по сравнению с атропином обладает большей избирательностью (в 1,4–2 раза) в отношении мускариновых рецепторов и меньшим подавлением слизиобразования. Биодоступность при ингаляционном пути введения составляет не более 10%. Действие проявляется через 5–25 мин после ингаляции и достигает максимума через 30–180 мин (в среднем – 90 мин). Период полувыведения оставляет от 3 до 4 ч, с продолжительностью действия до 5–6 ч [Silverman M., 1990].

Атровент выпускается в форме аэрозоля (в одной дозе 0,02 мг) и раствора для ингаляций (0,025% раствор, 1 мл содержит 0,25 мг препарата). Ипратропиума бромид входит в состав беродуала, представляющего комбинацию фенотерола и ипратропиума бромида в форме дозирующего аэрозоля и раствора для ингаляций через небулайзер. Одна доза беродуала содержит 0,05 мг фенотерола и 0,02 мг ипратропиума бромида.

Ипратропиума бромид – неселективный антагонист мускариновых рецепторов. Он не имеет существенных токсических эффектов и поэто-

му используется у детей с бронхообструкцией как самостоятельно, так и в комбинации с бета-2-агонистами, усиливая эффект симпатомиметиков. Полезность ипратропиума бромида в педиатрии показана с начала 80-х годов. Доза ипратропиума бромида для всех возрастов при использовании через небулайзер составляет 250 мкг (детям в возрасте до 1 года – половинная доза). У детей с бронхиальной обструкцией ипратропиума бромид – единственный бронхолитик, который может обеспечить эффект без риска развития гипоксемии [Silverman M., 1990]. Ипратропиума бромид может эффективно использоваться при острых бронхиолитах, при отсутствии ответа на другой бронхолитик. Препарат дает положительный эффект у детей с бронхолегочной дисплазией [Rubin B.K., Alers G.M., 1996]. Ипратропиума бромид может применяться в сочетании с симпатомиметиками. Анализ данных литературы с использованием мета-анализа за период 1966–1992 гг. показал, что добавление ипратропиума к бета-2-агонистам у детей приводит к статистически более значимому улучшению ОФВ1, но существенно не влияет на длительность пребывания в больнице, частоту госпитализации [Osmond M.N., Klassen T.P., 1995]. Исследование дозозависимой кривой показало, что оптимальной является доза более 75 мкг. Ипратропиума бромид дает дополнительный положительный эффект при добавлении к сальбутамолу в виде значительного повышения ОФВ1 уже через 1 ч после применения [Bekc R., 1995]. У детей в возрасте 5–17 лет использование высоких доз сальбутамола и ипратропиума бромида при тяжелой астме оказалось более эффективным и безопасным, чем одного сальбутамола [Schuh S., 1995]. F.Quereshi и соавт. (1998) в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании показали, что добавление ингаляций ипратропиума бромида через небулайзер (500 мг в 2,5 мл) уменьшало частоту госпитализации детей. Также отмечено значительное улучшение легочной функции у детей с тяжелой бронхиальной астмой, получавших дополнительно ипратропиума бромид. L.H.Plotnick и F.M.Ducharme (1998) провели отбор рандомизированных контролируемых испытаний по нескольким базам данных MEDLINE (с 1966 по 1997 гг.), EMBASE и CINAHL, посвященных сравнению эффективности одной или нескольких доз ингалируемых антихолинергических препаратов в сочетании с бета-2-агонистами и монотерапии бета-2-агонистами при приступах бронхиальной астмы у детей от 18 мес до 17 лет. Показано, что у детей с тяжелыми приступами подключение нескольких доз бета-2-агонистов в комбинации с антихолинергическим препаратом ипратропиума бромидом были эффективны и безопасны.

Для небулайзерной терапии у детей эффективно используется комплексный препарат беродуал, в состав которого входит фенотерол (500 мкг) и ипратропиума бромид (250 мкг) [Watson T.A., 1988; Гусаров А.М. и соавт., 1999]. Сочетание бета-агониста, имеющего быстрый эффект (5–15 мин),

и ипратропиума бромида (максимальный эффект через 30–90 мин) позволяет получить быстрый и пролонгированный эффект, превышающий действие монокомпонентных препаратов [Jedrys U., 1995; Геппе Н.А., 1989]. Для небулайзера раствор беродуала (1 мл – 20 капель) смешивали с физиологическим раствором для получения объема 2,0–4,0 мл. У детей в возрасте 6–14 лет используют 0,5–1,0 мл (10–20 капель), что в большинстве случаев является достаточным для улучшения состояния. В тяжелых случаях может потребоваться доза 2,0 мл (40 капель), которая ингалируется под наблюдением врача. Если необходимо, беродуал назначается повторно, до 4 раз в день. Детям в возрасте до 6 лет рекомендуется 25 мкг ипратропиума бромида и 50 мкг фенотерола (2 капли) на кг массы тела, но не более 0,5 мл (10 капель) 3 раза в день. Продолжительность ингаляции в зависимости от возраста варьирует от 5 до 10 мин.

Ипратропиума бромид используется в лечении легких и средне-тяжелых приступов бронхиальной астмы. При тяжелых обострениях ипратропиума бромид дает дополнительный бронхоспазмолитический эффект. Назначается до 4 раз в день с интервалом 4–5 ч с пиком бронходилатации через 60 мин.

Литература

- Баранов А.А. Неотложная терапия бронхиальной астмы у детей. Пособие для врачей. – М. – 1999.
- Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Бунатян А.Ф. и др. Дифференцированный подход к назначению ингаляционных кортикостероидных препаратов при бронхиальной астме у детей. // Пульмонология. – 1999, № 4.
- Геппе Н.А., Фаробина Е.Г., Кулешов В.Н. Бронхолитическая активность беротека и беродуала при бронхиальной астме у детей. / Мат. ХУ симпозиума соц. стран по проблемам детской пульмонологии. – Киев, 1989. – С. 97–98
- Гусаров А.М., Коростовцев Д.С., Макарова И.В. и др. Современное лечение детей с бронхиальной астмой в остром приступе, астматическом статусе на догоспитальном этапе и в приемном отделении стационара. // Аллергология. – 1999, №2. – С. 42–50.
- Национальная программа “Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики”. – М. – 1997.
- Чучалин А.Г., Черняк Б.А., Медникова Р.Б., Беда М.В. Эффективность сочетанного применения флютиказона пропионата и сальметерола при 18-месячной терапии больных стероидозависимой бронхиальной астмой. // Пульмонология. – 1998, №3. – С. 64–70.
- Ahkquist R.P. A study of adrenotropic receptors. // Am.J Physiol. – 1948. –153. – p. 586.
- Anenden V., Egemba G., Kessel B. et al. Salmeterol Facilitation of fluticasone-induced apoptosis in eosinophils of asthmatics pre- and post-antigen challenge. // Eur Resp J. – 1998. –12. – 157s.
- Arvidsson P., Larsson S., Lofdahl C.G. et al. Formoterol, a new long-acting bronchodilator for inhalation. // Eur Respir J. – 1989. – 2. – p. 325.

- Aubier M., Pieters W., Schlosser N.J.J. et al. Salmeterol/fluticasone propionate (50/500mcg) in combination on a Diskus inhaler (Seretide) is effective and safe in the treatment of steroid dependent asthma. // *Respir Med.* – 1999. – 93 (12). – p. 876–884.
- Baraniuc J.N., Ali M., Brody D. et al. Glucocorticoids induce beta-2-adrenergic receptor function in human nasal mucosa. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1997. – 155. – p. 704–710.
- Barnes P.J. B-adrenoreceptors in smooth muscle, nerves and inflammatory cells. // *Life Sci.* – 1993. – 52. – p. 2101.
- Barnes P.J. Neural mechanisms in asthma. In Holgate ST, Austen KF et al. (eds): *Asthma Physiology, Immunopharmacology and Treatment-4th International Symposium.* – Academic Press, San Diego. – 1993. – p. 259–273.
- Bekc R. Use of ipratropium bromide by inhalation in treatment of acute asthma in children. // *Arch. De Pediatrie.* – 1995. – 2 Supple 2. – p. 1453–1483.
- Bowton D.L., Goldsmith W.M., Haponik E.F. Substitution of metered-dose inhalers for hand-held nebulizers. Success in cost-saving in a large acute care hospital. // *Chest.* – 1992. – 101. – p. 305–308.
- Chung –K.-F. The complementary role of glucocorticocorticosteroids and long-acting beta-adrenergic agonists. // *Allergy.* – 1998. –53 (42Suppl). – p. 7–13.
- Colacone A., Afilalo M. A comparison of albuterol administered by metered dose inhaler (and holding chamber) or wet nebulizer in acute asthma. // *Chest.* – 1993. – 104. – p. 835–841.
- Crane J., Burgess C., Baesley R. Cardiovascular and hypokalemic effects of inhaled salbutamol, fenoterol and isoprenaline. // *Thorax.* – 1989. – 44. – p. 136.
- Dahl R., Pedersen B., Venge P. The influence of inhaled salmeterol on bronchial inflammation: a bronchoalveolar lavage study in patients with bronchial asthma. // *Am Rev Respir Dis.* – 1991. – 143 (supple). – p. A 649.
- Eickelberg O., Roth M., Lorx et al. Ligand-independent activation of glucocorticoid receptor by b-2-adrenergic receptor antagonists in primary human lung fibroblastst and vascular smooth muscle cells. // *J Biol Mol Chem.* – 1999. – 274(2). – p. 1005–1010.
- Fanta C.H., Rossing T.H. McFadden E.R. Treatment of acute asthma is combination therapy with sympathomimetics and methylxanthines indicated. // *Am J Med.* – 1986. – 80 (1). – p. 5.
- Green S.A., Spasoff A.P., Coleman R.A. et al. Sustained activation of a G protein couple receptor via 'anchored' agonist binding: molecular localization of the salmeterol exosite within the beta2-adrenergic receptor. // *J. Biol. Chem.* – 1996. – 271. – p. 24029–2435 .
- Gross N.J. Anticholinergoc agents. In Weiss EB, Stein M (eds) *Bronchial Asthma.* – Little, Brown and Co, Boston. – 1993. – p. 876–883 .
- Guidelines for the diagnosis and management of asthma. – National Institute of Health. *EPR 2.* – NIH Publ. № 97–4051A. 1997. – p. 29–49.
- Higgins R.M., Cookson W.O. Lane D.J. et al. Cardiac arrhythmia caused by nebulized beta-agonist therapy. // *Lancet.* – 1987. – 2. – p. 863.

- Jedrys U., Kurzawa R. et al. Evaluation of bronhodilatory activity of berodual and its components: fenoterol and ipratropium bromide in children with bronchial asthma. // *Pneumologia: Allergologia. Polska.* – 1994. – 61(11–12). – p. 615–22.
- Johnson M. The pharmacology of salmeterol. // *Lung.* – 1990. – 168 (supple). – p. 115.
- Johnson M. The β -adrenoreceptor. // *Am J Resp Crit Care Med.* – 1998. – 158. – p. 146–153.
- Jones A.E., Callejas S., Sadre K. et al. The determination of drugs for the treatment of asthma in plasma by automated solid phase extraction and LC-MC-MS. Proceeding of the 45th. ASMS conference on mass spectrometry and allied topics. Palm Springs 1997. – p. 560 .
- Kelsen S.G., Church N.L., Gillman S.A. et al. Salmeterol added to inhaled corticosteroid therapy is superior to doubling the dose of inhaled corticosteroids: a randomized clinical trial. // *J Asthma.* – 1999. – 36. – p. 703–715.
- Liggett S.B., Raymond J.R. Pharmacology and molecular biology of adrenergic receptors. In Bouloux PM (ed): *Catecholamines. Ballieres Clinical Endocrinology and Metabolism.* Vol 7. – WB Saunders Co, London. – 1993. – p. 279.
- Lofdahl C.G., Chung K.F. Long-acting b2-adrenoreceptor agonists: a new perspective in the treatment of asthma. // *Eur Respir J.* – 1991. – 4. – p. 218–226.
- Lonky S.A., Tisi G.M. Determining changes in airflow caliber in asthma: the role of submaximal expiratory flow rates. // *Chest.* – 1980. – 77. – p. 741.
- Mak J.C., Nishikawa M., Barnes P.J. Glucocorticosteroids increase b2-adrenergic receptor transcription in human lung. // *Am J Physiol.* – 1995. – 268. – L41–46.
- McAlpine L.G., Thomas N.C. Prophylaxis of exercise-induced asthma with inhaled formoterol, a long-acting beta2-adrenergic agonist. // *Respir Med.* – 1990. – 84. – p. 293.
- Mc Fadden E.R. The beta 2-agonists controversy revisited. // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 1995. – 75(2). – p. 173–6.
- Moler F.W., Hurwitz M.E., Custer J.R. Improvement in clinical asthma score and PaCo2 in children with severe asthma treated with continuously nebulized terbutaline. // *J Allergy Clin Immunol.* – 1988. – 81. – p. 1101.
- National Asthma Education Program: *Guideline for Diagnosis and Management of Asthma.* – National Heart, Lung and Blood Institute. US Department of Health and Human Services publication 91–3042, 1991.
- Nelson H.S., Spector S.L. et al. The bronchodilator response inhalation of increasing doses of aerosolized albuterol. // *J Allergy Clin Immunol.* – 1983. – 72. – p. 371.
- Osmond MN., Klassen TP. Efficacy of ipratropium bromide in acute childhood asthma: a meta-analysis. // *Academic Emergency Med.* – 1995. – 2 (7). – p. 651–6.
- Qureshi F., Pestian J., Davis P. Effect of nebulized ipratropium on hospitalization rates of children with asthma. // *N Engl J Med.* – 1998. – 8. – 339(15). – p. 1030–5.
- Palmqvist M., Persson G., Lazer L., et al. Inhaled dry powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients onset of action, duration of effect and potency. // *Eur Resp J.* – 1997. – v. 10. – p. 2484–2489.

- Plotnick L.H., Ducharme F.M. Should inhaled anticholinergics be added to β_2 -agonists for treating acute childhood and adolescent asthma. A systematic review. // *BJM*. – 1998. – 317. – p. 971–7.
- Phillips P.J., Vedig A.E., Jones P.L. et al. Metabolic and cardiovascular side effects of the β_2 -adrenoreceptor agonists salbutamol and rimiterol. // *Br J Clin Pharmacol*. – 1980. – 9. – p. 483.
- Richardson J.B. Innervation of the lung. // *Eur J Respir Dis* 1982. – 117, Supple. – p. 13.
- Roth M., Eickelberg O., Kohler E. et al. Ca^{2+} channel blockers modulate metabolism of collagens within the extracellular matrix. // *Proc Nat Acad Sci USA*. – 1996. – 93. – p. 5478–5482.
- Rubin B.K., Alers G.M. Use of anticholinergic in children. // *Am.J.Med*. – 1996. – 129. – 100(1A). – p. 49S–53S.
- Sears M.R., Taylor R.D., Print C.G. et al. Regular inhaled β -agonist treatment in bronchial asthma. // *Lancet*. – 1990. – 336. – p. 1391–1396.
- Sharma R.K., Edwards K., Hallet C. et al. Perception amongst pediatric patients of the Diskus inhaler, a novel multidose powder inhaler for use in the treatment of asthma. Comparison with the turbuhaler inhaler. // *Clin Drug Invest*. – 1996. – 11. – p. 145–153.
- Shefer A.L., Arm J.P. Sympatomimetic and Cholinergic Agents and Antagonists. In: Allen P. Kaplan (2nd ed). – Allergy. – 1997. – p. 664.
- Silverman M. The role of anticholinergic Antimuscarinic Bronchodilator Therapy in Children. // *Lung*. – 1990. – p. 304–309.
- Schuh S., Jonson D.W., Callahan S. et al. Efficacy of frequent nebulized ipratropium bromide added to frequent high-dose albuterol therapy in severe asthma. // *J. Pediatrics*. – 1995. – 126 (4). – p. 639–45.
- Schlosser N.J.J., Steinmetz K.-O., Aubier M. et al. Evaluation of long term safety of salmeterol/fluticasone propionate (50/500 mcg) combination inhaler in patients with reversible airways obstruction. // *Eur Res J*. – 1998. – 12 (Suppl 28). – p. 328.
- Vathenen A.S., Knox A.J. Higgins et al. Rebound increase in bronchial responsiveness after treatment with inhaled terbutaline. // *Lancet*. – 1988. – 1. – p. 554–558.
- Wahedna I., Wong C.S. et al. Asthma control during and after cessation of regular β_2 -agonist treatment. // *Am Rev Respir Dis*. – 1993. – 148. – p. 707–712.
- Watson T.A., Becker A.B., Simons F.E. Comparison of ipratropium solution Fenoterol solution and their combination administered by nebuliser and face mask to children with acute asthma. // *J. Allergy*. – 1988. – v. 82. – p. 1012–1018.
- Widdicombe J.G. The parasympathetic nervous system in air ways disease. // *Scand J Respir Dis*. – 1979. – 103 Supple. – p. 38–43.
- Woolcock A., Lundback B., Ringdal N. et al. Comparison of addition of salmeterol of inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled corticosteroids. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 1996. – 153. – p.1481–1488.
- Woolcock A.J. Beta agonist and asthma mortality, What have we learned? What questions remain ? // *Drugs* 1996, 40(5): 653–6

Глава 15

Применение препаратов теофиллина при бронхиальной астме у детей

Теофиллин обладает высокой терапевтической эффективностью при бронхиальной астме. По современным представлениям теофиллин воздействует главным образом путем ингибирования фосфодиэстеразы, приводя в конечном итоге к уменьшению сократительной способности мускулатуры бронхов [Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В., 1996]. Наибольшее значение в механизме терапевтического действия теофиллина придается следующим факторам: 1) блокаде аденозиновых рецепторов [Белоусов Ю.Б. и др., 1993]; 2) уменьшению функциональной блокады бета-2-адренорецепторов [Ухерецки Г., 1984; Трофимов В.И., Емельянов А.В., 1995]; 3) противовоспалительному действию – повышению уровня и активности Т-супрессоров, снижению высвобождения медиаторов аллергии из тучных клеток [Ali S. et al., 1994]; 4) подавлению образования некоторых простагландинов [Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В., 1996]; 5) увеличению двигательной активности реснитчатого эпителия бронхов, увеличению транспорта ионов и воды в просвет дыхательных путей, стимулированию секреции слизи [Wanner A., 1985]; 6) блокаде кальциевых каналов мембран [Трофимов В.И., Емельянов А.В., 1995]; 7) увеличению количества кортикостероидных рецепторов [Трофимов В.И., Емельянов А.В., 1995; Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В., 1996]. Продолжаются работы по изучению противовоспалительного действия препарата [Chou D.K. et al., 1999] и его воздействия на центральную нервную систему [Muller M. et al., 2000].

Теофиллин широко используется для лечения бронхиальной астмы [Каганов С.Ю. и др., 1989; Чучалин А.Г., 1993; Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В., 1996; Bakran I., 1999; Tanikawa K. et al., 1999; Halterman J.S. et al., 2000; Gluckman T.J. et al., 2000; Пикуза О.И. и др., 2001]. В последние годы роль теофиллина в структуре бронходилататорной терапии уменьшилась за счет использования бета-агонистов, холинолитиков в небулайзерах, применения ингаляционных кортикостероидов [Рябухин Ю.В., Бойко Л.М., 2001]. Существует мнение, что у большинства больных с бронхиальной астмой предпочтение в терапии следует отдавать ингаляционным кортикостероидам [Pauwels R., 1999], а необходимость назначения теофиллина (даже внутривенно) при обострениях бронхиальной астмы спорна [Loriette Y. et al., 1999]. Однако с этим трудно согласиться.

В многочисленных публикациях четко показана связь терапевтического эффекта теофиллина с его концентрацией в сыворотке крови, подчеркивается выраженная вариабельность его фармакокинетики, необ-

ходимость индивидуального подбора доз теофиллина для успешного лечения.

Для достижения оптимального лечебного эффекта без риска развития побочных реакций определение концентрации теофиллина в сыворотке крови следует проводить неоднократно в течение интервала дозирования. Терапевтический диапазон концентраций чаще всего лежит в пределах 10–20 мкг/мл.

Важность достижения максимальной терапевтической концентрации C_{max} теофиллина в крови была подтверждена нами анализом его уровня у больных бронхиальной астмой, получавших различные препараты теофиллина. Несмотря на традиционную дозу различных препаратов теофиллина только у 33% пациентов концентрации теофиллина соответствовали терапевтическому уровню (10–20 мкг/мл), тогда как у 57% больных концентрация теофиллина оказалась недостаточной. Это приводило к малой эффективности терапии. У 10% пациентов, напротив, уровень препарата находился в области токсических концентраций. В связи с этим доза препарата была скорректирована.

Таким образом, контроль концентрации теофиллина в сыворотке крови позволяет снизить риск развития побочных реакций.

Для подбора индивидуальных режимов дозирования препаратов теофиллина мы использовали различные методы контроля за концентрацией теофиллина в сыворотке крови. Были использованы методы жидкостной хроматографии высокого давления, сканирующей УФ-спектрофотометрии тонкослойных хроматограмм (совместно с С.Е.Есиповым, 1983; 1986), иммуноферментный метод (совместно с Н.П.Даниловой, Зиганшиным А.С., Бекман Н.И., 1991; 1995). Все эти методы позволяют использовать микроколичества крови, взятой из пальца, и обладают высокой точностью. В последние годы получил распространение иммуноферментный «Тео-Тест», позволяющий быстро исследовать значительное количество проб крови.

Самый распространенный препарат теофиллина в нашей стране эуфиллин, представляющий соединение теофиллина (80%) и этилендиамина (20%). Эффективность эуфиллина, который является теофиллиновым препаратом быстрого действия (высвобождения), была подтверждена нами в группе больных детей (в возрасте от 5 до 14 лет), получавших только этот препарат вне комбинации с другими лекарственными средствами. Бронхиальная астма у половины из их числа была тяжелой, у других больных – средне-тяжелой. Все дети находились в приступном периоде заболевания. Эуфиллин назначали перорально в виде 1% раствора в суточной дозе от 11 до 15 мг/кг. Почти у всех детей был достигнут отчетливый терапевтический эффект. Приступы бронхиальной астмы прекратились, перестали прослушиваться хрипы в легких. Клинически и рентгенологически отмечалось уменьшение эмфизематозного взду-

тия легочной ткани. Концентрация теофиллина в крови у этих детей находилась в терапевтическом диапазоне, колеблясь от 8,4 до 14,5 мкг/мл (средняя максимальная (C_{\max}) концентрация составляла $11,9 \pm 1,6$ мкг/мл). Очень редко не удавалось достичь клинического эффекта.

По данным литературы на концентрацию теофиллина в крови и другие его фармакокинетические параметры влияют многочисленные факторы.

Большинство авторов подчеркивают зависимость концентрации теофиллина в крови от использованной дозы препарата. Вместе с тем, имеются сведения об отсутствии корреляции между концентрацией теофиллина и дозой препарата, получаемой на 1 кг массы тела ребенка. Наши данные подтверждают первое положение. Оказалось, что при средней суточной дозе эуфиллина $15,5 \pm 1,4$ мг/кг массы, полученной внутрь, максимальная средняя концентрация теофиллина (C_{\max}) была $17,6 \pm 1,4$ мкг/мл при времени ее достижения от 1,4 до 2,7 ч (в среднем $2,1 \pm 0,3$ ч). При более низкой суточной дозе эуфиллина, равной $9,0 \pm 0,7$ мг/кг, средние концентрации теофиллина у этих детей были более низкими – $11,2 \pm 1,3$ мкг/мл при аналогичном времени достижения C_{\max} (от 1,9 до 2,8 ч, в среднем $2,4 \pm 0,2$ ч).

Бронхорасширяющее действие теофиллина по его силе и продолжительности зависит от пути введения. При тяжелых некупирующихся приступах бронхиальной астмы наиболее часто прибегают к внутривенному капельному введению эуфиллина, или, в крайнем случае, к внутривенному (очень медленно!) струйному введению препарата. Внутримышечное назначение эуфиллина нецелесообразно и нежелательно из-за раздражения чувствительных рецепторов кожи и возможности некротических изменений в мышцах.

При возникновении на фоне астматических состояний острых приступов удушья, а также при некупирующихся приступах бронхиальной астмы мы использовали внутривенное капельное введение эуфиллина.

Определение концентрации теофиллина при асфиктическом синдроме было проведено у детей в возрасте от 3 до 14 лет при внутривенном капельном назначении эуфиллина в дозе $4,9 \pm 0,3$ мг/кг массы тела, позволяющем достигать эффективных концентраций теофиллина в сыворотке крови. Время внутривенной инфузии составляло от 1,3 до 1,8 ч (в среднем $1,5 \pm 0,1$ ч). У всех больных определяли концентрацию теофиллина в крови до внутривенного введения. После окончания инфузии концентрация теофиллина составила до $11,2 \pm 0,8$ мкг/мл при колебаниях от 9,4 до 13,1 мкг/мл. У всех детей при этом был получен отчетливый терапевтический эффект в виде исчезновения или значительного уменьшения астматических проявлений. Через 2 ч после окончания инфузий отмечалось значительное снижение уровня теофиллина в крови.

Данные литературы указывают на возможность изменения фармакокинетики теофиллина в зависимости от периода бронхиальной астмы. Возможность более низких концентраций теофиллина в приступном периоде заболевания связывают с активацией энзимов на фоне введения больным различных препаратов, в частности бета-2-адреномиметиков, которые по данным литературы, способствуют снижению концентрации теофиллина. Есть также данные об изменении времени достижения C_{max} в зависимости от периода заболевания, а именно – тенденция к более быстрой абсорбции теофиллина у детей в приступном по сравнению с межприступным периодом бронхиальной астмы. Наши данные также свидетельствуют о более низкой концентрации теофиллина в крови в приступном периоде бронхиальной астмы.

Таким образом, больные в приступном периоде бронхиальной астмы требуют некоторого увеличения дозировки эуфиллина. Однако при этом необходима известная осторожность и контроль за содержанием теофиллина в крови.

Учитывая, что при лечении бронхиальной астмы используется комплекс лекарственных средств, мы проанализировали возможность их влияния на фармакокинетику теофиллина.

Мы не обнаружили влияния на уровень теофиллина в крови преднизолона, получаемого перорально, что согласуется с данными H.Albin и соавт. (1983), ингаляций бекотида или бекломета, проведения специфической гипосенсибилизации (аллергеном из домашней пыли). Но следует отметить, что сочетание назначения эуфиллина с указанными видами терапии приводило к значительному положительному терапевтическому эффекту. У ряда больных на фоне лечения эуфиллином удалось снизить дозу гормональных препаратов.

В то же время данные литературы предостерегают от одновременно назначения препаратов теофиллина с некоторыми лекарственными средствами. Наиболее часто осложнения описывали при совместном назначении препаратов теофиллина с эритромицином.

Мы отметили изменение фармакокинетики теофиллина при назначении ампициллина: увеличение C_{max} и удлинение времени ее достижения.

В последние годы продолжают исследования о возможности взаимодействия различных лекарственных средств [Hatorp V., Thomsen M.S., 2000; Reily J.P., 1999; Stern L. et al., 1999] с препаратами теофиллина, как в смысле изменения фармакокинетики последнего, так и возможности его влияния на эффективность другой терапии.

Нами отмечена выраженная индивидуальная вариабельность фармакокинетики теофиллина, диктующая необходимость индивидуального подбора режимов дозирования и путей введения препарата, а также мониторингового контроля за его содержанием в крови больного.

Побочные реакции при лечении зуфиллином мы отмечали редко. У единичных больных наблюдались тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, тахикардия.

Опыт свидетельствует о том, что зуфиллин, как один из препаратов теофиллина, может быть с успехом использован в терапии бронхиальной астмы у детей [С.Ю.Каганов, О.Н.Тарасова, Н.Н.Розинова, 1989].

В последние годы получили большое распространение препараты теофиллина пролонгированного высвобождения, которые более удобны для приема и более эффективны [Ю.Б.Белоусов, В.В.Омельяновский, 1996; Pauwels R., 1999; Рябухин Ю.В., Бойко Л.М., 2001]. Главное их преимущество перед зуфиллином в возможности получения равномерных, достаточно высоких (терапевтических) концентраций теофиллина в течение всего интервала дозирования.

В настоящее время существуют многочисленные препараты теофиллина пролонгированного высвобождения. Хороший лечебный эффект мы отметили при применении таких препаратов, как теопэк (без оболочки и с оболочкой), теотард, дурофилин, ретафил, вентакс.

Литература

- Белоусов Ю.Б., Монсеев В.С., Лепяхин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. – М. – 1993. – С. 222.
- Белоусов Ю.Б., Омельяновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. – М. – 1996. – С. 86–89, 93–94.
- Каганов С.Ю., Тарасова О.Н., Розина Н.Н. Применение зуфиллина при бронхиальной астме у детей. // *Вопр. охр. мат.* – 1989.– №2. – С. 52–56.
- Пикуза О.И., Зиганшин Л.Е., Кораблева А.А. Фармакоэпидемиологический анализ терапии бронхиальной астмы у детей. /*Мат.9 конгр. педиатров России.* – М., 2001. – С. 455.
- Рябухин Ю.В., Бойко Л.М. Сравнительный анализ фармакотерапии у детей с бронхиальной астмой. / *Мат.9 конгр. педиатров России.* – М., 2001. – С. 499–500.
- Трофимов В.И., Емельянов А.В.. Медикаментозная терапия бронхиальной обструкции. / *В кн.: «Механизмы обструкции бронхов» под ред. Г.Б. Федосеева.* – 1995. – С. 294–295, 297.
- Ухеретки Г. Клиническое значение исследования функционального состояния бета-2-адренергической системы при бронхиальной астме у детей. – *Дис.... канд. мед. наук.* – М. – 1984.
- Чучалин А.Г. Современные подходы к лечению бронхиальной астмы. // *Клин. фармакол. и терапия.* – 1993. – №1. – С. 17–22.
- S.Ali, S.J.Mustafa, W.J.Metzger. Adenosine receptor – mediated bronchoconstriction and bronchial hyperresponsiveness in allergic rabbit model. // *Am. J. Phys. Lung. Cell Mol. Physiol.* – 1994. – 266. – 3. – p. 10–13.
- Bakran I. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease. //*Med. Arh.* – 1999. – 53. – 3, Suppl. 1. – p. 19–22.

- Choy D.K., Ko F., Li S.T. et al. Effects of theophylline, dexamethasone and salbutamol on cytokine gene expression in human peripheral blood CD4 + T cells. // *Eur. Respir. J.* – 1999. – 14. – 5. – p. 1106–1112.
- Gluckman T.J., Corbridge T. Management of respiratory failure in patients with asthma. // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2000. – 6. – 1. – p. 79–85.
- Halterman J.S., Aligne C.A., Auinger P. et al. Inadequate therapy for asthma among children in the United States. // *Pediatrics.* – 2000. – 105 (1 Pt 3). – p. 272–276.
- Hatorp V., Thomsen M.S. Drug interaction studies with repaglinide: repaglinide on digoxin or theophylline pharmacokinetics and cimetidine on repaglinide pharmacokinetics. // *J. Clin. Pharmacol.* – 2000. – 40. – 2. – p. 184–192.
- Loriette Y., Labbe A., Heraud M.C. et al. Management of severe acute asthma in children in pediatric urgent and intensive care units. // *Rev. Mal. Respir.* – 1999. – 16. – 4. – p. 487–494.
- Muller M., Henrich A., Klockenhof J. et al. Effect of ATP and derivatives on neuropile glial cells of leech central nervous system. // *Cilia.* – 2000. – 1. – 29. – 3. – p. 191–201.
- Pauwels R. Chronic asthma: current policy and therapeutic possibilities in the future. *Verh. K. Acad. Geneesk. Belg.* 1999, 61, 5, 607–628. Reily J.P. Safety profile of the proton-pump inhibitors. // *Am.J. Health Syst. Pharm.* – 1999. – 1. – 56. – 23. – Suppl. 4. – p. 11–17.
- Stern L., Dannon P.N., Hirschmann S. et al. Aminophylline increase seizure length during electroconvulsive therapy. // *J. ECT.* – 1999. – 15. – 4. – p. 252–257.
- Wanner A. Effect of methylxanthines on air way mucociliary function. // *Amer. J. Med.* – 1985. – 79. – N 6A. – p. 16–21.

Глава 16

Антагонисты H1-гистаминовых рецепторов в лечении бронхиальной астмы у детей

Гистамин идентифицирован в 1910 году H.Dale и P.Laidlaw и с тех пор считается главным медиатором аллергических нарушений (ринит, бронхиальная астма, крапивница, анафилаксия). Истинный механизм действия гистамина долгое время оставался неизвестным. A.S.F.Ash и H.O.Schild в 1966 г. выдвинули гипотезу, что гистамин действует, по крайней мере, через два подтипа рецепторов: H1-гистаминовый рецептор и H2-рецептор, ответственный за желудочную секрецию. В последние годы стало очевидным, что гистамин также является нейротрансмиттером и широко распространен в тканях. Наиболее высокая концентрация отмечается в коже, легких, слизистой желудочно-кишечного тракта. В 1983 г. J.M.Arrang и соавт. идентифицировали новый гистаминэргический рецептор подтипа H3. Показано, что H3-рецептор, представленный, главным образом, в центральной нервной системе и участвующий в таких функциях как сон/бодрствование, гормональная секреция, кардиоваскулярный контроль и др., может рассматриваться как генеральная регуляторная система и потенциальная мишень для новых терапевтических вмешательств.

Эффекты, опосредуемые H1-гистаминовыми рецепторами. Гистамин оказывает сильное воздействие на сердечно-сосудистую систему, вызывая расширение артериол, увеличивая проницаемость сосудов, воздействуя на эндотелий посткапиллярных венул, расширяя сосуды головного мозга. Локальное внутрикожное освобождение гистамина приводит к местному покраснению кожи в результате расширения сосудов, появлению волдыря в результате повышения проницаемости капилляров и гиперемии в окружающем участке, за счет рефлекторного механизма расширения артериол. Воздействуя на гладкую мускулатуру гистамин, может вызвать сильное сужение бронхов у чувствительных лиц, стимулирует перистальтику желудочно-кишечного тракта. Гистамин усиливает секрецию экзокринных желез – слюнных и бронхиальных, воздействует на эндокринные железы, стимулируя освобождение катехоламинов из хромаффинных клеток надпочечников. Воздействуя на сенсорные нервные окончания гистамин, может вызвать сильный зуд.

S.Weiss и соавт. (1929) одними из первых показали, что внутривенное введение гистамина вызывает приступы затрудненного дыхания у больных с бронхиальной и сердечной астмой, вследствие бронхиальной обструкции и снижения жизненной емкости легких. В то же время у здоровых волонтеров даже токсические дозы гистамина не вызывают бронхиальную обструкцию. Действие же гистамина у больных бронхиальной

астмой является следствием повышенной чувствительности к нему [Curry J., 1946]. Способность ингаляций гистамина вызывать бронхоконстрикцию у больных бронхиальной астмой в настоящее время широко используется для измерения реактивности дыхательных путей. В провокационном тесте с гистамином определяется концентрация гистамина, вызывающая падение ОФВ₁ на 20% (PC₂₀).

В серии экспериментов было показано, что гистамин локализуется в тучных клетках и базофилах. Две группы исследователей, независимо друг от друга, открыли реакиновые антитела (IgE) и наличие высокоаффинных рецепторов к ним на тучных клетках [Ishizaka K., Ishizaka T., 1967; Johansson S., Bennich H., 1967]. Гистамин – один из главных медиаторов реакций гиперчувствительности I типа, накапливается в гранулах тучных клеток и в базофилах. Освобождение его из гранул может запускаться физическим повреждением тканей, различными химическими агентами, но в наибольшей степени – взаимодействием комплексов антиген-антитело. При аллергических реакциях из предварительно сенсибилизированных тучных клеток гистамин выделяется вместе с вновь образующимися медиаторами такими как лейкотриены и простагландины. Небольшие количества гистамина также могут продуцироваться микроорганизмами, находящимися в дыхательных путях (*Branchamella catarrhalis*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*). При бронхиальной астме эффекты гистамина более разнообразны, чем просто бронхоконстрикция, впервые описанная S.Weiss. Последняя является следствием не только прямого действия гистамина на гладкую мускулатуру, но также стимуляции афферентных сенсорных нервов дыхательных путей. Оба эти эффекта реализуются через H1-гистаминовые рецепторы. Гистамин также увеличивает секрецию вязкой слизи.

Выделившийся гистамин быстро диффундирует в окружающие ткани и появляется в крови через 2,5 мин, достигает пика через 5 мин, и возвращается к базальному уровню через 15–30 мин. Только 2–3% гистамина экскретируется в неизмененном виде, остальное метаболизируется.

При аллергии увеличивается количество свободного гистамина и других медиаторов, которые являются причиной ранних клинических симптомов аллергических реакций в коже (атопический дерматит, крапивница), дыхательных путях (аллергический ринит, бронхиальная астма), пищеварительном тракте (пищевая аллергия).

При развитии аллергических симптомов, нередко очень выраженных и нарушающих состояние ребенка, для оказания быстрой и эффективной помощи используют антигистаминные препараты, блокирующие антигистаминовые рецепторы на клетках и препятствующие дальнейшим аллергическим проявлениям. Антагонисты гистаминовых рецепторов H1 (H1-блокаторы) обладают замещенной боковой этиламиновой

цепью (как и сам гистамин), связанной с одной или большим числом циклических групп. Сходство между этиламиновой частью гистамина и замещенной этиламиновой структурой H1-блокатора позволяет предполагать, что такая конфигурация молекулы имеет значение для взаимодействия с рецептором [Yamashita M. et al., 1991; Borea P.A. et al., 1986]. Блокаторы H1-рецепторов действуют путем конкурентного ингибирования, они не влияют существенно на образование и разрушение гистамина [Bousquet J., Campbell A.M. et al., 1996]. H1-блокаторы при пероральном применении хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте. Действие их обычно начинается через 15–30 мин, максимальный эффект развивается через 1 ч и длительность действия составляет 3–6 ч, но некоторые современные блокаторы действуют значительно дольше.

Антигистаминный эффект блокаторов H1-рецепторов отмечается только при повышенной концентрации гистамина. Они блокируют воздействие гистамина на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта, эффективно блокируют повышение проницаемости капилляров и раздражение чувствительных нервных окончаний, гиперемия, зуд и чихание, повышенное выделение слизи. Аллергическая реакция мускулатуры бронхов зависит не только от высвобождения гистамина, и одни только антигистаминные препараты на нее существенно не влияют.

Антигистамины, или антагонисты H1-гистаминовых рецепторов, были открыты Bovet и Staub в 1937 г. С 1940 по 1950 годы антигистаминные препараты рассматривались как “чудодейственные средства” и использовались в лечении заболеваний, сочетающихся с любым аллергическим процессом, включая бронхиальную астму. В 1949 г. H. Herxheimer использовал антигистаминные препараты в лечении бронхиальной астмы, однако ранние антигистамины были неспецифичны и имели побочные эффекты, включая непереносимость и даже бронхоконстрикцию. Антигистаминные препараты оказались полезными и при лечении других аллергических заболеваний, в том числе сезонной сенной лихорадки, аллергического ринита и конъюнктивита. Хорошо поддаются лечению ими острая и хроническая крапивница, атопический дерматит.

У детей может требоваться более частое, чем взрослым введение антигистаминных препаратов, так как в организме ребенка они имеют более короткий период полураспада.

Выделяют несколько классов антигистаминов более или менее эквивалентных по эффективности, но отличающихся по их побочным эффектам. Это позволило отнести первое поколение антигистаминных препаратов к седативным антигистаминам, так как среди побочных эффектов доминировал седативный эффект, что учитывается в дальнейшей дифференциации клинических показаний.

Истинная частота побочных эффектов антигистаминов первого поколения неизвестна. Антигистамины преодолевают гематоэнцефаличес-

кий барьер и могут приводить к слабости, утомляемости, сонливости, ухудшению когнитивных функций и школьной успеваемости. У детей в возрасте 1–3 лет антигистамины могут оказывать парадоксальный эффект и вызывать раздражительность, нервозность, гиперактивность и судороги. Кроме того, они могут вызывать антихолинергические эффекты – нарушение зрения, сухость слизистых оболочек и др.

В 1950 г. появляются данные, свидетельствующие о том, что антигистаминные препараты не только не полезны при лечении бронхиальной астмы, но могут быть даже опасными, так как повышают вязкость бронхиального секрета и таким образом могут ухудшать течение астмы. В последующие годы антигистаминные препараты не использовались при бронхиальной астме. В течение последних 20 лет с появлением второго поколения лекарств этого класса ситуация изменилась. Антигистамины этого поколения обладают большей специфичностью, длительностью действия и меньшими побочными эффектами. Появились работы, свидетельствующие, что антигистамины не являются опасными в лечении астмы, если пациенты имеют симптомы, которые требуют использования этих препаратов (табл. 16-1).

Антигистаминные препараты второго и третьего поколений могут ингибировать выделение тучными клетками и базофилами провоспалительных медиаторов, оказывая антиаллергическое и противовоспалительное действие, уменьшая явления бронхоспазма. Антигистамины второго поколения получили также название “не метаболитов”, так как препараты метаболизируются после попадания в организм и свое действие оказывают как в качестве исходного вещества (“родительский” препарат”), так и появляющихся активных метаболитов.

Третье поколение антигистаминов – “метаболиты”, включают на сегодня два препарата фексофенадин (Телфаст) и цетиризин (Зиртек). Фексофенадин представляет активный метаболит неседативного H1-антигистаминного препарата терфенадина, цетиризин – метаболит гидроксизина. Таким образом, в организм попадают уже непосредственно активно действующие вещества.

Фармакологические свойства антагонистов H1-рецепторов 2–3 поколения (табл. 16-2). Они являются потенциальными и неконкурентными блокаторами H1-рецепторов, обладают антиаллергической актив-

Таблица 16-1

Антигистаминные препараты различных поколений

1-поколение:	клемастин (Супрастин)	дифенгидрамин (Димедрол)	мебгидролин (Диазолин)	гидроксизин (Атаракс)
2-поколение: не метаболиты	терфенадин (Телдан)	лоратадин (Кларитин)	астемизол (Гисманал)	эбастин (Кестин)
3-поколение: метаболиты	фексофенадин (Телфаст)	цетиризин (Зиртек)		

Таблица 16-2

**Дозы, путь введения и лекарственные формы антагонистов
H1-гистаминовых рецепторов 2–3 поколения**

Препарат	Путь введения	Доза	Лекарственная форма
Зиртек (цетиризин)	Внутрь	2–6 лет 5 мг (10 кап.) 1 раз/сут или по 2,5 мг (5 кап.) 2 раза/сут старше 6 лет 10 мг в сут	Капли 1мл (10мг) Таблетки 10 мг
Кларитин (лоратадин)	Внутрь	2–12 лет 5 мг (1/2 т или 1 ч. л. сиропа) 1 раз/сут старше 12 лет 10 мг 1 раз сут	Таблетки 10 мг Сироп 5 мл 5 мг
Телфаст (фексофенадин)	Внутрь	Детям старше 6 лет 30 мг, 120 мг или 180 мг 1 раз/сут	Таблетки 30, 120 и 180 мг
Кестин (эбастин)	Внутрь	Детям старше 12 лет 10 мг 1 раз/сут	Таблетки 10 мг
Гисманал (астемизол)	Внутрь	6–12 лет 5 мг/1 раз/сут до 6 лет суспензия 0,2 мг/кг/сут	Таблетки 10 мг Суспензия 1мл 1мг

ностью. Их абсорбция не снижается при приеме с пищей, лекарственные взаимодействия не известны.

У этих препаратов отсутствуют седативный и антихолинергический побочные эффекты, влияние на прибавку в массе. Отмечаются быстрое начало действия, длительность эффекта не менее 24 ч, отсутствие тахифилаксии.

Антагонисты H1-гистаминовых рецепторов применяют для лечения аллергических нарушений у детей уже в течение десятилетий. Их используют для облегчения таких симптомов как чихание, ринит, конъюнктивит, зуд, крапивница, атопический дерматит. Потенциально седативные антигистаминные препараты первого поколения продолжают широко использовать у детей старше 1 года жизни, так как пока отсутствуют регламентирующие документы по применению препаратов второго поколения у детей до 12 лет.

Эффективность антигистаминов при бронхиальной астме у детей не велика, так как гистамин только один из медиаторов, участвующих в патогенезе аллергического воспаления. Однако ранний и поздний бронхоконстрикторный ответ на ингаляцию аллергена сопровождаются увеличением концентрации гистамина в крови. В дополнение к блокаде H1-рецепторов антигистамины могут стабилизировать тучные клетки, выступать в качестве антагонистов лейкотриенов или тромбоцитактивирующего фактора, улучшать регуляцию бета-2-адренорецепторов, ингибировать аккумуляцию эозинофилов [Peachell P.T. et al., 1989; Marone G., 1997]. Все это определяет вклад антигистаминов в эффект терапии бронхиальной астмы.

В некоторых исследованиях показано, что антигистамины предотвращают развитие приступов бронхиальной астмы вызванных гистамином и физической нагрузкой, а также облегчают легкие астматические

проявления [Slater J.W. et al., 1999]. Как показано в рамках международной программы ETAC (Early Treatment of the Atopic Child) назначение детям первых лет жизни с экземой и повышенным общим уровнем IgE цетиризина предотвращало или замедляло развитие бронхиальной астмы [Warner J.O. et al., 1998]. По данным исследований ингибирующих свойств антигистаминов разных поколений на провокационную пробу с гистамином наибольшими потенциальными возможностями в ингибции бронхоспазма, вызванного гистамином, обладают цетиризин и терфенадин [Marone G., 1997].

На современном этапе антигистамины при бронхиальной астме у детей могут быть использованы при

- легкой бронхиальной астме;
- сезонной бронхиальной астме;
- бронхиальной астме вызванной физической нагрузкой;
- сочетании бронхиальной астмы и аллергического ринита (сезонного и круглогодичного);
- у детей с атопическим дерматитом для профилактики развития бронхиальной астмы.

Эффективность антигистаминов при аллергическом рините. Четко показано, что антигистамины существенно уменьшают симптомы аллергического ринита. Нередко отмечается сочетание различных проявлений аллергии у одного ребенка. Около 38% больных с ринитом имеют астму и у 80–90% больных с астмой отмечается сопутствующий хронический ринит. Исследования свидетельствуют о том, что назальная аллергия может играть важную роль в изменении функции нижних дыхательных путей за счет прямого и непрямого действия. Наличие аллергического ринита рассматривается как фактор риска развития бронхиальной астмы. У 80% взрослых и 70% подростков аллергические симптомы со стороны верхних дыхательных путей начинаются раньше или одновременно с началом бронхиальной астмы.

На основе экспериментальных моделей показано, что аллергический ответ со стороны верхних и нижних дыхательных путей при рините и бронхиальной астме сходен. При этом имеют место ранняя и поздняя фазы аллергической реакции. В итоге в аллергический процесс вовлекается весь респираторный тракт. При этом гистамин выступает главным медиатором, а терапия антигистаминами приносит положительный результат.

Эффективность при атопическом дерматите. Хлоропирамин (супрастин), дифенгидрамин (димедрол) и гидроксизин (атаракс), прометазин (дипразин, пипольфен) часто используются для подавления зуда при атопическом дерматите у детей. Антигистамины второго поколения также широко используются при этом заболевании.

Безопасность. Новое поколение антигистаминов по сравнению с первым реже вызывают побочные эффекты. Эти препараты не увеличива-

ют частоту апноэ у грудных детей, не влияют на функцию центральной нервной системы, что подтверждено исследованиями с оценкой ЭЭГ.

Антигистамины второго поколения имеют особенности фармакокинетики. Так, **терфенадин** подвергается метаболизму в печени при первом прохождении и превращается в кислый метаболит, активность которого составляет 70% от родительского и, возможно, определяет многие эффекты препарата. Пик концентрации метаболита в плазме достигается через 2,5 ч после приема, с последующим падением. Период полувыведения составляет 3,5 ч. Препарат назначают 2 раза в день. Метаболизм терфенадина проходит через систему печеночного цитохрома Р-450, которая может блокироваться рядом препаратов. В результате аккумуляция высоко активного, но потенциально токсичного родительского компонента, хотя и редко, но может привести к тяжелым побочным эффектам. У детей до 12 лет зрелость цитохрома Р-450 недостаточная.

Астемизол также подвергается метаболизму цитохромом Р-450, и гидроксильированные метаболиты также активны, как исходное средство. Элиминация родительской фракции и активных метаболитов очень медленная, период полувыведения около 7–9 дней. В результате необходим длительный ежедневный прием препарата для получения стабильного уровня. Соответственно клинический эффект наступает медленно и в случае развития побочного эффекта последний может носить персистирующий характер. Начальная доза не должна превышать 10 мг/сут, так как возрастает опасность побочного действия.

Эбастин (кестин) почти полностью метаболизируется в печени, превращаясь в активный метаболит каребастин. Отличительной особенностью эбастина является быстрое начало действия (максимальная концентрация в крови после однократного приема 10 мг достигается через 2,5 ч. Период полувыведения у детей составляет – 10–11 ч [Simons F.E.R. et al., 1993]).

При ежедневном приеме стабильная концентрация достигается через 3–5 дней и составляет 130–160 нг/мл. Связывание с белками плазмы эбастина и коребастина составляет более 95% [Slater J.W. et al., 1999]. Выводится в виде конъюгатов с мочой. При назначении препарата одновременно с приемом пищи уровень в крови возрастает в 1,6–2 раза. Однако это существенно не влияет на клинические эффекты. Было показано [Геппе Н.А. с соавт., 1999], что эбастин является высокоэффективным препаратом при аллергических ринитах у подростков и приводит к исчезновению симптомов аллергического ринита у 80% детей. В случае недостаточного эффекта эбастина в дозе 10 мг, у детей с выраженными симптомами ринита, дозу препарата увеличивают до 20 мг и удлиняют продолжительность терапии. Эбастин назначают детям старше 12 лет по 10 мг (1 табл.) 1 раз в сутки.

Лоратадин (klarитин) метаболизируется при первом прохождении через печень. В результате его метаболиты (декарбозтоксилоратадин) рассматриваются как активные, но их активность составляет около 1% от родительского препарата. Период его полувыведения составляет 8–14 ч и для метаболитов 17–24 ч, что позволяет назначать препарат 1 раз в день с быстрым началом действия. Кларитин применяется с возраста 2 лет. Кларитин относится ко второму поколению неседативных блокаторов антигистаминовых рецепторов, не оказывает побочного действия на сердечно-сосудистую систему. Кроме того, регулирует экспрессию ICAM-1 на поверхности эпителиальных клеток. Фармакологическая профилактика развития и прогрессирования бронхиальной астмы является важной задачей педиатрии. В 1996 году в 23 странах начата программа раннего предотвращения развития бронхиальной гиперреактивности и аллергии у детей из групп риска в двойном плацебо-контролируемом исследовании. После 12 месячного лечения лоратадином детей первых лет жизни наблюдение за ними в течение года показало снижение на 33% частоты обструктивного синдрома по сравнению с группой получавших плацебо [Grimfeld A. et al., 2000].

Цетиризин (зиртек) не подвергается выраженному метаболизму при первом прохождении через печень, и не имеет значительных активных метаболитов. Элиминируется через почки, период полувыведения от 8,6 до 9,4 ч. Метаболизм препарата у детей происходит значительно быстрее, чем у взрослых. Полураспад препарата у детей моложе 4 лет составляет до 4,9 ч, у взрослых 8,6–9,4 ч [Nightingale C.H., 1996, Marone G., 1997]. Назначают детям с первых лет жизни дважды в день.

Фексофенадин (телфаст) представляет собой конечный активный метаболит терфенадина и относится к самому современному поколению антигистаминов, так называемым метаболитам. Телфаст не претерпевает биотрансформации в печени и поэтому не взаимодействует с другими лекарствами метаболизирующимися печенью. Фексофенадин предназначен для устранения аллергических проявлений. Назначается детям старше 6 лет. Высокая эффективность препарата при аллергических проявлениях определяется снижением экспрессии молекул адгезии (ICAM-1), хемотаксиса эозинофилов, предупреждает гиперреактивность дыхательных путей. Для детей от 6 до 12 лет зарегистрирована детская форма в виде таблеток, содержащих 30 мг препарата (1–2 таблетки в сутки). При проведении клинических испытаний было показано, что фексофенадин не влияет на функции центральной нервной системы, не проникает через гематоэнцефалический барьер, не обладает седативным действием, антихолинергической и антиадренергической активностью, быстро начинает действовать. Рациональное, своевременное назначение базисной терапии бронхиальной астмы и аллергического ринита может обеспечить длительную ремиссию, предотвратить прогресси-

вание аллергической патологии. У детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, получавших базисную терапию кромогликатом натрия, отмечено положительное действие дополнительного назначения антигистаминного препарата телфаст в дозе 120 мг [Геппе Н.А., 2000; Макарова И.В., 2000]. При этом не только восстановилось носовое дыхание, исчез зуд и ринорея, но и улучшилась бронхиальная проходимость, исчезла необходимость в симптоматической терапии бронхолитиками. Положительный эффект при одновременном назначении этих лекарственных средств можно объяснить суммацией подавления аллергической реакции немедленного типа телфастом с воздействием на клеточное звено аллергического воспаления кромогликатом натрия.

При сочетании бронхиальной астмы и аллергического ринита может использоваться принцип ступенчатого подхода к назначению базисной терапии (схема 16-1).

При легкой или средне-тяжелой бронхиальной астме в сочетании с аллергическим ринитом эффективной является комплексная терапия, включающая кромоны и антигистаминные препараты второго поколения. Уменьшение воспалительного процесса в верхних дыхательных путях, способствует восстановлению носового дыхания, приводит к уменьшению раздражающего действия факторов окружающей среды.

Схема 16-1

**Ступенчатый подход к лечению бронхиальной астмы (БА)
и аллергического ринита (АР)**

		Тяжелая БА+АР	
	Средне-тяжелая БА+АР	Дозированные ингаляционные +назальные кортикостероиды	
Легкая БА + АР	Кромоны +назальные спреи кортикостероидов	Нет обострения	Обострение
	↑↓ ↔	↓ ↔	↓
Кромоны Антигистамины 2-3 поколение	Кромоны антигистамины 2-3 поколение		Продолжить лечение кортико- стероидами

Гипотеза стабилизации тучных клеток антигистаминами появилась около 30 лет тому назад [Seeman P., 1972]. Стабилизация мембраны тучных клеток наряду с неспецифическим действием определяется ингибцией связывания ионов Ca с клеточной мембраной и снижения выделения медиаторов аллергии [Radermecker M., 1981]. Недавние исследования это также подтверждают. По мере повышения концентрации препаратов мембрана может потерять структурную устойчивость с последующим выделением преформированных медиаторов. Все это заставляет более пристально оценивать процессы действия лекарственных препаратов в организме ребенка.

Таким образом, эффективность антигистаминов при бронхиальной астме у детей не велика, так как гистамин только один из медиаторов, участвующих в патогенезе аллергического воспаления. Применение их имеет свои показания. При этом используются антигистамины второго поколения, которые обладают большей специфичностью к H1-гистаминовым рецепторами, длительностью действия и лишены седативного эффекта.

Применение антигистаминов у детей раннего возраста (кларитин, зиртек) с проявлениями атопического дерматита уменьшает риск развития в последующем бронхиальной астмы.

Комплексная терапия, включающая кромоны и антигистаминные препараты второго поколения, эффективна при легкой и средне-тяжелой бронхиальной астме в сочетании с аллергическим ринитом. Рациональное, своевременное назначение базисной терапии бронхиальной астмы и аллергического ринита, использование принципа ступенчатого подхода может обеспечить длительную ремиссию, предотвратить прогрессирование аллергической патологии.

Литература

- Н.А.Геппе, А.В.Карпушкина, М.Н.Снегоцкая, А.К.Васудеван. Антигистаминные препараты в комплексной терапии бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей. // Рос. пед. журн. – 1999, № 4. – С. 45–48.
- Н.А.Геппе. Антагонисты H1-рецепторов в лечении бронхиальной астмы у детей. // Consilium medicum. – 2000. – Т.2, №10. – С. 414–418
- Макарова И.В. Применение препарата Телфаст в лечении аллергических заболеваний дыхательных путей у детей. // Аллергология. – 2000. – №4. – С. 18–20.
- Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». Москва, 1997.
- Arrang J.-M., Garbarg M., Lanceljt J.-C. et al. Highly potent and selective ligands for histamine H3-receptors. // Nature. – 1987. – 327. – p. 117–23.
- Asthma and allergic diseases (Physiology, immunopharmacology and treatment). Ed / G. Marone, K. Frank Austen, S. T. Holgate. – Fifth International Symposium, Italy, 1997.
- Ash A.S.F., Scild H.O. Receptors mediating some actions of histamine. // Br J Pharmacol. – 1966. – 27. – p. 427–39.

- Black J.W., Duncan W.A.M. et al Definition and antagonism of histamine H₂ receptors. // *Nature*. – 1972. – 236. – p. 385–90.
- Bousquet J., Campbell A.M., Canonica C.W. et al. H₁-Receptor Antagonists: Structure and Classification. / In book: *Histamine and H₁-Receptor Antagonists in Allergic Disease*. Ed. F.Estell R. Simons. – New York-Basel-Hong Kong. – 1996. – p. 91–117.
- Borea P.A., Bertolasi V., Gilli G. Crystallographic and conformational studies on histamine H₁-receptor antagonists. // *Arzneimittelforschung*. – 1986. – 36. – p. 895–9.
- Curry J. The effect of hystamine on respiratory tract in normal and asthmatic subjects. // *J Clin Invest*. – 1946. – 25. – p. 785–794.
- Dale H., Laidlaw P. The phisiological action of bimidazoletiamine. // *J Physiol (London)*. – 1910. – 41. – 318–44. – p. 91.
- Grimfeld A., Holgate S.T., Adam D. et al Preventia study phase I results: Loratadine treatment reduces wheezihg episodes in children at risk for recurrent upper respiratory upper respiratory infections. – Preventia EAACI abstracts. – 2000.
- Estell F., Simons R. H₁-Receptor Antagonists in Children In book: *Histamine and H₁-Receptor Antagonists in Allergic Disease*. – Ed. F.Estell R. Simons. – New Yorc-Basel-Hong Kong. – 1996. – part 12. – p. 329–56.
- Herxheimer H. Antihistamines in bronchial asthma. // *Br Med J*. – 1949. – 2. – p. 901.
- Ishizaka K., Ishizaka T., Terry W. Antigen structure of E globin and reaginic antibody. // *J Immunol*. – 1967. – 99. – p. 849–858.
- Kaplan A.P. *Allergy (Second ed.)*. – N.Y. – 1997.
- Malick A., Grant J.A. Antihistamines in the treatment of asthma. // *Allergy*. – 1997. – 52(34 Supple). – p. 55–66.
- Marone G Milestones in the biology and pharmacology of H₁-receptop antagonists. // *Allergy* 1997, 52 (34 Supple) 7–13
- Nightingale C.H. Treating Allergic Rhinitis with Second-Generation Antihistamines. *Pharmacotherapy*. – 1996. –16. – 5. – p. 905–914.
- Johansson S., Bennich H. Immunological studies of an autosomal myeloma protein. // *Immunology*. – 1967. – 99. – p. 849–858.
- Peachell P.T., Pearce F.L. Divalent cation dependence of the inhibition by phenotiazines of mediator release from mast cells. // *Br J Pharmacol*. – 1989. – 97. – p. 547–55.
- Radermecker M. Inhibition of allergen-mediated hystamine release from human cells by ketotufen and oxatomide; comparison with other H₁-antohistamines. // *Respiration*. – 1981. – 41. – p. 45–55.
- Seeman P. The membrane actions of anaesthetics and tranquillizers. // *Pharmacol Rev*. – 1972. – 24. – p.;583–655.
- Slater J.W., Zechnich A.D., Haxby D.G. Second-Generation Antihistamines. // *Drugs*. – 1999. – 57 (1). – p. 31–47.
- Simons F.E.R., Watson W.T.A., Simons K.J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ebastine in children. // *J.Paediatr*. – 1993. – Vol. 122, – p. 641–646.

- Warner J.O., Businco L., Diepgen T.L. et al Allergic factors associated with the development of the asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomised, placebo-controlled trial^ First results of ETAC. // *Pediatr Allergy Immunol.* – 1998. – 9. – p. 116–124.
- Weiss S., Robb G., Ellis C The systemic effects of histamine in man. // *Arch Heart J.* – 1929. – 4. – p. 664–691.
- Yamashita M., Ito S et al Biochemical characterization of histamine H1-receptor in bovine adrenal medulla. // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1991. – 177. – p. 1233–1239.

Глава 17

Препараты-стабилизаторы клеточных мембран в терапии бронхиальной астмы у детей

По современным представлениям, бронхиальная астма у детей – заболевание, развивающееся на основе хронического аллергического воспаления бронхов, обуславливающего повторяющиеся эпизоды бронхиальной обструкции и гиперреактивность дыхательных путей.

Характерными чертами аллергического воспаления являются повышенное количество активированных тучных клеток, эозинофилов и Th2-лимфоцитов в слизистой бронхиального дерева и его просвете, увеличении микроваскулярной проницаемости, десквамация эпителия, а также увеличение толщины ретикулярного слоя базальной мембраны.

Основные положения и подходы к ведению детей, больных бронхиальной астмой, изложены в Национальной программе “Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика” (1997). Современная концепция патогенеза заболевания, основанная на аллергическом воспалении дыхательных путей, предопределила стратегию терапии бронхиальной астмы, а именно, проведение базисной противовоспалительной терапии. Препараты, способные воздействовать на основное звено патогенеза бронхиальной астмы – аллергическое воспаление дыхательных путей, являются важной и необходимой составляющей частью терапии бронхиальной астмы у детей. Выбор препарата для проведения лечения определяется тяжестью течения бронхиальной астмы, возрастом больных детей, соображениями эффективности и риска побочных действий от применения лекарственного средства.

Детям с легкой и среднетяжелой бронхиальной астмой проводится терапия с использованием препаратов, относящихся к фармакологической группе, обозначенной в справочнике “Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. 2001” как стабилизаторы мембран тучных клеток.

К группе этих препаратов относятся **кромоглициевая кислота, недокромил, кетотифен** (табл. 17-1).

Кромоглициевая кислота (Cromoglicic acid), синоним – кромогликат натрия. (Препараты – Интал, Кромогексал, Кромоген, Кромоген легкое дыхание, Кромоглин, Кропоз).

Интал используется в терапии бронхиальной астмы уже около 30 лет. В 1967 году было показано, что кромоглициевая кислота способна предотвращать развитие бронхоспазма, вызванного ингаляцией аллергена. Препарат является производным келлина – активного вещества, получаемого из экстракта семян средиземноморского растения *Ammi visnaga*.

Таблица 17-1

Стабилизаторы клеточных мембран

Препарат	Форма выпуска	Рекомендуемые дозы
Кромоглициевая кислота /кромогликат Интал	<p>Порошок для ингаляций в капсулах по 20 мг</p> <p>Дозированный аэрозоль для ингаляций (200 доз) 1 ингаляционная доза – 1 мг кромоглициевой кислоты</p> <p>Дозированный аэрозоль для ингаляций (112 доз) 1 ингаляционная доза – 2 мг кромоглициевой кислоты</p> <p>Дозированный аэрозоль для ингаляций (112 доз) 1 ингаляционная доза – 5 мг кромоглициевой кислоты</p> <p>Раствор для ингаляций в ампулах по 2 мл 1 мл – 10 мг кромоглициевой кислоты</p>	<p>По 1 капсуле 4 раза в сутки через Спинхалер</p> <p>По 2 ингаляции 4 раза в сутки</p> <p>По 2 ингаляции 4 раза в сутки</p> <p>По 2 ингаляции 4 раза в сутки</p> <p>По 1 ампуле 4 раза в сутки в ингаляциях при помощи компрессорного, ультразвукового ингалятора через лицевую маску или мундштук</p>
Интал плюс	<p>Дозированный аэрозоль для ингаляций (200 доз) 1 ингаляционная доза – 1 мг кромоглициевой кислоты и 100 мкг сальбутамола</p>	<p>По 1–2 ингаляции 4 раза в сутки</p>
Дитек	<p>Дозированный аэрозоль для ингаляций (200 доз) 1 ингаляционная доза – 1 мг кромоглициевой кислоты и 50 мкг фенотерола</p>	<p>По 1–2 ингаляции 4 раза в сутки</p>
Недокромил / недокромил натрия Тайлед Тайлед мент	<p>Дозированный аэрозоль для ингаляций (112 доз) 1 ингаляционная доза – 2 мг недокромила</p>	<p>По 2 ингаляции 2–4 раза в сутки</p>
Кетотифен Задитен	<p>Таблетки 1 мг</p> <p>Сироп во флаконе 100 мл, 5 мл сиропа содержит – 1 мг кетотифена</p>	<p>1–2 таблетки в сутки или 0,05 мг/кг/сут</p>

Кромоглициевая кислота предотвращает развитие ранней и поздней фазы аллерген-спровоцированной бронхообструкции, уменьшает бронхиальную гиперреактивность, предупреждает бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой, холодным воздухом и двуокисью серы, способен предупредить возникновение бронхоспазма в ответ на ингаляцию антигена. Вместе с тем, кромоглициевая кислота не обладает бронходилатирующим и антигистаминным действием [Белюсов Ю.Б. и соавт., 1996; Konig P., 2000; Krawiec M.E., 1999].

Известно, что основным направлением ее действия является способность ингибировать процесс дегрануляции тучных клеток, эозинофилов,

нейтрофилов, и тем самым препятствовать освобождению медиаторов воспаления и предотвращать развитие бронхоспазма, формирование воспалительных изменений в бронхах [Кау А.В., 1987; Leung К.В., 1988].

Считается, что подобный механизм действия кромоглициевой кислоты обусловлен ее способностью угнетать кальций-зависимые механизмы высвобождения медиаторов и препятствовать поступлению ионов Ca^{2+} в клетки. Объяснение этому находят в способности кромогликата блокировать мембранные каналы для транспорта ионов хлора. Известно, что активация низкопроводящих хлоридных каналов обеспечивает поступление ионов Cl^- внутрь клетки и гиперполяризацию клеточной мембраны, необходимую для поддержания поступления в клетку ионов Ca^{2+} и, соответственно, для обеспечения процесса дегрануляции клеток, участвующих в аллергических воспалительных реакциях [Гущин И.С., 1998; Janssen L.J., 1998; Zegara-Moran O., 1998]. Кромоглициевая кислота блокирует высвобождение гистамина, брадикинина, лейкотриенов и других биологически активных веществ, способствующих развитию аллергических реакций, воспаления и бронхоспазма. Имеются сведения о том, что кромоглициевая кислота действует на рецепторный аппарат бронхов, повышая чувствительность и концентрацию бета-адренорецепторов [Федосеев Г.Б., 1998].

В последние годы стало известно об еще одном механизме действия кромоглициевой кислоты. Препарат блокирует рефлекторную бронхоконстрикцию, что существенно расширяет его терапевтическое действие. Получены данные о том, что производные интала способны ингибировать активацию С-волокон чувствительных окончаний блуждающего нерва в бронхах, которые высвобождают субстанцию Р и другие нейрокинины, являющиеся медиаторами нейрогенного воспаления и приводящие к бронхоконстрикции. Профилактическое применение кромогликата угнетает рефлекторный бронхоспазм, вызванный стимуляцией чувствительных нервных С-волокон [Barnes P.J., 1990].

Фармакокинетика. Молекула кромоглициевой кислоты высокополярна, обладает липофобными и кислотными свойствами. При физиологических величинах рН кромоглициевая кислота находится в ионизированном состоянии. В связи с этим она плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Медленная абсорбция высокоионизированного соединения обеспечивает его относительно длительное присутствие на слизистой оболочке бронхов. После ингаляции около 90% препарата оседает в трахее и крупных бронхах и лишь 10% – достигает мелких бронхов. При непосредственном введении кромогликата (1 мг) в бронх 2-го порядка начальный период полужизни составляет около 2 минут, конечный период полужизни – около 65 минут и время достижения максимальной концентрации (около 9 нг/мл) в крови – 15 минут. С высокой степенью ионизации молекулы связано и то, что кромогликат, не проникает в

клетки, не метаболизируется и экскретируется из организма в неизменном виде с мочой и желчью [Гущин И.С., 1998].

Клиническое применение. Длительное применение препарата урежает и облегчает приступы бронхиальной астмы у детей, уменьшает потребность в бронхорасширяющих средствах, предотвращает развитие обострений [O'Callaghan С., 1990]. У детей с тяжелыми частыми приступами удушья терапевтическая эффективность интала уступает ингаляционным кортикостероидам, однако у части больных с тяжелым течением заболевания интал оказывает выраженный положительный эффект, что позволяет в ряде случаев избежать назначения кортикостероидов или снизить потребность в них [Altounyan R.E., 1980; Henry R., 1984; Korppi M., 1996; Bone R.C., 1996].

Кромоглициевая кислота является препаратом местного действия. В настоящее время препарат существует в виде нескольких ингаляционных форм: в порошках, в виде дозированного аэрозоля, в виде раствора для ингаляций. До недавнего времени наиболее распространенной формой кромоглициевой кислоты были капсулы с порошком для ингаляций. Каждая капсула содержит 20 мг кромоглициевой кислоты с добавлением небольшого количества (0,1 мг) изадрина. В таком виде распыление порошка и его вдыхание должно производиться активными вдохами с помощью специального турбоингалятора «Спинхалера», в который помещается капсула с препаратом. Необходимость активного участия больного в акте вдыхания интала ограничивает назначение препарата в связи с возрастом ребенка. Как правило, инталом в порошках для ингаляций могут пользоваться дети в возрасте старше 5 лет.

В середине 80-х годов появились лекарственные формы кромоглициевой кислоты в виде дозированного аэрозоля, что дало возможность лечения препаратом детей и более раннего возраста, с использованием спейсера и лицевой маски.

Кромоглициевая кислота существует в виде раствора для распыления. Использование распылителя, работающего при помощи воздушного компрессора (небулайзера), наиболее удобно у детей в возрасте до 2-х лет.

Кратность ингаляций препарата – 4 раза в день. Длительность действия препарата 5 ч, при наличии у больного бронхообструкции для повышения биодоступности препарата за 5–10 минут до его приема рекомендуется 1–2 ингаляции симпатомиметика короткого действия (сальбутамол, беротек, тербуталин). Терапевтическое действие развивается постепенно. Эффективность препарата можно оценить через 2–4 недели от начала лечения. При достижении ремиссии дозу препарата уменьшают и затем отменяют, хотя в последнее время считается целесообразным длительное, а в ряде случаев постоянное использование кромонов при бронхиальной астме у детей в качестве «базисной» терапии.

При легкой астме с редкими приступами и длительными периодами ремиссии курсы кромоглициевой кислоты назначают для профилактики сезонных обострений. Прием препарата с профилактической целью показан также при астме физического усилия или контакте с аллергеном. У детей с тяжелой бронхиальной астмой при достижении клинико-функциональной ремиссии снижение суточной дозы ингаляционных кортикостероидов должно сопровождаться подключением в терапию препаратов кромонового ряда.

Побочные эффекты препарата в основном обусловлены местными реакциями. У некоторых детей возникает раздражение полости рта, верхних дыхательных путей, кашель, иногда бронхоспазм вследствие механического воздействия препарата [Балаболкин И.И., 1985]. Хотя в литературе имеются указания о единичных случаях появления крапивницы, эозинофильной пневмонии и аллергического гранулематоза на фоне приема кромогликата натрия, тем не менее в целом препарат характеризуется хорошей переносимостью и редкими побочными эффектами [Белоусов Ю.Б. и соавт., 1996].

Со второй половины 80-х годов помимо кромоглициевой кислоты для "базисной терапии" бронхиальной астмы стал широко использоваться ингаляционный препарат, обладающей антиаллергической и противовоспалительной активностью – *недокромил (nedocromil)*, синоним *недокромил натрия*. Препарат производится в виде дозированного аэрозоля для ингаляций под названиями *Тайлед (Tilade)* и *Тайлед мент (Tilade mint)*.

Этот препарат сходен как по химической структуре, так и по механизмам действия с кромоглициевой кислотой, однако как продемонстрировали экспериментальные и клинические исследования в 4–10 раз эффективнее интала в отношении предупреждения формирования аллергических реакций и развития бронхоспазма [Busse W.W., 1989; Auy R.M., 1989].

Было показано, что тайлед способен подавлять активацию и высвобождение медиаторов из большого числа клеток воспаления: эозинофилов, нейтрофилов, тучных клеток, моноцитов, макрофагов и тромбоцитов, что связано с влиянием препарата на хлорные каналы клеточных мембран [Zegara-Moran O., 1998].

Противовоспалительные терапевтические эффекты недокромилла натрия обусловлены также способностью предотвращать миграцию эозинофилов из сосудистого русла и ингибировать их активность [Waringa R., 1993]. Недокромил натрия способен восстанавливать функциональную активность реснитчатых клеток, а именно влиять на биение ресничек, нарушенное в присутствии активированных эозинофилов, а также блокировать высвобождение эозинофилами эозинофильного катионного белка [de Long J.W., 1994].

Недокромил натрия подобно инталу способен ингибировать вызванный ингаляцией аллергена бронхоспазм, предотвращать развитие по-

здних аллергических реакций и формирование бронхиальной гиперреактивности, воздействовать на нейрогенное воспаление в бронхах [Verleden G.M., 1991].

Клинические наблюдения показали, что применение недокромила натрия в терапии бронхиальной астмы оказывает быстрое действие на симптомы болезни, улучшает функциональные показатели легких, уменьшает неспецифическую гиперреактивность бронхов [Konig P., 2000; Kraviec M.E., 1999].

При проведении клинических исследований было доказано, что недокромил более эффективно контролирует симптомы астмы, чем кромоглициевая кислота, в некоторых случаях имеет сходную эффективность с ингаляционными кортикостероидами. При этом потребность в симпатомиметиках на фоне лечения недокромилом меньше, чем на фоне кромогликата натрия [Белоусов Ю.Б. и соавт., 1996].

У взрослых больных препарат используется в качестве поддерживающей противовоспалительной терапии уже на ранней стадии заболевания. Клинические исследования недокромила натрия у детей показали эффективность терапевтического действия препарата, аналогичную взрослым больным [Armenio L., 1993; Мизерницкий Ю.Л. и соавт., 1998; Гепле Н.А., 1999; Зайцева О.В., 2000].

Фармакокинетика. После ингаляции недокромила натрия около 90% препарата оседает в полости рта, трахее и крупных бронхах и лишь не более 10% препарата попадает в мелкие бронхи и легочную ткань, где воздействует на клетки, ответственные за формирование воспаления. Недокромил натрия не накапливается в организме, элиминируется с мочой и калом [Белоусов Ю.Б. и соавт., 1996].

Препарат выпускается в форме дозированного аэрозоля для ингаляций. У взрослых и детей старше 12 лет препарат применяют для профилактики обострения астмы, начиная с 2 мг (1 ингаляционная доза препарата) дважды в день до 4–8 мг 4 раза в сутки. Действие препарата следует оценивать не ранее, чем через месяц от начала лечения.

При лечении недокромилом натрия в крайне редких случаях может возникать кашель, бронхоспазм, головная боль, слабовыраженные диспептические расстройства, тошнота, редко – рвота и боль в животе.

Помимо кромоглициевой кислоты и недокромила к числу профилактических противоастматических мембраностабилизирующих препаратов относят также *кетотифен*. Препараты – *Задитен*, *Зетифен*, *Кетотифен*, *Кетоф*.

Кетотифен не оказывает бронходилатирующего действия, обладает антианафилактическими и антигистаминными свойствами. Кетотифен блокирует ответ бронхиального дерева на ингаляцию гистамина, аллергенов, а также аллергические рино-конъюнктивальные и кожные реакции у чувствительных к нему людей.

Возможные механизмы действия препарата основаны на способности кетотифена подавлять выброс медиаторов воспаления (гистамина, лейкотриенов) тучными клетками, базофилами и нейтрофилами, предупреждении острого бронхоспазма, обусловленного лейкотриенами (LTC₄) и фактором активации тромбоцитов (ФАТ), угнетении накопления эозинофилов в дыхательных путях. Кетотифен устраняет тахифилаксию бета-адренорецепторов, обладает блокирующим действием на H₁-гистаминовые рецепторы [Белоусов Ю.Б. и соавт., 1996].

Контролируемые исследования, в которых оценивалась терапевтическая эффективность кетотифена при бронхиальной астме имели неоднозначные результаты. Ряд авторов свидетельствовал, что хотя кетотифен имеет выраженное антиастматическое действие *in vitro*, но в клинической практике он не оказывает ожидаемого терапевтического эффекта у детей, страдающих бронхиальной астмой [Van Asperen P.P., 1992]. Однако большинство клиницистов пришли к выводу, что длительный прием кетотифена у детей, приводит к медленному, но значительному уменьшению симптомов астмы и потребности в других противоастматических препаратах [Tinkelman D.G., 1985].

Важным моментом в терапевтическом воздействии кетотифена является его способность влиять на сопутствующие бронхиальной астме проявления аллергии. При этом он наиболее эффективен при аллергических дерматитах с выраженным экссудативным компонентом (экзема, рецидивирующий отек Квинке, крапивница) [Балаболкин И.И., 1985].

Назначение кетотифена показано детям при легком течении бронхиальной астмы, особенно в тех случаях, когда ранний возраст ребенка затрудняет использование ингаляционных препаратов кромогликата натрия, а также в случаях сочетанных проявлений бронхиальной астмы и атопического дерматита. Детям до 4 лет рекомендуется прием препарата дважды в день по 0,5 мг (1/2 таблетки или 2,5 сиропа), детям старше 4 лет – по 1 мг утром и вечером.

Терапевтический эффект при применении кетотифена обычно проявляется через 10–14 дней от начала лечения, достигая максимума через 1–2 месяца терапии.

Кетотифен достаточно хорошо переносится пациентами. К возможным побочным эффектом препарата относится седативное действие, особенно в начале приема препарата, сухость во рту, головокружение, увеличение массы тела, возможна тромбоцитопения.

Таким образом, кромоглициевая кислота, недокромил натрия, кетотифен являются одними из основных «базисных» препаратов, используемых в современной медицине для профилактики и лечения бронхиальной астмы у детей. Они особенно эффективны при легком и средне-тяжелом течении заболевания. Длительное, регулярное лечение мембраностабилизирующими препаратами, подавляет аллергическое воспа-

ление в бронхах, являющееся патогенетической основой бронхиальной астмы.

Литература

- Бабаложкин И.И. Бронхиальная астма у детей. – М.: Медицина, 1985. – С.128.
- Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. – М.: Универсум Паблишинг, 1996.
- Геппе Н.А. Недокромил натрия (тайлед) в лечении легкой и среднетяжелой бронхиальной астмы у детей. / *Мат. 8 Съезда педиатров России.* – М., 1998. – С. 21–23.
- Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. – М.: Фармаус-Принт, 1998. – С. 252.
- Зайцева О.В., Зайцева С.В., Самсыгина Г.А. Современные подходы к терапии бронхиальной астмы легкой и средней степени тяжести в практике педиатра. // *Пульмонология.* – 2000.– №4.– С. 58–63.
- Мизерницкий Ю.Л., Нестеренко В.Н., Дрожжев М.Е., Богорад А.Е. Клиническая эффективность препарата “Тайлед минт” при бронхиальной астме у детей. / *Аллергич. болезни у детей.* – М., 1998. – С. 70.
- Национальная программа “Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики”. – М., 1997.
- Регистр лекарственных средств “России Энциклопедия лекарств”. – М., 2001.
- Федосеев Г.Б. Механизм воспаления бронхов и противовоспалительная терапия. – С-П.: Нормедиздат, 1998. – С. 688.
- Altounyan R.E. Review of clinical activity and mode of action of sodium cromoglycate. // *Clin. Allergy.*–1980.–10 Suppl.– p. 481–489.
- Armenio L. et al. Double-blind, placebo-controlled study of nedocromil sodium in asthma. // *Arch. Dis. Child.*–1993.–68.– p. 193–197.
- Auty R.M., Holgate S.T. Nedocromil sodium a review of its anti-inflammatory properties and clinical activity in the treatment of asthma. In *Allergy and Asthma (ed. Kay A.B.)- New Trends and Approaches to Therapy.* – Oxford, Blackwell Scientific.–1989, Ch.11.
- Barnes P.J. et al. Modulation of neurogenic inflammation novel approaches to inflammatory disease. // *Trends Pharmacol. Sci.*–1990.–v. 11.– p. 185–189.
- Bone R.C Goal of asthma management. A step-care approach. // *Chest.*–1996.–109 (4).–p. 1056–1065.
- Busse W.W., Pauvels R. International symposium on nedocromil sodium. // *Drugs.* – 1989. – 37. – Suppl. 1. – p. 1–8.
- de Jong J.W., Teeng J.P., Postma D.S. Nedocromil sodium versus albuterol in management of allergic asthma. // *Am J Respir. Cr. Care Med.* – 1994. – v.149.– N1. – p. 91–97.
- Henry R. Nebulized ipratropium bromid and sodium cromoglycate in the first 2 years of life. // *Arch. Dis. Child.* – 1984. – 59. – p. 54–57.
- Kay A.B., Walsh G.M. et al. Disodium cromoglycate inhibits activation of human inflammatory cells in vitro. // *J.Allergy Clin. Immunol.* – 1987. – 80. – p. 1–8.

- Konig P. The effects of cromolin sodium and nedocromil sodium in early asthma prevention. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2000. – 105 (2). – s575–81.
- Korppi M., Remes K. Asthma treatment in schoolchildren: lung function in different therapeutic groups. // *Acta Paediatr.* – 1996. – v. 85 (2). – p. 190–194.
- Krawiec ME, Wenzel SE. Inhaled nonsteroidal anti-inflammatory medications in treatment of asthma. // *Respir Care Clin N Am.* – 1999. – 5(4). – p. 555–74.
- Leung K.B., Flint K.C. et al. Effect of sodium cromoglicate and nedocromil sodium on histamin secretion from human lung mast cells. // *Thorax.* – 1988. – 43. – p. 756–761.
- O'Callaghan C., Milner A.D. et al. Nebulized sodium cromoglicate in infancy: airway protection after deterioration. // *Arch. Dis. Child.* – 1990. – 65. – p. 404–406.
- Tinkelman D.G. et al. A multicenter trial of the prophylactic effect of ketotifen, theophyllin, and placebo in atopic asthma. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1985. – 76. – p. 487–497.
- Janssen L.J., Wattie J., Betti P.A. Effects of cromolin and nedocromil on ion currents in canine tracheal smooth muscle. // *Eur Respir J.* – 1998. – 12(1). – p. 50–56.
- Zegarra-Moran O., Lantero S., Sacco O. et al. Insensitivity of volume-sensitive chloride currents to chromones in human airway epithelial cells. // *Br. J. Pharmacol.* – 1998. – 125 (6). – p. 1382–1386.
- Van Asperen P.P., McKay K.O. et al. – A multicentre randomised placebo controlled double blind study on the efficacy of ketotifen in infants with chronic cough and wheeze. // *J. Paediatr. Child. Health.* – 1992. – 28. – p. 442–446.
- Waringa R., Mengeles H., Maikoe T. Inhibition of cytokine-primed eosinophil chemotaxis by nedocromil sodium. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1993. – v. 91. – p. 802–809.

Глава 18

Антилейкотриеновые препараты в терапии детей, больных бронхиальной астмой

В последние десятилетия взгляд на патогенез бронхиальной астмы претерпел значительные изменения. Новая концепция заболевания стала результатом множества исследований, продемонстрировавших, что в основе его клинических проявлений лежит хроническое аллергическое воспаление бронхиальной стенки [van Aalderen W.H.C. и соавт., 1999].

В детском возрасте астма в подавляющем большинстве случаев формируется на основе атопии – наследственно обусловленной способности организма к выработке повышенного количества иммуноглобулина E в ответ на воздействие разнообразных аллергенов внешней среды [Cookson W.O.C.M., 1998].

Ведущая роль в запуске и поддержании процесса воспаления принадлежит Th2 типу хелперных (CD4⁺) клеток. Использование T-клеточного клонирования позволило установить наличие двух типов CD4⁺ клеток, продуцирующих взаимно исключающий набор цитокинов [Ying S. et al., 1995]. Th1 клетки, основными продуктами которых являются интерлейкин-2 (IL-2) и гамма-интерферон (IFN-γ), определяются у здоровых индивидуумов, тогда как хелперы Th2 типа, цитокиновый профиль которых представлен интерлейкинами-4,5 (IL-4, IL-5), выявляются у больных с атопией [Menz G. et al., 1997]. Цитокины и продуцирующие их клетки связаны между собой механизмом обратной связи, и в условиях повышенной продукции отдельных цитокинов происходит активизация соответствующего типа Th-клеток [Bjorndottir U.S. et al., 1999]. Существенный интерес представляет тот факт, что IL-4 обладает IgE-промоторным действием, а IL-5 привлекает эозинофилы в очаг воспаления и оказывает стимулирующее действие на B-лимфоциты, что в конечном итоге приводит к гиперпродукции IgE.

Иммунная система индивидуумов с атопией и астмой способна к иммунному ответу даже на крайне низкие концентрации ингалируемого аллергена. При этом происходит взаимодействие пептидного фрагмента аллергена, молекул HLA II класса (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ) и T-клеточного рецептора. Этому предшествует расщепление антигена протеолитическими ферментами антигенпредставляющей клетки (дендритной клетки или макрофага) и образование комплекса между главным эпитопом аллергена и молекулой HLA II класса с последующей его экспрессией на клеточной поверхности [Holt P.G. et al., 1994]. Этим запускается процесс T-клеточной активации и продукции цитокинов. Одновременно происходит связывание нативного аллергена с иммуноглобулиновым рецептором B-клетки, его поглощение и расщепление, а затем презент-

тация Т-клетке. Клональная пролиферация и дифференцировка В-клеток ведет к усиленной продукции IgE. Последний, связываясь со специфическими рецепторами на поверхности тучных клеток, эозинофилов, макрофагов ведет к высвобождению ряда провоспалительных медиаторов, включающих лейкотриены, хемотактические факторы, цитокины [Hoigate S.T., 1993]. Схема развития аллергического воспаления при бронхиальной астме представлена на рис. 18-1.

Среди множества медиаторов, участвующих в развитии и поддержании воспаления, ведущая роль принадлежит лейкотриенам – ЛТ [Bisgaard H., 2000]. Эти активные соединения ранее рассматривались как компоненты медленно действующего вещества анафилаксии (МДВ-А), и лишь в начале 80-х годов XX столетия были идентифицированы как отдельный класс медиаторов [Samuelsson B. et al., 1981]. Свое название лейкотриены получили в связи с тем, что впервые были обнаружены в лейкоцитах и отличались конъюгированной триеновой структурой. Это открытие явилось отправной точкой в изучении лейкотриенов.

Установлено, что лейкотриены образуются в результате метаболических превращений арахидоновой кислоты. Источником ее могут быть нейтрофилы, альвеолярные моноциты, макрофаги, тучные клетки, эозинофилы, базофилы, активированные различными стимулами, в первую очередь – аллергенами и разнообразными продуктами иммунных реакций [Евсюкова Е.В., Федосеев Г.Б., 2000]. Дальнейшие преобразования

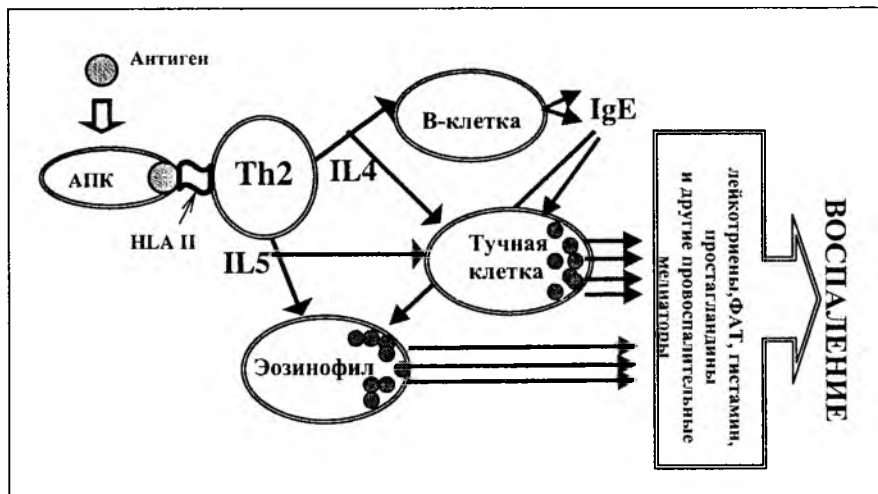


Рис. 18-1. Гипотетическая схема развития аллергического воспаления при бронхиальной астме (объяснения в тексте).

АПК- антигенпредставляющая клетка, *Th-2*- субпопуляция Т-хелперных лимфоцитов, *IL-4,5* – интерлейкины 4,5, *HLA II*- продукты генов *HLA II* класса

арахидоновой кислоты могут идти по двум путям: циклооксигеназному и липоксигеназному. Под действием циклооксигеназы синтезируются простагоиды (простагландины, тромбоксаны). При участии фермента 5-липоксигеназы, активируемой специальным мембранным белком (FLAP), происходит расщепление арахидоновой кислоты с образованием неактивного и нестабильного ЛТА₄, который в дальнейшем трансформируется в ЛТВ₄, ЛТС₄, ЛТД₄, ЛТЕ₄. Последний является конечным продуктом метаболизма арахидоновой кислоты и выводится из организма с мочой и желчью. Простагландины, тромбоксаны, лейкотриены объединяют общим термином "эйкозаноиды". Процесс образования лейкотриенов схематично представлен на рис. 18-2.

Первые данные об участии лейкотриенов в патогенезе бронхиальной астмы были получены W.E. Brocklehurst (1960), обнаружившим эти соединения при воздействии на легкие антигеном. В физиологических условиях лейкотриены присутствуют в организме в следовых количествах, тогда как в условиях аллергического воспаления, в частности – при бронхиальной астме, их продукция значительно возрастает.

Гистопатологическая картина хронического воспаления у больных бронхиальной астмой складывается из спазма гладкой мускулатуры бронхиол, изменения кровотока в сосудах малого калибра, увеличения сосудистой проницаемости. Это приводит к выходу в межклеточное пространство белков плазмы, образованию воспалительного экссудата, развитию отека и миграции лейкоцитов в околососудистое пространство. Далее происходит инфильтрация ткани гранулоцитами, моноцитами, лимфоцитами и макрофагами, при этом в ткани мигрирует наибольшее количество эозинофилов. Хроническое аллергическое воспаление при бронхиальной астме сопровождается выраженным депонированием фибрина, накоплением тромбоцитов. В дыхательных путях происходит гиперсекреция слизи, нарушение ее эвакуации, гипертрофия слизистых желез и гладкой мускулатуры бронхов [Кау А., 1991]. Воспаление слизистой оболочки дыхательных путей сопровождается десквамацией поверхностного эпителия, утолщением ретикулярных волокон под базальной мембраной, что приводит к значительному утолщению последней с развитием в дальнейшем подслизистого склероза.

Основные биологические эффекты лейкотриенов наиболее близко имитируют патофизиологическую картину бронхиальной астмы. Пептидосодержащие (цистеиниловые) лейкотриены *in vitro* вызывают выраженное и стойкое сокращение полоски бронха человека, причем в эквивалентных концентрациях они действуют в 1000 раз сильнее гистамина [Hanna C. et al., 1981; Dahlen S. et al., 1983]. Способность цистеиниловых лейкотриенов вызывать мощную бронхоконстрикцию демонстрировалась также *in vivo* как у здоровых, так и у пациентов с астмой [Drazen J., 1988]. Вдыхаемый ЛТД₄ увеличивает максимальную констрикцию воздушных

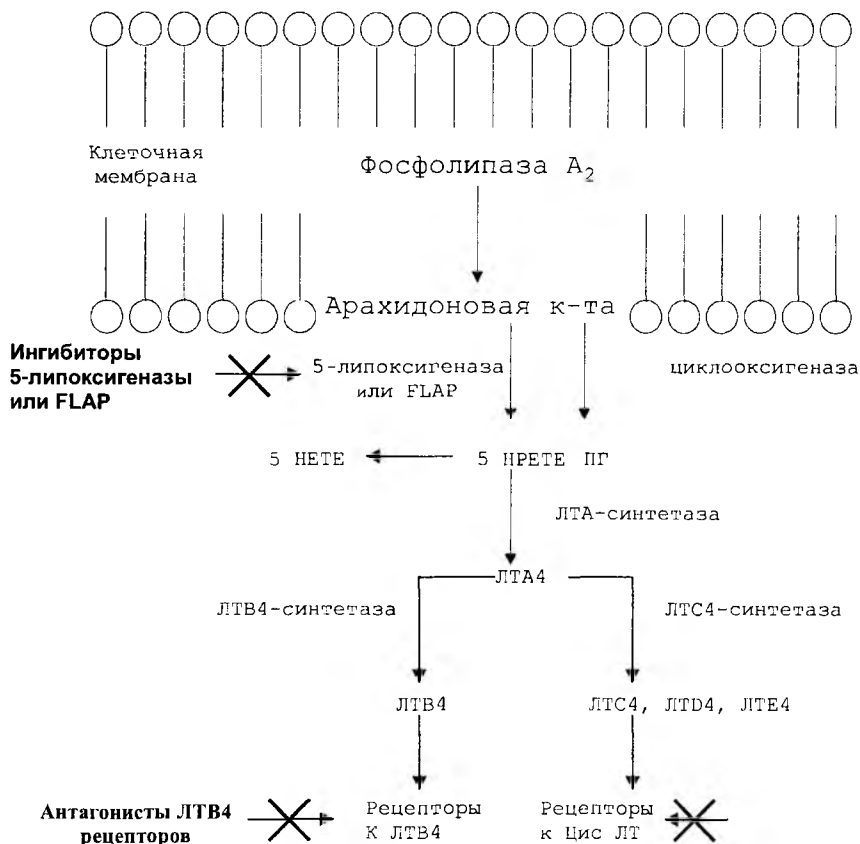


Рис. 18-2. Образование лейкотриенов и точки приложения антилейкотриеновых препаратов

FLAP – белок, активизирующий 5-липоксигеназу;

5-HETE – 5-гидроксййкозатетраеновая кислота;

5-HPETE – 5-гидропероксййкозатетраеновая кислота;

ПГ – простагландины;

X – ингибирование синтеза или высвобождения лейкотриенов

путей, вызванную вдыханием метахолина [Bel E.H. et al., 1987], а $ЛТЕ_4$ вызывает гиперреактивность бронхов к вдыхаемому гистамину, которая может сохраняться в течение нескольких дней [Arm J.P. и соавт., 1988; O'Niskey S.P. et al., 1991]. Пептидосодержащие лейкотриены могут также стимулировать пролиферацию гладкомышечной ткани бронхов [Cohen P. et al., 1995].

Наряду с этим, лейкотриены вызывают нарушение мукоцилиарного клиренса как *in vitro*, так и *in vivo* [Piper P., 1985; Lundgren J. et al., 1985].

Они увеличивают секрецию слизи, воздействуя как непосредственно на бокаловидные клетки и клетки подслизистых желез [Hoffstein S.T. et al., 1990; Goswami S.K. et al., 1989], так и косвенно, стимулируя нервные волокна дыхательных путей, что приводит к усилению рефлекторной секреции подслизистыми железами [Marom Z. et al., 1982].

Пептидосодержащие лейкотриены значительно увеличивают сосудистую проницаемость в дыхательных путях, приводя к отеку стенки и сужению просвета бронхов [Henderson W., 1994], что вносит свой вклад в нарушение мукоцилиарного клиренса, образование слизистых пробок и слушивание эпителиальных клеток.

ЛТВ₄ является мощным стимулятором хемотаксиса и агрегации полиморфноядерных лейкоцитов [Ford-Hutchinson A. et al., 1990]. Среди клеток, принимающих участие в аллергическом воспалении, роль эозинофилов признана ключевой. ЛТВ₄ вызывает эозинофильную инфильтрацию в коже [Faccioli L.H. и соавт., 1991] и легких [Silbaugh S.A. et al., 1987] и является мощным активатором окислительного взрыва в эозинофилах [Perkins R.S. et al., 1995]. Ингаляция цистеиниловых лейкотриенов вызывает эозинофильную инфильтрацию в дыхательных путях как экспериментальных животных [Foster A., Chan C.C., 1991], так и человека [Diamant Z. et al., 1997]. Этот неожиданный эффект, вероятно, является результатом высвобождения IL-5 – цитокина, имеющего ключевое значение для дифференцировки, перемещения и активации эозинофилов [Underwood D.C. et al., 1996].

Кроме того, накоплено много данных, подтверждающих способность лейкотриенов влиять на функцию легких, изменяя активность афферентной нервной системы. A.G. Stewart и T.Harris (1991) показали, что LTD₄ в значительной степени усиливает бронхоконстрикторное действие гистамина, причем этот эффект ингибируется деиннервацией. Предполагается также, что LTD₄ стимулирует высвобождение нейропептидов из сенсорных нервов [Ishikawa J. et al., 1996].

Экспериментальные данные подтверждены результатами клинических наблюдений. Так, повышение уровня цистеиниловых лейкотриенов было обнаружено в плазме крови, жидкости бронхоальвеолярного лаважа и образцах мокроты, полученных от больных бронхиальной астмой при обострении заболевания или после провокации аллергеном [Wenzel S.E. et al., 1995]. Кроме того, несколько групп исследователей показали повышение уровня LTE₄ в моче больных после экспозиции аллергена [Drazen J. et al., 1992] и обострений ночной астмы [Bellia V. и соавт., 1996]. В других исследованиях было продемонстрировано, что нарастание уровня LTE₄ в моче у больных астмой идет параллельно с увеличением бронхоконстрикции, а снижение – с уменьшением бронхоспазма [Kumlin M. et al., 1992].

В Московском НИИ педиатрии и детской хирургии при использовании метода высокоэффективной жидкостной хроматографии было по-

казано высвобождение лейкотриенов из лейкоцитов периферической крови под воздействием специфического аллергена: у больных атопической бронхиальной астмой спектр медиаторов характеризовался высоким уровнем высвобождения цистеиниловых лейкотриенов, в приступном периоде заболевания определялся наиболее мощный бронхоконстриктор – LTD₄. На этой основе разработана методика диагностики сенсibilизации *in vitro*, позволяющая обследовать больного в любом периоде заболевания [Святкина О.Б. et al., 1987].

Наряду с иммунологическими стимулами существенное влияние на продукцию лейкотриенов оказывают медикаментозные воздействия, в частности – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), обладающие способностью подавлять синтез циклооксигеназы с переключением процесса метаболизма арахидоновой кислоты на липоксигеназный, ведущий, как было отмечено ранее, к гиперпродукции лейкотриенов. К этой группе препаратов относятся широко применяемые, в том числе – в педиатрической практике, ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, диклофенак, индометацин, пироксикам и другие. Шунтирование метаболизма арахидоновой кислоты в направлении синтеза лейкотриенов лежит в основе формирования так называемой “аспириновой” астмы. Термин “аспириновая” астма в значительной мере условен, так как вызывать характерный симптомокомплекс наряду с аспирином могут и другие нестероидные противовоспалительные препараты. Удельный вес непереносимости медикаментов этой группы среди больных астмой колеблется в широких пределах [Sonneville A., 1998] и представляет значительную клиническую проблему в рамках бронхиальной астмы [Szczeplik A., 1997]. Характерной особенностью этой формы заболевания является развитие наряду с тяжелой бронхиальной астмой и непереносимостью аспирина хронической риносинусопатии, в отдельных случаях – полипоза носа (“аспириновая триада”). Помимо быстрого развития бронхоспазма употребление нестероидных противовоспалительных препаратов вызывает у таких больных ринорею, конъюнктивит, высыпания на коже, рвоту. Как правило, эти пациенты страдают тяжелой формой заболевания, и применение указанных препаратов может представлять непосредственную угрозу их жизни [Каганов С.Ю. и соавт., 1999; Stevenson D.D., Simon R.A., 1988]. Тяжесть клинических проявлений “аспириновой” бронхиальной астмы определяет необходимость длительного назначения кортикостероидов у этой категории больных. Установлено, что все перечисленные здесь клинические эффекты определяются патофизиологическим действием медиаторов воспаления, в первую очередь – лейкотриенов [Holgate S.T., 1997; Sampson A.P. et al., 1997].

Сотрудниками отдела пульмонологии и лаборатории клинической мембранологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии было

показано, что у детей с “аспириновой” бронхиальной астмой наблюдается высвобождение лейкотриенов из лейкоцитов периферической крови при стимуляции их индометацином *in vitro*. У больных atopической бронхиальной астмой, толерантных к индометацину и аспирину, лейкотриены в супернатанте стимулированных индометацином клеток не определялись.

Таким образом, приведенные данные демонстрируют важную роль лейкотриенов в патогенезе atopической бронхиальной астмы. Действие лейкотриенов реализуется через специфические рецепторы, расположенные в тканях организма. Поначалу предполагалось существование одного рецептора для всех пептидосодержащих лейкотриенов (ЛТС₄, LTD₄, LTE₄) – Цис ЛТ₁. Вместе с тем, в последние годы появились экспериментальные данные, позволяющие предполагать существование Цис ЛТ₂ на макрофагах, клетках гладкой мускулатуры бронхов, мозгового вещества надпочечников [Takasaki J. et al., 2000].

Современный взгляд на бронхиальную астму как хроническое воспалительное заболевание, определил новые подходы к ее лечению. Основу фармакотерапии заболевания в настоящее время составляют лекарственные средства, позволяющие блокировать различные этапы аллергического воспаления. Одним из таких направлений является нейтрализация патофизиологических эффектов лейкотриенов. Это может быть достигнуто двумя способами – ингибированием образования этих медиаторов, а также блокированием специфических рецепторов, расположенных в органах-мишенях. Предотвратить образование лейкотриенов из арахидоновой кислоты можно как путем блокирования фермента 5-липоксигеназы, так и при подавлении или изменении структуры специфического белка, активирующего 5-липоксигеназу (FLAP – five-lipoxygenase activating protein). Исходя из этого, препараты с антилейкотриеновым действием также могут быть разделены на две группы: ингибиторы синтеза лейкотриенов и блокаторы специфических лейкотриеновых рецепторов [Drazen J., 1998].

К препаратам первой группы относится *зилеутон (Ziflo)*.

Препараты второй группы включают *зафирлукаст (Accolate)*, *пранлукаст (Ultair)*, *монтелукаст (Singulair)*.

Противовоспалительные эффекты антагонистов ЛТ-рецепторов подтверждаются в эксперименте уменьшением количества эозинофилов в циркулирующей крови и бронхиальной лаважной жидкости, снижением уровня эозинофильного катионного белка, уменьшением экспрессии IL-5 на клетках воспаления [Hojo M. et al., 2000].

В России зарегистрированы антагонисты ЛТ-рецепторов – препараты монтелукаст (Singulair) производство фирмы Merck Sharp & Dohme и зафирлукаст (Accolate) производство фирмы Astra-Zeneca. [Регистр лекарственных средств России. “Энциклопедия лекарств”, 2001]. По это-

му изданию даны показания и способы применения препаратов, их дозировки у детей.

Монтелукаст – Сингуляр (Singulair) относят к лекарственным средствам интермедиантного типа.

Фармакологическое действие. Является селективным и высоко специфичным антагонистом рецептора цистеиниловых лейкотриенов (ЦИС ЛТ₁), – наиболее мощных медиаторов хронического воспаления, поддерживающего гиперреактивность бронхов при бронхиальной астме; уменьшает бронхоконстрикцию, снижает сосудистую проницаемость, уменьшает отек и выработку бронхиального секрета.

Фармакокинетика. После приема внутрь монтелукаст быстро и достаточно полно абсорбируется. Средняя биодоступность препарата при приеме через рот составляет 64%–73%. Прием пищи не влияет на абсорбцию монтелукаста. Максимальная концентрация препарата в плазме достигается через 3–4 ч после приема таблетки (10 мг монтелукаста) в оболочке или через 2–2,5 ч после приема жевательной таблетки, содержащей 5 мг монтелукаста. В крови препарат на 99% связывается с белками плазмы. Элиминация препарата происходит преимущественно путем билиарной экскреции. Средний период полувыведения препарата у взрослых составляет от 2,7 до 5,5 ч. В неизмененном виде препарат аккумулируется минимально [Singulair Product Package Insert, 1998]. Монтелукаст демонстрирует дозозависимый ответ. Минимальная клинически эффективная доза у взрослых составляет 10 мг. Препарат не обладает дозозависимой токсичностью: проводившееся в ранних исследованиях назначение 200 мг препарата в сутки не оказывало токсического влияния при использовании в течение нескольких недель.

Клиническая эффективность и безопасность препарата доказаны в мультицентровых клинических испытаниях по использованию монтелукаста у взрослых больных с легкой и средне-тяжелой бронхиальной астмой, при бронхоспазме, вызванном физической нагрузкой, при “аспириновой” бронхиальной астме [Leff J.A. et al., 1998]. Клинические испытания эффективности и безопасности монтелукаста у детей проводились у больных с легкой, средне-тяжелой бронхиальной астмой, а также в группе больных с посленагрузочным бронхоспазмом [Knorr B. et al., 1999].

Состав и форма выпуска. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой: в упаковке 7, 14 и 28 штук. Каждая таблетка содержит 10 мг монтелукаста. Прочие ингредиенты: микрокристаллическая целлюлоза, одноводная лактоза, натрия кроскармеллоза, гидроксипропилцеллюлоза, магния стеарат; пленочное покрытие: гидроксипропилметилцеллюлоза, титана диоксид, железа оксид красный, карнаубовый воск.

Таблетки жевательные: в упаковке 7, 14 и 28 штук. Каждая таблетка содержит 5 мг монтелукаста. Прочие ингредиенты: маннитол, микрокристал-

лическая целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, железа оксид красный, натрия кроскармеллоза, вишневый корригент, аспартам, магния стеарат.

Фармакодинамика. Монтелукаст вызывает быстрое улучшение самочувствия больных и уменьшение симптомов астмы, сопровождающееся снижением потребности в β_2 -агонистах, уже после приема первой дозы препарата. После 12 недель лечения монтелукастом в дозе 10 мг один раз в день (на ночь) у взрослых пациентов отмечено существенное повышение ОФВ₁ в сравнении с группой, получавшей плацебо [Reiss T.F. et al., 1996]. Было также отмечено существенное уменьшение дневных симптомов астмы, уменьшение количества ночных пробуждений вследствие приступов, повысилась оценка качества жизни пациентами, получавшими препарат, в сравнении с больными, получавшими плацебо. В контролируемом исследовании длительностью 1 год не было отмечено формирования привыкания к монтелукасту [Bjermer L. et al., 2000]. У пациентов, получавших однократно монтелукаст в дозе 10 мг/сут в сравнении с группой, получавшей плацебо, отмечено значимое уменьшение снижения посленагрузочного уровня ОФВ₁. Этот эффект появлялся в конце дозирочного интервала (через 20 ч после приема таблетки) и наблюдался в течение всего периода лечения (12 нед.). У больных, получавших ингаляционные кортикостероиды, включение в комплекс терапии монтелукаста вызывало значимое повышение ОФВ₁ в сравнении с группой лиц, получавших только беклометазон. В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [Reiss T.F. et al., 1997] использование монтелукаста в течение 12 недель позволило снизить дозу кортикостероидов в среднем на 47% в сравнении с 30% в группе получавших плацебо. В целом, после 12-недельного периода лечения 40% пациентов, получавших монтелукаст, могли полностью освободиться от использования кортикостероидов, тогда как в группе получавших плацебо такие пациенты составили лишь 29%. У пациентов с "аспириновой" астмой, 87% из которых получали кортикостероиды внутрь и/или в ингаляциях, добавление к лечению монтелукаста позволило добиться существенного повышения ОФВ₁ и снижения потребности в β_2 -агонистах [Kuna P. et al., 1997].

Изучение клинической эффективности и безопасности монтелукаста у детей 6–14 лет, получавших ежедневно однократно 5 мг монтелукаста в виде жевательной таблетки, продемонстрировало результаты, аналогичные таковым полученным у взрослых пациентов [Garde J.F. и соавт., 2000]. Исследование посленагрузочного бронхоспазма у детей, получавших монтелукаст, продемонстрировало его ингибирующий эффект в конце дозирочного интервала [Volovitz B., 1999]. Наблюдение детей в возрасте 6–16 лет с бронхиальной астмой различной тяжести, получавших монтелукаст на фоне базисной терапии, проведенное в России [Томилова Л.Б. и соавт., 2000], также продемонстрировало высокую кли-

ническую эффективность препарата, в особенности – у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. С.В. Лукьянов и соавт. (2000), наблюдавшие пациентов от 6 до 14 лет с бронхиальной астмой различной тяжести, отметили у них под действием монтелукаста снижение выраженности индуцированного внутриклеточного подъема концентрации ионов кальция в эозинофилах.

Показания. У детей монтелукаст применяют для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы, в том числе:

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

Противопоказаниями к приему препарата являются повышенная чувствительность к входящим в него компонентам, возраст до 6 лет.

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

Лекарственные взаимодействия: Совместим с кортикостероидами (аддитивный эффект). Фенобарбитал на 40% снижает площадь под кривой концентрации.

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

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

Особые указания. Жевательная таблетка 5 мг содержит фениланин, что требует особого внимания при использовании у больных с фенилкетонурией.

Зафирлукаст – Аколлат (Accolate) относят к лекарственным средствам интермедиантного типа.

Фармакологическое действие. Конкурентно блокирует лейкотриеновые рецепторы и предупреждает сокращение бронхов под влиянием соответствующих лейкотриенов – ЛТС₄, LTD₄, LTE₄.

Фармакокинетика. После приема внутрь препарат всасывается медленно и недостаточно полно, достигая максимальной концентрации в плазме через 3 ч. Биодоступность после приема таблетки составляет

100%. При назначении препарата одновременно с приемом пищи биодоступность препарата снижается на 40%.

Более 99% зафирлукаста связывается с белками плазмы (преимущественно – с альбуминами), достигая концентрации в плазме 0,25–10 мкг/мл. Период полувыведения составляет 10 ч, что определяет необходимость двукратного приема препарата.

В организме зафирлукаст подвергается гидроксилированию (цитохромом P-450), гидролизу, N-ацетилированию, что приводит к образованию неактивных метаболитов: 10% препарата выводится с мочой, 89% – с фекалиями.

Клиническая эффективность и безопасность препарата доказана в мультицентровых клинических испытаниях по использованию зафирлукаста у взрослых больных с легкой и средне-тяжелой бронхиальной астмой [Suissa S. et al., 1997], холодовым бронхоспазмом [Israel E. et al., 1996], у больных с тяжелой астмой, получавших высокие дозы ингаляционных кортикостероидов [Virchow J.C. et al., 1997]. Безопасность и эффективность применения аколата у детей до 12 лет не изучена.

Состав и форма выпуска. В 1 таблетке, покрытой оболочкой, содержится зафирлукаста 20 или 40 мг; в блистере 14 штук, в упаковке – 2 и 4 блистера.

Фармакодинамика. В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании изучалось влияние 20 мг зафирлукаста на развитие посленагрузочного бронхоспазма: при приеме плацебо снижение ОФВ₁ составило 36%, тогда как при приеме зафирлукаста ОФВ₁ снизился только на 21,6% [Finnerty J.P. et al., 1992]. Двойное слепое плацебо контролируемое исследование клинической эффективности зафирлукаста на протяжении 13 недель у взрослых больных с легкой бронхиальной астмой продемонстрировало уменьшение дневных симптомов астмы на 26,5% в сравнении с 13,3% в группе плацебо; использование большими β₂-агонистов также снизилось на 22,3%, тогда как в группе плацебо увеличилось на 7% [Fish J.E. et al., 1997]. В 13-недельном исследовании с применением различных доз зафирлукаста (4, 10, 20, 40 и 80 мг) продемонстрирован дозозависимый эффект; при этом более выраженный положительный эффект получен у пациентов с более тяжелым течением болезни [Tashkin D.P. et al., 1997]. Наиболее оптимальной признана доза 20 мг дважды в сутки, хотя у ряда пациентов постепенное увеличение дозы до 40 мг дважды в сутки может дать дополнительный эффект. Продемонстрировано, что прием 40 мг препарата за 2 ч до нагрузки аллергеном позволяет значительно уменьшить эффекты ранней и поздней фазы бронхоконстрикции [Taylor I.K. et al., 1991].

Показаниями к применению монтелукаста являются профилактика приступов и поддерживающая терапия бронхиальной астмы, в том числе – при неэффективности бета-агонистов.

Противопоказания. Гиперчувствительность к препарату, возраст до 12 лет.

Побочные действия. Головная боль, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, повышение уровня сывороточных трансаминаз, простудные инфекции у пожилых пациентов, аллергические реакции (крапивница, ангионевротический отек), появление сыпи и волдырей. W.J. Calhoun (1998) отмечает, что среди всех пациентов (около 4000 человек), получавших зафирлукаст, зафиксировано 12 случаев синдрома Черджа-Стросса (4 из них подтверждены гистологически). Автором отмечено, что все эти случаи касаются пациентов, получавших ранее системные стероиды в высоких дозах.

Лекарственные взаимодействия. Совместное назначение с β_2 -агонистами, антихолинергическими бронходилататорами, антигистаминными препаратами и ингаляционными кортикостероидами не изменяет фармакокинетических характеристик зафирлукаста; назначение одновременно с теофиллинами снижает концентрацию зафирлукаста в плазме на 30%, концентрация теофиллина при этом остается неизменной. Ацетилсалициловая кислота повышает (в 1,5 раза), а эритромицин (на 40%) снижает уровень препарата в плазме крови. Зафирлукаст увеличивает эффект варфарина (удлиняет максимальное протромбиновое время примерно на 35%).

Способ применения и дозы. Внутрь, не одновременно с пищей; детям старше 12 лет – 20 мг×2 раза в сутки. Допустимо увеличение суточной дозы до максимальной – 80 мг (40 мг×2 раза в день).

Меры предосторожности. Препарат не предназначен для купирования острых приступов бронхиальной астмы. Не рекомендуется назначать препарат при нарушении функции печени.

Таким образом, использование препаратов – антагонистов лейкотриеновых рецепторов при бронхиальной астме у детей патогенетически обосновано и имеет перспективы в педиатрической практике. Вместе с тем, следует учитывать, что наиболее оправданным является применение препаратов этой группы в комплексе с ингаляционными стероидами, являющимися до настоящего времени “золотым стандартом” лечения бронхиальной астмы [Л.С. Булкина, А.Г. Чучалин, 1998].

Литература

- Булкина Л.С., Чучалин А.Г. Антилейкотриеновые препараты в лечении бронхиальной астмы. // Рус. мед. журн. – 1998. – Т.6, №17. – С. 1116–1120.
- Евсюкова Е.В., Федосеев Г.Б. Роль метаболитов арахидоновой кислоты в механизмах аллергических реакций. // Аллергология. – 2000, № 4. – С. 21–26.
- Каганов С.Ю., Нестеренко В.Н., Погомий Н.Н. Аспириновая астма. В кн.: Бронхиальная астма у детей. / Под ред. С.Ю.Каганова. – М.: Медицина, 1999. – С. 228–235.

- Лукьянов С.В., Духанин А.С. Серeda Е.В. и др. Состояние кальциевого обмена в полиморфноядерных лейкоцитах у детей с бронхиальной астмой и влияние на него терапии монтелукастом (сингуляром). // Педиатрия. – 2000. – № 5. – С. 58–60.
- Регистр лекарственных средств России “Энциклопедия лекарств”. – М., “РЛС”, 2001.
- Святкина О.Б., Круглый Б.И., Погoмий Н.Н. и др. Исследования высвобождения лейкотриенов из лейкоцитов у детей при atopических состояниях. // Иммунология. – 1987. – № 3. – С. 23–31.
- Томилова Л.Б., Настаушева Т.Л., Жмаев А.Ф. и др. Эффективность сингуляра при бронхиальной астме у детей. // Мат. Конф. “Фармакотерапия и фармакогенетика в педиатрии”. – М., 2000. – С. 162.
- van Aalderen W.M.C., Sprikkelman A.B., Hoekstra M.O. Is childhood asthma an inflammatory disease. // Allergy – 1999. Spp 49. – v. 54. – p. 62–67.
- Bellia V., Bonanno A, Cibella F. et al. Urinary leukotriene E4 in the assessment of nocturnal asthma // J. Allergy Clin. Immunol. – 1996. – v. 97. – p. 735–741.
- Bisgaard H. Role of leukotrienes in asthma pathophysiology. // *Pediatr. Pulmonol.* – 2000. – 30(2). – p. 166–176.
- Bjerner L., Bisgaard H., Bousquet J. et al. Montelukast or salmeterol combined with an inhaled steroid in adult asthma: design and rationale of a randomized, double-blind comparative study (the IMPACT Investigation of Montelukast as a Partner Agent for Complementary Therapy-trial). // *Respir. Med.* – 2000. – 94(6). – p.612–621.
- Calhoun W.J. Summary of clinical trials with zafirlukast // *Am.J.Respir.Crit.CareMed.* – 1998. – v.157. – S238–S246.
- Cohen P., Noveral J.P., Bhala A. et al. Leukotriene D4 facilitates airway smooth muscle cell proliferation via modulation of the IGF axis. // *Am. J. Physiol.* 1995. – v. 269. – L151–L157
- Cookson W.O.C.M. Genetic aspects of atopical allergy. // *Allergy* – 1998. – № 45. – Vol. 53. – p. 9–14.
- Dahlen S., Hasson G., Hendquist R. et al. Allergen challenge of lung tissue from asthmatics elicit bronchial constriction that correlates with release of leukotriene C4, D4, and E4. // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 1983. – v. 80. – №6. – p. 1712–1716.
- Diamant Z., Hiltermann J.T., van Rensen E.L. et al. The effect of inhaled leukotriene D4 and methacholine on sputum cell differentials in asthma. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – v. 155. – p. 1247–1253.
- Drazen J., O’Brien J., Sparrow D. et al. Recovery of leukotriene E4 from the urine of patients with airway obstruction. // *Am. Rev Respir. Dis.* – 1992. – v. 146. – p.104–108.
- Drazen J. Clinical pharmacology of leukotriene receptor antagonists and 5-lipoxygenase inhibitors. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – 157. – S.233–S.237.
- Finnerty J.P., Wood-Baker R., Thompson H., Holgate S.T. Role of leukotrienes in exercise-induced asthma: inhibitory effect of ICI 204, 219, a potent leukotriene D₄ receptor antagonist. // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1992. – v. 145. – p. 746–749.

- Fish J.E., Kemp J.P., Lockey R.F. et al. Zafirlukast for symptomatic mild-to-moderate asthma: a 13-week multicenter study. // *Clin. Ther.* – 1997. – v. 19(4). – p. 675–690.
- Ford-Hutchinson A., Bray M., Doig M. et al. Leukotriene B₄, a potent chemokinetic and aggregating substance released from polymorphonuclear leukocytes. // *Nature.* – 1980. – v. 286. – p. 264–265.
- Garde Garde J.F., Haro E., Sanchez-Lucas C., Garde Noguera J. Antileukotrienes. Their use in pediatrics. // *Allergol Immunopathol (Madr).* – 2000. – 28(3). – p. 136–143.
- Henderson W. Role leukotrienes in asthma. // *Ann. Allergy.* – 1994. – v. 72. – p. 272–278.
- Hoyo M., Suzuki M., Maghni K., Hamid Q., Powell W.S., Martin J.G. Role of cysteinyl leukotrienes in CD4(+) T cell-driven late allergic airway responses. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2000. – 293(2). – p. 410–416.
- Holgate S.T., Dahlen S.E. From SRS-A to Leukotrienes: The Dawning of a New Treatment. – Blackwell Science Ltd, Oxford. – 1997.
- Holt P.G., Haining S., Nelson D.J., Sedgwick J.D. Origin and steady-state of class II MHC-bearing dendritic cells in the epithelium of the conducting airways. // *J. Immunol.* – 1994. – v. 153. – p. 256–261.
- Ishikawa J., Ichinose M., Miura M. et al. Involvement of endogenous tachykinins in LTD₄-induced airway responses. // *Eur. Respir. J.* – 1996. – v. 9. – p. 486–492.
- Israel E., Lavins B.J., Miller C.J., Cohn J. Effect of zafirlukast on cold-air-induced bronchoconstriction in patients with bronchial asthma (Abstr). // *Eur. Respir. J.* – 1996. – v. 9. – (Suppl. 23). – 51S.
- Kay A. Asthma and inflammation // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1991. – v. 86. – p. 893–910.
- Knorr B., Larson P., Nguyen H.H. et al. Montelukast dose selection in 6- to 14-year-olds: comparison of single-dose pharmacokinetics in children and adults. // *J. Clin. Pharmacol.* – 1999. – 39 (8). – p. 786–793.
- Kumlin M., Dahlen B., Bjarck T. et al. Urinary excretion of leukotriene E₄ and 11-dehydrothromboxane B₂ in response to bronchial provocations with allergen, aspirin, leukotriene D₄, and histamine in asthmatics. // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1992. – v. 146. – p. 96–103.
- Kuna P., Malmstrom K., Dahlen S.E. et al. Montelukast (MK-0476), a CysLT₁ receptor antagonist, improves asthma control in aspirin-intolerant asthma patients. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – v. 155 (4). – A.975. Abstr.
- Leff J.A., Busse W.W., Pearlman D. et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – v. 339(3). – p. 147–152.
- Menz G., Ying S., Durham S.R. et al. Molecular concept of IgE-initiated inflammation in atopic and nonatopic asthma. // *Allergy.* – 1997. – Suppl (45). – v. 53. – p. 15–21.
- O’Hickey S.P., Hawksworth R.J., Fong C.Y. et al. Leukotrienes C₄, D₄, and E₄ enhance histamine responsiveness in asthmatic airways. // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1991. – v. 144. – p. 1053–1057.
- Perkins R.S., Lindsay M.A., Barnes P.J. and Giembycz M.A. Early signalling events implicated in leukotriene B₄ activation of the NADPH oxidase in eosinophils: Role of

- Ca²⁺, protein kinase C and phospholipases C and D. // *Biochem. J.* – 1995. – v. 310. – p. 795–806.
- Reiss T.F., Chervinsky P., Edwards T. et al. Montelukast (MK-0476), a CysLT₁ receptor antagonist, improves the signs and symptoms of asthma over a 3 month treatment period. // *Eur.Respir.J.* – 1996. – v. 9(23). – p. 273. Abstr.
- Reiss T.F., Sorkness C.A., Stricker W., et al. Effects of montelukast (MK-0476), a potent CysLT₁ receptor antagonist, on bronchodilatation in asthmatic subjects treated with or without inhaled corticosteroids. // *Thorax.* – 1997. – v. 52. – p. 45–48.
- Sampson A.P., Cowburn A.S., Sladek K. et al. Profound overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from aspirin-intolerant asthmatic patients. // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 1997. – v. 113. – p. 355–357
- Sonneville A. Asthma and aspirin. // *Allerg. Immunol. (Paris)* 1998. – 30(4). – p. 117–119.
- Stevenson D.D., Simon R.A. Aspirin sensitivity: respiratory and cutaneous manifestations. // In: *Allergy, Principles and Practice.* (Ed. E.Middleton, Jr. C.E. Reed, E.F.Ellis, N.F.Adkinson, J.W.Yunginger). Mosby, St.Louis. – 1988. – p. 1537–1554.
- Stewart A.G. and Harris T. Platelet-activating factor may participate in signal transduction processes in rabbit leukocytes. // *Lipids.* – 1991. – v. 26. – p. 1044–1049.
- Suissa S., Dennis R., Ernst P. et al., Effectiveness of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast for mild-to-moderate asthma: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. // *Ann.Intern.Med.* – 1997. – v. 126. – p. 177–183.
- Szczeklik A. Mechanism of aspirin-induced asthma. // *Allergy.* – 1997. – v. 52. – p. 613–619.
- Tashkin D.P., Nathan R.A., Howland W.C. et al. Efficacy of zafirlukast (Accolate): exploratory subset data from three 13-week multicenter trials. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – 155 (Pt.2). – A.663.
- Takasaki J., Kamohara M., Matsumoto M. et al. The molecular characterization and tissue distribution of the human cysteinyl leukotriene CysLT₂ receptor. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2000. – 274(2). – p. 316–322.
- Taylor I.K., O'Shaughnessy K.M., Fuller R.W., Dollery C.T. Effect of cysteinyl-leukotriene receptor antagonist ICI 204, 219 on allergen-induced bronchoconstriction and airway hyperreactivity in atopic subjects. // *Lancet.* – 1991. – v. 337. – p. 690–694.
- Underwood D.C., Osborn R.R., Newsholme S.J. et al. Persistent airway eosinophilia after leukotriene (LT) D₄ administration in the guinea pig: Modulation by the LTD₄ receptor antagonist, pranlukast, or an interleukin-5 monoclonal antibody. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – v. 154. – p. 850–857.
- Virchow J.C., Hassal S.M., Summerton L., Harris A. Improved asthma control over 6 weeks with Accolate (zafirlukast) in patients on high-dose inhaled corticosteroids (abstr). // *J.Invest. Med.* – 1997. – v. 45. – 286A.
- Volovitz B., Tabachnik E., Nussinovitch M. et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, reduces the concentration of leukotrienes in the respiratory tract of children with persistent asthma. // *J Allergy Clin Immunol.* – 1999. – 104(6). – p. 1162–1167.

- Wenzel S.E., Trudeau J.B., Kaminsky D.A. et al. Effect of 5-lipoxygenase inhibition on bronchoconstriction and airway inflammation in nocturnal asthma. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1995. – v. 152. – p. 897–905.
- Ying S., Durham S.R., Corrigan C.J. et al. Phenotype of cells expressing mRNA for Th-2 type (IL-4 and IL-5) and Th-1 type (IL-2 and interferon gamma) cytokines in bronchial lavage and bronchial biopsies from atopic asthmatics and normal control subjects. // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 1995. – v. 12. – p. 477–487.

Глава 19

Кортикостероидная терапия при бронхиальной астме у детей

Наблюдения последних десятилетий свидетельствуют о том, что наряду с ростом распространенности бронхиальной астмы увеличивается частота тяжелых форм заболевания. Значительному числу больных детей в связи с тяжестью заболевания приходится назначать кортикостероидные гормоны. По сравнению с другими средствами, используемыми при лечении бронхиальной астмы, кортикостероидные гормоны обладают наибольшей способностью прерывать хронический аллергический воспалительный процесс и занимают ведущее место в лечении тяжелых форм заболевания у детей.

Большинство кортикостероидных препаратов хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта. В крови кортикостероиды циркулируют в свободном и связанном состоянии. В норме 75% циркулирующего кортизола связаны с кортизолсвязывающим белком крови (транскортином), около 15% – с альбумином. Связанная фракция представляет собой депо, из которого кортикостероиды высвобождаются по мере уменьшения свободной фракции в плазме [Кудрин А.Н., 1991].

Основными факторами, влияющими на количество свободных метаболитически активных кортикостероидов, являются:

- степень связывания их с белками плазмы;
- скорость их метаболизма;
- способность связываться со специфическими внутриклеточными рецепторами [Kaliner M.A., 1985].

Если природные кортикостероиды связываются с белком на 90%, то полусинтетические кортикостероиды – на 40–60%. Этим обусловлен длительный период полувыведения системных кортикостероидов, в связи с чем увеличивается период их биологического действия и повышается биологическая активность. Кортикостероиды метаболизируются, в основном, в печени с образованием неактивных метаболитов. Природные препараты метаболизируются быстрее, чем полусинтетические, и имеют более короткий период полувыведения. Кортизон и преднизон вначале подвергаются пресистемному метаболизму, при котором происходит превращение их в активные метаболиты – гидрокортизон и преднизолон соответственно. Фторированные кортикостероиды (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) метаболизируются медленнее, и имеют в 2–3 раза больший период полувыведения (табл. 19-1).

Молекулы кортикостероидов путем пассивной диффузии проникают через клеточную мембрану в цитоплазму, где прикрепляются к стероидным рецепторам. Комплекс стероид-рецептор активируется, что

Таблица 19-1

**Эквивалентные дозы и период биологической полужизни
кортикостероидных гормонов**

[Ю.Б.Белоусов, В.С.Моисеев, В.К.Лепяхин, 1993]

Препарат	Эквивалентная доза	Период биологической полужизни (T _{1/2} , ч)
Кортизон	25	8–12
Гидрокортизон	20	8–12
Преднизон	5	12–36
Преднизолон	5	12–36
Метилпреднизолон	4	12–36
Триамцинолон	4	12–36
Дексаметазон	0,75	36–54

выражается возрастанием его аффинности к ДНК. Каждая чувствительная к кортикостероидам клетка имеет 6000–12000 кортикостероидных рецепторов. Рецепторы связывают кортикостероидные гормоны прочно и специфично. Время от связывания кортикостероидной молекулы с рецептором до наступления действия составляет 2–2,5 ч, однако, некоторые эффекты на биохимическом уровне проявляются уже через 20–30 мин. Синтез м-РНК возрастает за это время в тысячи раз. Следствием этого является синтез новых полипептидных цепей. Вновь синтезированные белки оказывают влияние на различные клеточные функции, состав клеточных ферментов или мембранные реакции могут вызывать синтез новых белков или фосфолипидов. [Duval D. 1988; Miesfeld R.L., 1990; Adcock I.M., Ito K., 2000].

Функции большинства клеток в организме в той или иной степени регулируются кортикостероидными гормонами [Shleimer R.P., 1990]. Среди наиболее важных мишеней для кортикостероидов выделяются клетки иммунной системы, вырабатывающие цитокины – гормоноподобные вещества, посредством которых осуществляется связь между клетками иммунной системы. Кортикостероидные гормоны ингибируют высвобождение цитокинов из большинства клеток, которые продуцируют их, и тем самым препятствуют развитию воспалительной реакции.

Действие кортикостероидных гормонов разнообразно. Установлено, что противовоспалительный эффект кортикостероидов при бронхиальной астме обусловлен как блокированием выброса медиаторов аллергического воспаления, так и инактивацией клеток. Противовоспалительный эффект кортикостероидов связан также с уменьшением проницаемости сосудистой стенки и стабилизацией клеточных мембран [Williams T.J., Yarwood H., 1990]. Известно, что кортикостероиды, индуцируя синтез липокортина, ингибируют фосфолипазу А2 и уменьшают возможность синтеза липидных медиаторов из арахидоновой кислоты [Blackwell G., Flower K.Y., 1981; Calignano A., 1985, Peers S.H., 1990]. Это дает молеку-

лярное объяснение открытию Нобелевских лауреатов Ф.Хенча и Э.Кендалла, впервые применивших в 1949 г. в клинике кортизон, как противовоспалительное средство. По сравнению с другими препаратами, используемыми при лечении бронхиальной астмы, кортикостероидные гормоны обладают наибольшей способностью прерывать течение хронического аллергического воспалительного процесса, поскольку оказывают мощное воздействие на позднюю фазу аллергического воспаления (табл. 19-2).

Применение кортикостероидных гормонов при бронхиальной астме способствует уменьшению количества тучных клеток и эозинофилов в слизистой оболочке дыхательных путей [Culpepper J.A., Lee F., 1985], подавляет синтез тучными клетками интерлейкинов 4–6 [Kay A.B., 1991], ингибирует высвобождение цитокинов из других типов клеток, участвующих в развитии аллергического воспаления (лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, эндотелиальных клеток). Установлено, что кортикостероидные гормоны стабилизируют мембраны лизосом, а также ингибируют хемотаксис и другие функции нейтрофилов, ингибируют многие функции эндотелиальных клеток бронхов, в частности, высвобождение метаболитов арахидоновой кислоты, подавляют миграцию клеток через эндотелий. Кортикостероиды восстанавливают чувствительность β_2 -адренорецепторов в бронхах, повышают уровень цАМФ, потенцируя стимуляцию аденилатциклазы адреномиметиками [Shleimer R.P., 1990].

Назначение системных кортикостероидных препаратов детям, больным бронхиальной астмой, является вынужденной мерой и определяется строгими клиническими показаниями (асфиктический синдром, тяжелые приступы бронхиальной астмы, астматическое состояние).

Необходимо учитывать, что приступ бронхиальной астмы является мощным стрессующим моментом. Частые повторные приступы, астматические состояния приводят к угнетению, а не к усилению функции коры надпочечников. В этих клинических ситуациях возникает настоятельная необходимость применения кортикостероидных гормонов [Каганов С.Ю. и соавт., 1983].

Кортикостероидные препараты следует назначать при лечении тяжелого обострения возможно раньше. Дозы кортикостероидных препаратов, пути их введения и длительность применения у детей с бронхиальной астмой определяются индивидуально, с учетом данных анамнеза и клинической картины заболевания. Использование кортикостероидных средств при тяжелом обострении бронхиальной астмы надежно купирует это обострение, предотвращает его прогрессирование. Игнорирование назначения кортикостероидных препаратов в адекватных тяжести состояния больного дозах весьма опасно.

В практической деятельности предпочтение отдается кортикостероидам средней длительности действия, в частности преднизолону. Период его

Таблица 19-2

Противовоспалительные эффекты кортикостероидов при бронхиальной астме

[Паттерсон Р., Грэммер Л., Гринбергер П., 2000]

- уменьшают выраженность симптомов (одышки, кашля)
- уменьшают выработку слизи
- улучшают оксигенацию
- снижают вероятность рецидивов обострений бронхиальной астмы
- предупреждают переход обострения бронхиальной астмы в астматический статус
- уменьшают потребность в бронхолитиках
- улучшают показатели проходимости бронхов
- предупреждают развитие отсроченной реакции при проведении бронхопровокационного теста
- существенно уменьшают гиперреактивность бронхов
- снижают содержание эозинофилов, тучных клеток и активированных (CD25+ и HLA-DR+) лимфоцитов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости
- уменьшают эозинофильную инфильтрацию слизистой и подслизистой оболочек бронхов
- угнетают синтез альвеолярными макрофагами лейкотриена B₄ и тромбксана A₂ in vivo
- снижают количество клеток, экспрессирующих m-RНК для интерлейкинов-4 и -5, и увеличивают количество γ -интерферон-продуцирующих клеток в бронхоальвеолярной лаважной жидкости
- увеличивают соотношение реснитчатых клеток к бокаловидным в бронхиальном эпителии
- увеличивают количество интраэпителиальных нервов
- восстанавливают эпителий бронхов

полувыведения составляет 3,5 ч, а полупериод его активности – 12–36 ч [Лепяхин В.К. и соавт., 1988; Белоусов Ю.Б. и соавт., 1993]. К препаратам средней продолжительности действия относятся также метилпреднизолон и преднизон. Использование кортикостероидных препаратов средней продолжительности действия, как известно, оказывает значительно менее выраженное угнетающее влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему по сравнению с препаратами, обладающими продолжительным действием. Мощный противовоспалительный эффект преднизолона сочетается с минимальной минералкортикоидной активностью.

При выведении детей из тяжелого обострения бронхиальной астмы обычно дозы внутривенно вводимого преднизолона составляют 2–3 мг/кг массы в сутки [С.Ю.Каганов и соавт., 1983].

При развитии критических, жизнеопасных ситуаций (тяжелое астматическое состояние, асфиктический синдром) доза внутривенно вводимого преднизолона может составлять 10–15 мг на 1 кг массы в сутки. Суммарная суточная доза внутривенно вводимого преднизолона может достигать при этом 500–1000 мг [Palitzsch D., 1980]. Эффективность назначения таких высоких доз преднизолона объясняется, по-видимому, тем, что в больших количествах кортикостероиды оказывают не только опосредованное через рецепторы действие, но и, воздействуя мем-

бранотропно, непосредственно влияют на клеточную мембрану, стабилизируют ее. Вместе с тем, имеются данные об отсутствии различий в терапевтическом действии средних и низких доз кортикостероидов, назначаемых при терапии обострений бронхиальной астмы [Manser R. et al., 2000].

Помимо парентерального введения преднизолона при развитии критических ситуаций абсолютно необходимо незамедлительное назначение преднизолона внутрь.

Как известно, кортикостероидные рецепторы обладают способностью прочно связывать гормоны и быстро насыщаться. В этих условиях более существенным является не кратковременное и значительное увеличение содержания гормонов в крови, достигаемое при внутривенном введении больших доз кортикостероидных препаратов, но более длительное, хотя и не столь выраженное повышение их концентрации, достигается при пероральном их назначении.

Кортикостероиды, назначаемые внутрь, хорошо адсорбируются из желудочно-кишечного тракта и этому пути введения при тяжелом обострении бронхиальной астмы отдается предпочтение. Вместе с тем, существует мнение об отсутствии различий в эффективности кортикостероидов, назначаемых внутрь и парентерально, при терапии обострений бронхиальной астмы [Rowe B. et al., 2000; Gries D.M. et al., 2000]. Начало эффекта от применения кортикостероидов можно ожидать минимум через 4–8 ч после их назначения. Это связано с особенностями механизма действия кортикостероидных препаратов на клеточном уровне.

Как правило, доза назначаемого внутрь преднизолона детям с тяжелым обострением бронхиальной астмы составляет 1 мг на кг массы в сутки. У детей школьного возраста суточная доза перорально назначаемого преднизолона составляет 20–40 мг. При лечении детей с тяжелым обострением бронхиальной астмы могут использоваться и другие кортикостероидные препараты (метилпреднизолон внутривенно, преднизон внутрь). Доза внутривенно вводимого метилпреднизолона при этом составляет 1–2 мг/кг/сут (максимально 60 мг/сут.) в 2 приема [Основные положения отчета группы экспертов ЕРР-2, 1997]. Главный принцип терапии при назначении кортикостероидов внутрь состоит в том, чтобы с помощью необходимой начальной дозы достичь эффекта и после наступления улучшения состояния больного уменьшать дозу препарата.

Безусловно, необходимо назначение кортикостероидных препаратов при развитии тяжелого обострения у больных, имеющих драматический анамнез, указания на ситуации, реально угрожавшие жизни больного ребенка (развитие асфиксического синдрома, клинической смерти, госпитализации в отделения реанимации, проведения искусственной вентиляции легких) (табл. 19-3). Назначение преднизолона необходимо также больным, ранее неоднократно принимавшим кортикостерои-

Таблица 19-3

**Показания к назначению кортикостероидных препаратов
и их дозировки**

<i>Асфиксический синдром</i>	Преднизолон (внутривенно) до 10 мг/кг Преднизолон (внутрь) 2 мг/кг
<i>Астматическое состояние</i>	Преднизолон (внутривенно) 3–7 мг/кг Преднизолон (внутрь) 1 мг/кг
<i>Тяжелые, повторные приступы удушья</i>	Ингаляционные кортикостероидные препараты При неэффективности – преднизолон внутрь – 1 мг/кг

ды, особенно в предшествующий обострению период. Эти больные составляют группу риска по катастрофическому исходу бронхиальной астмы. Больные группы повышенного риска смерти от астмы требуют особенно тщательного наблюдения и оказания быстрой помощи при развитии обострения заболевания.

К сожалению, летальные исходы при бронхиальной астме у детей не являются исключительной редкостью. Отсутствие или недостаточность кортикостероидной терапии является одной из основных причин наступления летального исхода у этих детей. По данным Британской Торакальной Ассоциации [Crompton G., 1987] 9 из 10 летальных исходов при бронхиальной астме можно было бы предотвратить при своевременном назначении адекватной терапии с обязательным включением кортикостероидных препаратов.

Некоторым больным тяжелой бронхиальной астмой требуется длительное назначение кортикостероидных гормонов внутрь. Основным принципом длительного применения кортикостероидов при бронхиальной астме является назначение минимальной поддерживающей дозы препарата, которая индивидуальна для каждого больного. Лечение должно проводиться с учетом циркадного ритма выработки кортизола в организме человека. Этим требованиям наиболее соответствуют кортикостероидные препараты средней продолжительности действия, в частности преднизолон. Перевод больного на альтернирующий прием кортикостероидов (однократный прием кортикостероидного препарата с интервалом в 48 ч) позволяет уменьшить нежелательные явления от их приема. Назначение кортикостероидов нередко бывает необходимым для стабилизации состояния ребенка и улучшения бронхиальной проходимости с целью начала ингаляционной кортикостероидной терапии [Schuh S. et al., 2000].

Различная потребность в кортикостероидных препаратах, разная их эффективность при бронхиальной астме может быть обусловлена индивидуальными различиями кортикостероидной клеточной рецепции, определяющими степень клеточной чувствительности к этим гормонам. Низкое содержание клеточных кортикостероидных рецепторов может обуславливать сниженный, неполный эффект от применения об-

щепринятых терапевтических доз кортикостероидных препаратов [Дрожжев М.Е., Каганов С.Ю. 1995; Kamada A.K. et al., 1994]. При этом нередко употребляется термин “кортикорезистентная” бронхиальная астма. Этот термин условен, поскольку использование кортикостероидных препаратов при бронхиальной астме в адекватных состоянии больного ребенка дозах всегда оказывает положительный эффект. Отсутствие клинического эффекта при достаточных дозах кортикостероидных препаратов ставит под сомнение диагноз бронхиальной астмы и диктует необходимость исключения других заболеваний имитирующих астматические приступы (дыхательный невроз, истерия, опухоль трахеи, инородное тело бронха и др.).

В последние десятилетия большое распространение при лечении бронхиальной астмы получили ингаляционные кортикостероидные препараты. В начале 70-х годов были синтезированы жирорастворимые кортикостероиды для местного применения аэрозольным путем, которые обладали высокой местной противовоспалительной активностью и низким системным действием. Эти препараты в настоящее время занимают ведущее место в терапии при бронхиальной астме, особенно при тяжелом ее течении.

Местное противовоспалительное действие ингаляционных кортикостероидов характеризуется целым рядом воздействий [Шмушкович Б.И., 1997], и проявляется в:

- торможении синтеза или снижении IgE-зависимого выхода медиаторов воспаления из лейкоцитов;
- снижении выживания эозинофилов и образования колоний гранулоцитов и макрофагов;
- повышении активности нейтральной эндопептидазы – фермента, разрушающего медиаторы воспаления;
- подавлении опосредованной моноцитами, эозинофильными катионными белками цитотоксичности и уменьшении их содержания в бронхоальвеолярном пространстве;
- снижении проницаемости эпителия дыхательных путей и экссудации плазмы через эндотелиально-эпителиальный барьер;
- снижении гиперреактивности бронхов;
- торможении М-холинергической стимуляции за счет снижения количества и активности цГМФ.

В настоящее время около 3% лиц европейской популяции получают в связи с бронхиальной астмой ингаляционные кортикостероидные препараты и будут продолжать использовать их в течение целого ряда лет [Wong C.A. et al., 2000].

К препаратам класса ингаляционных кортикостероидов, применяемым в настоящее время, относятся: беклометазона дипропионат, флутиказона дипропионат, будесонид, флунизолид, триамцинолона ацето-

Таблица 19-4

**Способность ингаляционных кортикостероидов
подавлять аллергическое воспаление (по [Malcolm J., 1998])**

Ингаляционный кортикостероид	Ингибирующая концентрация препарата 50%(IC 50) (нмоль/л)			
	Высвобождение интерлейкина-5	Пролиферация Т-клеток	Высвобождение гистамина	Апоптоз эозинофилов
Беклометазона дипропионат	7,7	10,0	1,0	138,7
Триамцинолон	9,8	1,0	20,0	23,8
Будесонид	1,7	0,2	0,6	8,5
Флутиказон	0,2	0,05	0,03	1,7

Примечание: IC50 – ингибирующая концентрация препарата, способная вызывать подавление указанных функций на 50 %

нид. Современные ингаляционные кортикостероиды имеют низкую всасываемость в желудочно-кишечном тракте и низкую биодоступность. Большинство ингаляционных кортикостероидов, за исключением беклометазона пропионата, находятся в фармакологически активных формах. Беклометазон пропионат преобразуется в активную форму (беклометазона монопропионат) путем гидролиза в различных тканях, в том числе и в легких.

Между этими препаратами имеются различия по соотношению местной противовоспалительной активности и системного действия (терапевтический индекс). Наибольшей противовоспалительной активностью обладает флутиказона пропионат [Derendorf H. et al., 1993]. Считается, что из всех современных ингаляционных кортикостероидных препаратов наиболее благоприятный терапевтический индекс имеет будесонид, что связано с его высоким сродством к кортикостероидным рецепторам и быстрым метаболизмом (табл. 19-4)

Ингаляционное введение кортикостероидов быстро создает высокую концентрацию лекарственного вещества непосредственно в трахеобронхиальном дереве и позволяет избежать развития системных побочных действий [Agerfort L., Pedersen S., 1993]. Ингаляционные кортикостероиды эффективно подавляют пролиферацию фибробластов и уменьшают синтез коллагена, что снижает темпы развития склеротического процесса в стенке бронхов, угнетают образование антител и иммунных комплексов, способствуют восстановлению поврежденного эпителия [Laitinen L.A. et al., 1991], успешно подавляют неспецифическую бронхиальную гиперреактивность [Barnes P.J., 1990, Juniper E. et al., 1990], предупреждают бронхоспазм физического усилия [Henriksen J.M., 1985]. Вместе с тем, для достижения достоверного снижения степени бронхиальной гиперреактивности больным бронхиальной астмой средней тяжести требуется длительное назначение ингаляционных кортикостероидов – в течение 9 месяцев [The Childhood Asthma

Management Program Research Group., 2000]. Считается, что использование ингаляционных кортикостероидов в стандартной терапевтической дозе (400 мкг бекотида в сутки) соответствует терапевтической активности 10 мг преднизолона, назначаемого внутрь [Reed С.Е., 1991]. Применение в комплексной терапии тяжелой бронхиальной астмы стероидных препаратов в виде ингаляций часто позволяет значительно уменьшить поддерживающую дозу кортикостероидов, назначаемых внутрь либо полностью отменить их [Sheller R.J. et al., 1982]. Использование ингаляционных кортикостероидов в средних и высоких дозах показало большую эффективность по сравнению с альтернирующей терапией преднизолоном [Mash В. et al., 2000].

Наряду с этим показано, что системная кортикостероидная активность при совместном назначении системных и ингаляционных препаратов значительно ниже, чем при назначении только преднизолона внутрь в дозах, необходимых для достижения равноценного терапевтического эффекта [Тоогод J.Н., 1990]. Считается, что доза ингаляционных кортикостероидных препаратов, необходимых для достижения контроля за течением бронхиальной астмы, является своеобразным индексом тяжести заболевания. Низкие дозы ингаляционных кортикостероидных препаратов являются эффективными при бронхиальной астме легкой и средней степени тяжести [Reed С.Е., 1991] (табл. 19-5). Имеется опыт успешного использования высоких доз бекотида (до 2000 мкг/сут.) [Lacronique J. et al., 1991; Salmeron S. et al., 1989]. Высокая доза ингаляционных кортикостероидов необходима для достижения быстрого контроля за симптомами заболевания [Тоогод J. et al., 1978]. Лечение повышенными дозами ингаляционных кортикостероидов необходимо продолжать до нормализации функциональных показателей внешнего дыхания. Назначение высоких доз ингаляционных кортикостероидных препаратов нередко дает возможность прекращения приема системных кортикостероидов или снижения их дозы. У больных тяжелой бронхиальной астмой с зависимостью от системных кортикостероидов, а также у больных с недостаточным эффектом от применения средних дозировок ингаляционных кортикостероидов необходимо их использование в высоких дозах.

При отмене ингаляционных кортикостероидов у больных астмой средней тяжести, которые лечились низкими дозами ингаляционных препаратов, рецидив заболевания отмечался через 10 дней у 50% больных и через 100 дней у 100% больных. В то же время, длительное и регулярное использование ингаляционных кортикостероидов увеличивает период ремиссии заболевания до 10 лет и более [Тоогод J., 1990]. Показано, что использование даже низких доз ингаляционных кортикостероидов в качестве базисной терапии при тяжелой бронхиальной астме снижает риск смертельного исхода [Suisse S. et al., 2000].

В последние годы все большее подтверждение находит тот факт, что хроническое аллергическое воспаление при бронхиальной астме может приводить к развитию необратимых изменений в легочной ткани [Дрожжев М.Е., Костюченко М.В., 1999]. Пневмосклероз, признаки необратимой бронхиальной обструкции иногда обнаруживаются у детей, больных тяжелой бронхиальной астмой. Эти изменения резистентны к воздействию кортикостероидов. Предупреждение развития необратимых изменений в легочной ткани, наряду с достижением клинического эф-

Таблица 19-5

Дозировки ингаляционных кортикостероидных препаратов (ИКС), применяемых у детей, и их краткая характеристика
[Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика", 1997]

ИКС	Свойства препарата	Средние дозы	Высокие дозы
Беклометазона дипропионат	Является наиболее распространенным ингаляционным кортикостероидным препаратом и рассматривается как "золотой стандарт". Обладает минимальным системным действием. Применение беклометазона в дозах 400–800 мкг/сут по клинической эффективности эквивалентно приему 5–10 мг преднизолона внутрь ежедневно. При длительном приеме внутрь в высоких дозах (1000–2000 мкг/сут) возможны проявления остеопороза, угнетение функции коры надпочечников	400–600 мкг*	> 600 мкг
Будесонид	Имеет повышенный аффинитет к кортикостероидным рецепторам (в 15 раз превосходит преднизолон) и обладает очень низкой системной биодоступностью, так как почти на 90% инактивируется в печени во время первого прохождения. Используется в таких же дозах, как и беклометазона дипропионат	200–400 мкг	> 400 мкг
Флунизолид	В контролируемых исследованиях флунизолид при ингаляционном введении в дозе 1000 мкг/сут оказался несколько более эффективным, чем бекламетазон в дозе 400 мкг/сут. Развитие кандидоза ротовой полости отмечается реже.	500–1000 мкг	> 1000 мкг
Флутиказон	Имеет наибольший аффинитет к кортикостероидным рецепторам, примерно в 2 раза превосходя будесонид. Обладает мощным местным противовоспалительным действием, в 2 раза более сильным, чем беклометазон. Флутиказон имеет несколько большую системную активность, чем будесонид, но она проявляется только при назначении очень высоких доз	200–400 мкг*	> 400 мкг
Триамцинолона ацетонид	По кортикостероидной активности триамцинолона ацетонид в 8 раз превосходит преднизолон. Как и другие ингаляционные кортикостероиды, быстро инактивируется в печени	800–1000 мкг	> 1000 мкг

* – У детей раннего возраста доза беклометазона составляет 200–300 мкг/сут, флутиказона – 100–200 мкг/сут.

фекта, является одной из задач противовоспалительной терапии, в том числе кортикостероидной, при тяжелой бронхиальной астме у детей.

Длительное назначение системных кортикостероидов неизбежно приводит к развитию осложнений. Важными факторами возникновения осложнений являются длительный прием препарата, его доза, а так же индивидуальная толерантность к кортикостероидам. [Чучалин А.Г. и соавт., 1984]. Кортикостероиды влияют на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. При этом снижается продукция и высвобождение гипоталамусом кортикотропин-рилизинг-фактора, а также продукция гипофизом адренокортикотропного гормона вследствие чего снижается продукция кортизола надпочечниками [Schopohl J., Kaliebe T., 1986]. Наряду с надпочечниковой недостаточностью наиболее частыми осложнениями у детей, длительно получавших терапию системными стероидами по поводу бронхиальной астмы, являются синдром Иценко-Кушинга, диспропорция физического и полового развития, остеопороз. Такие осложнения кортикостероидной терапии, как язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, стероидный диабет, субкапсулярные катаракты у детей наблюдаются очень редко [Каганов С.Ю. и соавт., 1983]. Значительно уменьшить нежелательные эффекты кортикостероидной терапии позволяет применение интермиттирующей схемы приема, наиболее щадящей в плане влияния на состояние гипоталамо-надпочечниковой системы.

При использовании высоких доз ингаляционных кортикостероидных гормонов также возникает риск развития системных побочных проявлений, в частности – подавления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. При длительном использовании высоких доз ингаляционных кортикостероидов не исключается возможность развития остеопороза, замедления роста, возникновения катаракты. Однако возникновение подобных осложнений связывают с приемом высоких доз препаратов в течение длительного времени.

Ингаляционные кортикостероидные препараты после абсорбции в легких, хотя и всасываются в кровь, но подвергаются быстрой биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов, что объясняет минимальный системный эффект при их применении [Toogod J., 1990].

Так, дети, страдавшие бронхиальной астмой и получавшие ингаляционные кортикостероиды (будесонид) в средних дозах на протяжении 9 лет и достигшие зрелого возраста, имели нормальный рост [Agertoft L., Pedersen S., 2000]. Ингаляционные кортикостероидные препараты, используемые в средних терапевтических дозах, не вызывают побочных эффектов в виде проявлений экзогенного гиперкортицизма, отставания в физическом развитии, остеопороза [Brown D.C. et al., 1989; Kaliner M.A., 1990; Balfour-Lynn L., 1986; Medici T.C. et al.,

2000], не оказывают подавляющего действия на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [Freigang B., Ashford D.R., 1990; Kerrebijn K.E., 1990; Геппе Н.А. и соавт., 1999].

Доказано, что длительное использование бекотида, в течение ряда лет, не вызывает структурных повреждений слизистой оболочки дыхательных путей, не оказывают побочного действия на мукоцилиарный клиренс [Reed C.E., 1991]. Более того, длительное назначение ингаляционных кортикостероидов способствует бронхиальному цилиогенезу и восстановлению поврежденного эпителия. При анализе морфобиоптатов слизистой бронхов у пациентов, получающих ингаляционные кортикостероидные препараты, показано увеличение соотношения уровня бокаловидных и реснитчатых клеток до уровня, характерного для здоровых добровольцев [Laitinen L. et al., 1991].

К местным осложнениям ингаляционной кортикостероидной терапии относят кандидоз и дисфонию, возникающую из-за дисфункции голосовых связок вследствие дистрофических нарушений и снижения тонуса в их мышцах. Рост дрожжеподобных грибов рода *Candida* в полости рта и глотке является следствием подавляющего действия ингаляционных кортикостероидов на защитные функции нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов на поверхности слизистой оболочки верхних дыхательных путей [Тоогод J.H., 1990]. Вместе с тем, эти осложнения, как правило, не вызывают необходимости в прекращении применения ингаляционных кортикостероидов и являются преходящими.

Таким образом, кортикостероидные препараты являются одними из основных средств терапии тяжелых форм бронхиальной астмы как при развитии жизнеопасных, критических ситуаций, так и в качестве базисной терапии. Рациональное их использование позволяет предотвратить трагические исходы, добиться длительной стабилизации состояния больных, и, что является существенным, замедлить или прервать развитие необратимых морфологических изменений в легких.

Литература

- Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Бунатян А.Ф. и др. Дифференцированный подход к назначению ингаляционных кортикостероидных препаратов при бронхиальной астме у детей. // Пульмонология. – 1999. – №4. – С. 71–76.
- Дрожжев М.Е., Каганов С.Ю. Гормонозависимая бронхиальная астма у детей: клинические особенности и лечение. // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 1995. – №6. – С. 31–38.
- Каганов С.Ю., Иошпа Л.Л., Меньшова К.И., Догель Н.В. Кортикостероидная терапия при бронхиальной астме у детей. // Вопр.охран. мат.и дет. –1983. – №5. – С. 7–12.
- Кудрин А.Н. Фармакология. – М.: Медицина, 1991. – С. 247.
- Лепяхин В.К., Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С. Клиническая фармакология с международной номенклатурой лекарств. – М.: Из-во УДН, 1988. – С. 243–245.

- Белоусов Ю.Б. Моисеев В.С., Лепяхин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей. – М.: Универсум, 1993.
- Основные положения отчета группы экспертов EPR-2. Ведущие направления в диагностике и лечении бронхиальной астмы (перевод на рус. яз). National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. – 1997.
- Чучалин А.Г., Шмушкович В.И., Мавраев Д.Э. Кортикозависимая бронхиальная астма. // Тер.архив. – 1984. – №3. – С. 142–150.
- Шмушкович В.И. Клиническая эффективность и механизмы противовоспалительного действия глюкокортикоидных гормонов в лечении больных бронхиальной астмой. // в кн. “Бронхиальная астма” под ред. А.Г.Чучалина – М., 1997. – С. 224–254.
- Agertoft L., Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. // N Engl J Med. – 2000. – 12. – 343(15). – p. 1064–9.
- Adcock I.M., Ito K. Molecular mechanisms of corticosteroid actions. // Monaldi Arch Chest Dis. – 2000. – 55(3). – p. 256–66.
- Balfour-Lynn L. Growth and childhood asthma. // Arch.Dis.Child. – 1986. –v.61. – p. 1049–55.
- Barnes P.J. Effect of corticosteroids on airway hyperresponsiveness. // Am.Rev.Respir.Dis. – 1990. –v.141. – p. 970–976.
- Blackwell G., Flower K.Y. Glucocorticoids, lung and prostaglandins. // Bull. Eur. Physiopath. resp. –1981. –N4. –p. 595–607.
- Brown D.C., Savacool A.M., Letisia C.M. A retrospective review of the effect of one year of triamcinolone acetonide aerosol treatment on the growth patterns of asthmatic children. // Ann.Allergy, – 1989. – v.63. – №1. – p. 47–51.
- Calignano A., Carnucio R., Rosa M. et al. The antiinflammatory effect of glucocorticoid-induced phospholipase inhibitory proteins. // Agents and actions, – 1985. – v. 16.N 1/21. – p. 60–62.
- Crompton G. The catastrophic asthmatic. // Br.J.Dis.Chest. – 1987 – v.81– p. 321–324.
- Culpepper J.A., Lee F. Regulation of IL-3 expression by glucocorticoids in cloned murine T-lymphocytes. // J.Immunol. – 1985. – v. 135. – p. 3191–3197.
- Derendorf H., Hochhaus C., Mollermann H., et al. Receptor-based pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of corticosteroids. // J.Clin.Pharmacol. – 1993. – v. 33 – p. 115–123.
- Duval D. Recepteurs des hormones glucocorticosteroides. // Sem. Hop. Paris –1988. – 64(8). – p. 494–496.
- Freigang B., Ashford D.R. Adrenal cortical function after long-term beclomethason aerosol therapy in early childhood. // Ann. Allergy. – 1990. – v. 61. – N 4. – p. 342–344.
- Gries DM., Moffitt DR., Pulos E., Carter ER. A single dose of intramuscularly administered dexamethasone acetate is as effective as oral prednisone to treat asthma exacerbations in young children. // J Pediatr. – 2000. – 136(3). – p. 298–303.
- Henriksen J.M. Effect of glucocorticosteroid inhalation therapy on exercise-induced asthma. // Br.Med.J. –1985. – v. 291. – p. 248–249.

- Juniper E., Kline P., Vansielegem M.A. Long term effects of budesonide on airway responsiveness and clinical asthma severity in inhaled steroid-dependent asthmatics. // *Eur.Respir.Dis.* – 1990. – v. 3 – N10. – p. 1122–1127.
- Kaliner M.A. Mechanisms of glucocorticosteroid action in bronchial asthma. // *J.Allergy Clin. Immunol.* – 1985. – v. 76. – N 2(pt2). – p. 321–329.
- Kamada A.K., Spahn J.D., Surs W. et al. Clinical and laboratory observations: Coexistence of glucocorticoid receptor and pharmacokinetic abnormalities: Factors that contribute to a poor response to treatment with glucocorticoids in children with asthma. // *J.Pediatr.* – 1994. – 6. – p. 984–986.
- Kay A.B. Asthma and inflammations. // *J. Allergy Clin. Immunology.* – 1991. – v. 87. – N 5. – p. 839–910.
- Kerrebijn K.E. Use of topical corticosteroids in the treatment of childhood asthma. // *Am.Rev.Respir.Dis.* – 1990. – v. 141. – p. 77–81.
- Lacronique J., Renon D., Georger D. et al. High dose beclomethasone: oral steroid-sparing effect in severe asthmatic patients. // *Eur.Respir.J.* – 1991. – v.4. – N 7. – p. 807–812.
- Laitinen L.A., Haahtela T. Eosinophilic airway inflammation during exacerbation of asthma and its treatment with inhaled corticosteroids. // *Am Rev Respir Dis.* – 1991. – 143. – p. 423–7.
- Malcolm J., Development of fluticasone propionate and comparison with other inhaled corticosteroids. // *J.Allergy Clin Immunol.* – 1998. – v. 101. – №4. – p. 434–439.
- Manser R., Reid D., Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2000. – (2).
- Mash B., Bheekie A., Jones P.W. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2000. – (2).
- Medici T.C., Grebski E., Hacki M. et al. Effect of one year treatment with inhaled fluticasone propionate or beclomethasone dipropionate on bone density and bone metabolism: a randomised parallel group study in adult asthmatic subjects. // *Thorax.* – 2000. – 55(5). – p. 375–82.
- Miesfeld R.L. Molecular genetics of corticosteroid action. // *Am.Rev.Respir.Dis.* – 1990. – 141. – p. 11–17.
- Palitzsch D. Kortikosteroide in der Kinderheilkunde. // *Fortschs.med.* – 1980. – N 98. – N 10. – p. 364–366.
- Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П. А. Аллергические болезни. Диагностика и лечение. / Под ред А.Г.Чучалина. – 2000.
- Peers S.H., Flower R.J. The role of lipocortin incorticosteroidactions. // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1990. – v. 141. – p. 18–21.
- Reed C.E. Aerosol steroids as primary treatment of mild asthma. // *N.Engl.J.Med.* – 1991. – v. 325. – p. 425–426.
- Rowe B.H., Spooner C.H., Ducharme F.M. et al. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2000. –(2).

- Schleimer R.P. Effects of glucocorticoids on inflammatory cells relevant to their therapeutic applications in asthma. // *Am.Rev.Respir.Dis.* – 1990. – v. 141. – p. 59–69.
- Schopohl J., Kaliebe T. Repetitive and continuous administration of human corticotropin releasing factor to human subjects. // *Acta endocrinol.* – 1986. – 112(2). – p. 157–165.
- Schuh S., Reisman J., Alshehri M. et al. A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone for children with severe acute asthma. // *Engl J Med.* – 2000. – 7. – 343(10). – p. 689–94.
- Sheller R.J., Geddes D.M. Treating patients with asthma who are dependent on systemic steroids. The first step is to give inhaled steroids. // *Brit.Med.J.* – 1982. – 298(6693). – p. 216–217.
- Shleimer R.P. Effects of glucocorticosteroids on inflammatory cells relevant to their therapeutic applications in asthma. // *Am.Rev.Respir.Dis.* – 1990. – 141. – p. 59–69.
- Suissa S., Ernst P., Benayoun S. et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. // *Engl J Med.* – 2000. – 3. – 343(5). – p. 332–6.
- The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. // *N Engl J Med.* – 2000. – 12. – 343(15). – p. 1054–63.
- Toogood J.H. Complication of topical steroid therapy for asthma. // *Am.Rev.Respir.Dis.* – 1990. – v. 141. – p. 89–96.
- Toogood J.H., Lefcoe N.M., Haines D.S. et al. Minimum dose requirements of steroid-dependent asthmatic patients for aerosol beclometasone and oral prednisolone. // *J Allergy Clin Immunol.* – 1978. – 61. – p. 355–64.
- Williams T.J., Yarwood H. Effect of glucocorticosteroids on microvascular permeability. // *Am.Rev.Respir.Dis.* – 1990. – v. 141. – p. 39–43.
- Wong C.A., Walsh L.J., Smith C.J. et al. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. // *Lancet.* – 2000. – 22. – 355(9213). – p. 1399–403.

Глава 20

Туберкулез органов дыхания у детей и современные принципы лекарственной терапии

Сохраняющаяся напряженная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу среди взрослого населения свидетельствует о возможном продолжении увеличения числа заболевших детей. Прирост показателя заболеваемости туберкулезом составляет ежегодно не менее 10% [Шилова М.В., 1999]. В структуре впервые заболевших преобладает туберкулез органов дыхания (у 78%). Основной формой является туберкулез внутригрудных лимфатических узлов. Частота бактериовыделения при патологии органов дыхания 3,3%. На этом фоне, тенденция распространения туберкулезного процесса у подростков приближается к таковой у взрослых и сопровождается преимущественным поражением легочной ткани в виде инфильтративных форм (у 80%).

Нельзя не учитывать и тот факт, что в последнее десятилетие проявления туберкулеза у взрослого населения значительно изменились. Так по данным Богадельниковой И.В. (1997) более чем у половины больных наблюдается острое течение с гектической температурой, выраженными изменениями в гемограмме периферической крови. Участились осложнения туберкулеза легких. Резко возросла массивность бактериовыделения и лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза к основным противотуберкулезным препаратам. Все это привело к снижению эффективности лечения и росту инвалидизации больных. Существенно увеличился риск рецидива заболевания - число больных с реактивизацией туберкулезного процесса, по данным Г.Б.Соколовой (1999), возросло на 24,4% и составляет 8,2 на 100тыс. населения.

Таким образом, в общероссийских статистических показателях по туберкулезу у детей четко прослеживается тенденция ежегодного ухудшения эпидемиологической ситуации. В сложившейся ситуации перво-степенное значение для борьбы с туберкулезом у детей имеет раннее выявление заболевания. Сразу же после постановки диагноза необходимо начинать лечение, основу которого составляет антибактериальная терапия. Современные особенности проявления туберкулеза обосновывают необходимость индивидуализированной химиотерапии больных детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом с учетом проявлений туберкулезной инфекции, а также возрастных особенностей.

В течение последнего десятилетия в клинике детско-подросткового туберкулеза НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова проведен ряд исследований посвященных вопросам химиотерапии детей и подростков, больных туберкулезом. Установлено, что из-за особеннос-

тей проявления туберкулезной инфекции в детско-подростковом возрасте методики лечения значительно отличаются от общепринятых режимов у взрослых. Прежде всего, это возрастные особенности, преимущественное поражение лимфатической системы, а также частые вирусные поражения печени у детей [Аксенова В.А., 2001]. Целью лечения детей и подростков, больных туберкулезом, является полное излечение без остаточных или с минимальными остаточными изменениями после перенесенного заболевания.

При проведении терапии детям важно использование полного комплекса лечебных мероприятий, включающего химиотерапевтические, патогенетические, хирургические и реабилитационные методы воздействия на организм ребенка, больного туберкулезом. Антибактериальная терапия, являющаяся основным методом лечения больных туберкулезом, должна проводиться на фоне хорошо организованного санаторно-диетического режима. Необходимо соблюдение этапности (фаз) применяемых схем антибактериальной терапии. На первом этапе при осложненных и распространенных формах туберкулеза обязательно пребывание в условиях стационара; малые и неосложненные формы заболевания могут лечиться амбулаторно или в специализированных санаториях. Место проведения второго этапа лечения решается индивидуально в зависимости от возраста ребенка, распространенности процесса. При этом необходимо применение стандартных схем антибактериальной терапии (протоколов лечения) и непосредственный контроль за лечением.

Несмотря на все разработанные методики и режимы химиотерапии, проблема лечения туберкулеза, как у взрослых, так и у детей и подростков до настоящего времени является актуальной и требует дальнейшего совершенствования [Радина Т.С., 2000].

История разработки методов лечения туберкулеза у детей и подростков шла параллельно разработкам методов химиотерапии взрослых, начиная со времени открытия в 1944 году бактериологом С.Ваксманом в США первого противотуберкулезного препарата стрептомицина. Далее вехами этого пути были:

- открытие новых противотуберкулезных препаратов
- разработка комбинаций противотуберкулезных препаратов при лечении больных (от 2х препаратов в 1950 г. до 4-5 препаратов - в 1968 г. и т.д.).
- разработка режимов лечения больных, включающих ежедневный прием препаратов, интенсивную, интермитирующую, краткосрочную, максимально переносимую и эффективную щадящую химиотерапию с соблюдением различных этапов лечения.
- определение длительности лечения (от 2-3мес. в 1948 г. при монотерапии, до 12 мес. и более стандартной комбинированной терапии с 1963 г.).

Общепризнано, что основой лечения туберкулеза в детском возрасте является комплексная антибактериальная терапия.

Все противотуберкулезные препараты делятся на синтетические химиопрепараты и антибиотики [Хоменко А.Г., 1996]. Действуют противотуберкулезные препараты в основном бактериостатически, т.е. задерживают рост и размножение микобактерий туберкулеза. Однако изониазид, рифампицин и стрептомицин оказывают и бактерицидный эффект. В основном он зависит от способа воздействия на микобактерии туберкулеза и от концентрации в зоне поражения [Дорожкова И.Р., 1985; Аксенова В.А., 1987 и др.]. Различия в механизме действия основных противотуберкулезных препаратов позволяет разделить их на несколько категорий. В России наиболее распространена клиническая классификация противотуберкулезных средств, рекомендуемая Международным союзом борьбы с туберкулезом и болезнями легких. Согласно данной классификации выделяют 3 группы препаратов. К первой группе относят наиболее эффективные - изониазид и рифампицин. Вторая группа включает препараты средней эффективности: пипразинамид, стрептомицин, этамбутол, протионамид. К третьей группе отнесены менее эффективные препараты: ПАСК и тибон. Перечень основных противотуберкулезных препаратов и возможные пути их введения представлены в таблице 20-1.

Таблица 20-1

Препараты, применяемые для химиотерапии туберкулеза

Название и условное обозначение	Суточная доза	Возможные пути введения	Примечания
Изониазид H	10–15 мг/кг до 1200 мг/сут детям раннего возраста 20–30 мг/кг	внутрь, внутримышечно, внутривенно, внутрикавернозно, эндобронхиально	обязательно сочетать с приемом витамина B6 (пиридоксина) в суточной дозе 20–40 мг
Рифампицин R	10 мг/кг 450–900 мг/сут	внутривенно, внутримышечно, внутрикавернозно	
Микобутин (Рифобутин) Rb	150–450 мг/сут *	внутрь	* аналогичен рифампицину, но действует на устойчивые к нему штаммы микобактерий туберкулеза, более активен и имеет длительный период полувыведения
Пипразинамид Z	25 мг/кг 1500–2 000 мг/сут	внутрь	при хронической почечной недостаточности суточная доза снижается до 15 мг/кг
Этамбутол E	20 мг/кг 1600–2400 мг/сут	внутрь	противопоказан детям раннего возраста, при хронической почечной недостаточности суточная доза снижается до 15 мг/кг

Таблица 20-1 (окончание)

Препараты, применяемые для химиотерапии туберкулеза

Название и условное обозначение	Суточная доза	Возможные пути введения	Примечания
Стрептомицин S	20 мг/кг 75–1000 мг/сут	внутримышечно, внутрикавернозно, эндобронхиально	при хронической почечной недостаточности суточная доза снижается до 10 мг/кг
Канамицин К	20 мг/кг 75–1000 мг/сут	внутримышечно	при хронической почечной недостаточности суточная доза снижается до 10 мг/кг
Амикацин	20 мг/кг 75–1000 мг/сут	внутримышечно	при хронической почечной недостаточности суточная доза снижается до 10 мг/кг
Протионамид Pa	12,5 мг/кг 500–750 мг/сут	внутри	плохо всасывается при пониженной кислотности желудочного сока, ахилии
Этионамид Ea	12,5 мг/кг 500–750 мг/сут	внутри	
Офлоуасцин (таривид) F	15 мг/кг 800–1 000 мг/сут	внутри	* не допускается совместное применение с рифампицином
Ломефлоксацин (максаквин) F	12,5 мг/кг 800–1 000 мг/сут	внутри	* не допускается совместное применение с рифампицином
Метазид М	30–40 мг/сут 1000 мг/сут	внутри	назначается при плохой переносимости изониазида
Фтивазид Pt	40 мг/сут 2500–3000 мг/сут	внутри	назначается при плохой переносимости изониазида
ПАСК	200 мг/кг 12 000 мг/сут	внутри	
Солютизон Slz	5 мг/кг	эндобронхиально	только при туберкулезе бронхов, как дополнительный препарат

*- применяют только у детей старше 12 лет

Все антибактериальные препараты детально изучены в эксперименте и клинике. При назначении каждого из них учитывается воздействие его на микобактерии туберкулеза, бактериостатическая активность крови и особенности влияния на организм больного. В последние годы появились комбинированные противотуберкулезные препараты (Рифатер, Рифанак и др.). Однако во фтизиопедиатрии их применение не оправдано из-за сложности выбора дозы во время лечения.

Таким образом, существует достаточно большой арсенал противотуберкулезных препаратов, используемых при лечении детей, больных туберкулезом. Несмотря на это, проблема химиотерапии вызывает достаточно большие трудности при лечении ребенка. Разберем некоторые из них.

Согласно исследованиям, проведенным в различных клиниках мира, клиническая эффективность основных противотуберкулезных препаратов в значительной степени зависит от множества факторов. Прежде всего, от того, находится ли возбудитель туберкулеза внеклеточно или внутриклеточно. При внеклеточной локализации микобактерий наиболее эффективны рифампицин, изониазид и стрептомицин, а при внутриклеточной - рифампицин, пиразинамид и изониазид. В активной фазе туберкулезного воспаления локализация возбудителя туберкулеза зависит также от типа воспаления. Преобладающее экссудативной тканевой реакции свидетельствует о преимущественно внеклеточной локализации микобактерий туберкулеза. Для пролиферативных воспалительных изменений более свойственна внутриклеточная локализация возбудителя. При активном туберкулезе воспалительная реакция часто носит смешанный характер. Поэтому для лечения оптимальным является сочетание препаратов, действующих на бактерии, расположенные как внеклеточно, так и внутриклеточно. В фазе рассасывания и уплотнения туберкулезного воспаления микобактерии туберкулеза расположены в основном внутриклеточно. В этой ситуации предпочтительнее использовать те препараты, которые обладают высокой внутриклеточной активностью. Часто в организме больного туберкулезом одновременно существуют различные популяции микобактерий, имеющие разную метаболическую активность.

Эти особенности важно предусмотреть при составлении схемы антибактериальной терапии. Целесообразно применять комбинацию противотуберкулезных препаратов, действующих как на быстро, так и на медленно размножающиеся штаммы. С этих позиций наиболее обосновано одновременное использование изониазида, рифампицина и пиразинамида. К этой общепризнанной базисной комбинации подключают другие противотуберкулезные препараты с учетом переносимости антибактериальных препаратов и индивидуальных особенностей ребенка.

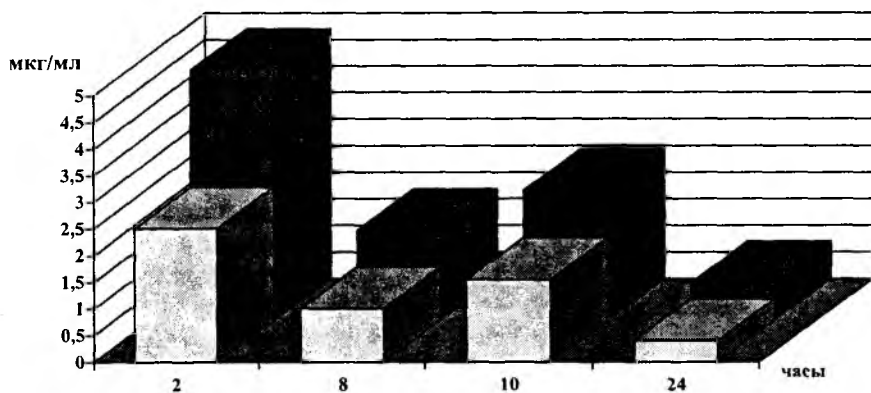
Исследования по тактике лечения в различные возрастные периоды показали, что при назначении химиотерапии детям раннего возраста доза антибактериальных препаратов должна быть увеличена в 2 и более раз за счет особенностей соотношения массы тела и роста ребенка при ускоренном обмене веществ. Лечение же подростков приближается к общепринятой у взрослых терапии, однако, быстрое прогрессирование процесса за счет гормональных особенностей пре- и пубертатного периода обосновывает назначение интенсивной терапии уже на первом этапе, независимо от распространенности процесса в момент выявления заболевания [Лугинова Е.И., 1997; Рачинский С.В., 1987 и др.].

Особенности распространения туберкулезной инфекции у детей в условиях массовой вакцинации вакциной БЦЖ преимущественно лимфогенным путем приводят к поражению в первую очередь лимфатичес-

кой системы. При этом развитие лимфатической и кровеносной системы легочной ткани в детском возрасте при малом количестве эластической ткани и значительном развитии междольковой рыхлой клетчатки, чрезвычайно богатой кровеносными и лимфатическими сосудами, подтверждает целесообразность использования методов введения препаратов непосредственно в лимфатическую систему [Аксенова В.А., 1988; Бричкова А.Ю., 1995; Овсянкина Е.С. и др., 1999]. Наиболее распространенными являются аэрозольтерапия и лимфотропное введение препаратов.

При аэрозольном методе введения - ультразвуковых ингаляциях (УЗИ) антибактериальных препаратов происходит быстрое всасывание лекарств через слизистую оболочку дыхательных путей. Нами установлено, что концентрация изониазида в крови при комбинированном приеме (внутри и в УЗИ) достигает максимума через 2 ч (4,7-0,74 мкг/мл) и в 2 раза выше, чем при введении той же дозы только внутрь (2,5-0,32 мкг/мл). Концентрация стрептомицина в дозе 20 тыс. ед. при аэрозольном методе введения у детей и подростков через час достигает максимального уровня и сохраняется более высокой в течение суток по сравнению с внутримышечным введением препарата. Применение УЗИ антибактериальных препаратов позволяет в 2 раза снизить частоту формирования кальциниции в лимфатических узлах при первичных формах туберкулеза и в 2 раза повысить частоту полного рассасывания остаточных изменений на месте поражения (рис. 20-1, 20-2).

Патогенетической обоснованностью отличается не прямое эндолимфатическое введение изониазида (лимфотропная терапия). Препарат



□ Пероральное введение; ■ Ультразвуковые ингаляции препарата

Рис. 20-1. Динамика концентрации изониазида в крови при различных путях введения препарата



Рис. 20-2. Динамика концентрации стрептомицина в крови при различных путях введения препарата

водится в икроножную мышцу по специальной методике, при которой достигается поступление лекарственного вещества преимущественно в лимфатическую систему [Бричкова А.Ю., 1995]. Так, развивающийся казеозный воспалительный процесс в лимфатических узлах трудно поддается специфической терапии из-за ограниченного проникновения туда препаратов. А.Ю.Бричковой установлено, что при введении одной трети общей суточной дозы (15 мг/кг массы ребенка) лимфотропно создаются более высокие концентрации изониазида в крови в первые часы, и обеспечивается постоянно высокий уровень его в течение суток, несмотря на однократный прием суточной дозы препарата (рис. 20-3).



Рис. 20-3. Динамика концентрации изониазида в крови при различных путях введения препарата

Инактивация изониазида при лимфотропном и пероральном введениях аналогична.

Отличительной особенностью распространенных процессов у детей старшего возраста и подростков является преимущественное поражение легочной ткани с выделением микобактерий туберкулеза из мокроты. Результат лечения таких больных во многом зависит от эффективности воздействия противотуберкулезных препаратов на микобактерии. В связи с этим степень чувствительности или устойчивости последних к препаратам имеет важное значение. В последние годы установлено увеличение числа больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью микобактерий. Эта тенденция отмечена во многих странах, в том числе в России. По данным клиники Центрального научно-исследовательского института туберкулеза РАМН частота лекарственной устойчивости у впервые выявленных нелеченных больных составляет 50,1%, а среди кратковременно принимающих препараты - 67,3%. (1999). Темпы развития лекарственной устойчивости во многом зависят от режима антибактериальной терапии. Поэтому для лечения впервые выявленного больного подростка следует применять наиболее эффективные препараты. Большой эффект достигается при создании высокой концентрации препарата в крови и тканях.

При выявлении в бактериальной популяции микобактерий, устойчивых к какому-либо противотуберкулезному препарату, его обычно исключают из схемы лечения. Вместо него назначают препарат, к которому микобактерии чувствительны. Исключением являются изониазид, который целесообразно применять, несмотря на выявленную устойчивость: до сих пор не установлено четкой связи между устойчивостью микобактерий туберкулеза к изониазиду в лабораторных условиях и его клинической эффективностью.

Проведенное нами исследование показало возможность использования при поражении легочной ткани химиотерапии в комплексе с методами физиотерапевтического воздействия (индуктотермия и электрофорез тиосульфата натрия), которые способствуют более быстрому проникновению антибактериальных препаратов в ткани. Данные методы физиотерапии достоверно ускоряют нормализацию соотношений между процессами перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, что свидетельствует о стимулирующем действии методов физиотерапии на репаративные процессы в организме больного ребенка, что наиболее важно при устойчивых формах туберкулеза [Иорамашвили Н.Г., 1995].

Осложняющим моментом противотуберкулезной лекарственной терапии являются также побочные реакции. К сожалению, они могут возникать при использовании всех известных противотуберкулезных препаратов. Частота побочных эффектов при рациональном использовании

противотуберкулезных препаратов по данным различных авторов составляет в среднем 10-25% [Аксенова В.А., 1991; Соколова Г.Б., 2000 и др.]. Побочные реакции в процессе лечения противотуберкулезными препаратами имеют аллергический или токсический характер. Разграничить их иногда практически невозможно, так как часто они являются токсико-аллергическими. Побочные реакции аллергического происхождения имеют однотипные клинические проявления, независимо от химической природы противотуберкулезного препарата. Чаще всего они проявляются кожной сыпью и изменениями со стороны периферической крови. Наиболее характерна эозинофилия. Побочные реакции токсического происхождения в известной степени органоспецифичны, поскольку они определяются фармакологическими свойствами применяемых противотуберкулезных препаратов. В отличие от аллергических побочных реакций клинические проявления токсических реакций в значительной степени зависят также от исходного, функционального состояния органов (табл. 20-2).

Выраженность побочного действия противотуберкулезных препаратов зависит от множества факторов. Наиболее важными являются вирусные поражения печени у детей (вирусные гепатиты), что требу-

Таблица 20-2

Побочные реакции при применении противотуберкулезных средств

Препарат	Побочные эффекты
изониазид фтивазид метазид	- юношеские угри - полиневрит - повышение АСТ, АЛТ, билирубин
рифампицин рифабутин	- аллергические реакции - повышение АСТ, АЛТ, билирубина - гепатит - лейкопения - нарушение функции почек
стрептомицин канамицин	- аллергические реакции - снижение слуха - нарушение функции почек - парестезии
пиразинамид	- повышение АСТ, АЛТ, билирубина - гепатит - диспептические расстройства
протинамид этионамид	- повышение АСТ, АЛТ, билирубина - гепатит - диспептические расстройства
этамбутол	- аллергические реакции - ретробульбарный неврит
ПАСК	- диспептические расстройства - нарушение функции почек - аллергические реакции

ет индивидуализированного подбора антибактериальной терапии. Изучение состояния печени и гормонального статуса у детей при туберкулезе показало, что патологию печени имеют 32%, латентный сахарный диабет - 21,3% больных. Поэтому при лечении детей с гепатитом в анамнезе или при носительстве HBs-антигена и нарушениях углеводного обмена следует исключать препараты с гепатотоксичным эффектом [Лебедева Л.В., 1991; Платова Е.В., 1992; Тадждинова М.Г., 1996].

Таким образом, в настоящее время в вопросах выбора методик химиотерапии туберкулеза у детей и подростков проведен достаточно широкий диапазон научных исследований, позволяющих обосновывать различные режимы лечения. Антибактериальная терапия с момента открытия и введения в клиническую практику противотуберкулезных препаратов прочно заняла ведущее место в лечении больных туберкулезом. За 40 лет антибактериальной терапии арсенал туберкулостатических препаратов пополнился многими высокоактивными антибиотиками и химиотерапевтическими средствами. Это позволяет применять различные их комбинации с учетом формы и тяжести болезни, возраста больного, этапа лечения и переносимости препаратов, что значительно расширяет возможности антибактериальной терапии туберкулеза.

Основными принципами антибактериальной терапии являются раннее ее начало, длительность и непрерывность, применение комбинаций туберкулостатических препаратов на фоне симптоматической терапии.

Лечение активных форм локального туберкулеза в России принято начинать в стационарных условиях, где имеется возможность наряду с организацией правильного режима и проведением специфического лечения использовать различные виды симптоматической, патогенетической терапии, выявить переносимость противотуберкулезных препаратов, предупредить или устранить побочное их влияние, проследить динамику и особенности течения туберкулезного процесса у каждого больного. При формировании выраженных остаточных изменений в виде туберкулем, крупных кальцинированных лимфатических узлов через 6-8 мес. использования терапевтических средств, ставится вопрос о хирургическом вмешательстве.

Суммацией всех исследований явились протоколы лечения детей и подростков, подготовленные специалистами и представленные в методических рекомендациях МЗ РФ (1991, 1997) и приказе МЗ РФ №33 (1998). В основе протоколов лечения лежат схемы антибактериальной терапии детей и подростков с учетом возраста ребенка, формы туберкулеза, распространенности процесса и устойчивости микобактерий туберкулеза, как у ребенка, так и у лиц из контакта с больным (табл. 20-3 и 20-4).

Таблица 20-3

**Модели протоколов лечения детей с впервые выявленным
туберкулезом (интенсивная фаза)**

Клинические формы заболевания	1 этап лечения		2 этап лечения	
	Место терапии	Срок и виды терапии	Место терапии	Сроки и виды терапии
Малые формы туберкулеза	Санаторий Амбулаторно	4 недели HRS HZS	Санаторий Амбулаторно	8 недель HZ HE
Неосложненные формы первичного туберкулеза	Стационар Амбулаторно	8 недель HRS HZS	Санаторий Амбулаторно	8 недель HRZ HZE
Осложненные формы первичного туберкулеза	Стационар	8 недель HRSZ HRS HZS	Стационар	8 недель HZR

H - изониазид, *Z* - пиразинамид, *R* - рифампицин, *S* - стрептомицин, *E* - этамбутол; Фаза продолжения лечения индивидуальна

Таблица 20-4

**Модели протоколов лечения детей с впервые выявленным
туберкулезом (интенсивная фаза)**

Клинические формы заболевания	1 этап лечения		2 этап лечения	
	Место терапии	Срок и виды терапии	Место терапии	Сроки и виды терапии
Ограниченные процессы без бактериовыделения и деструкции	Дневной стационар	8 недель HRS HZS	Дневной стационар	8 недель HRZ HZE
	Стационар		Амбулаторно	
	Амбулаторно			
Ограниченные деструктивные процессы (до 2-х сегментов). Распространенные без БК и деструкции	Стационар	8 недель HRS HZS	Дневной стационар	8 недель HRS HZS
	Дневной стационар		Санаторий Амбулаторно	
Распространенные с БК (+), деструкцией. Казеозная пневмония	Стационар	8 недель HRSZ HRS HZS	Стационар	8 недель HRSZ HRS HZS

H - изониазид, *Z* - пиразинамид, *R* - рифампицин, *S* - стрептомицин, *E* - этамбутол; Фаза продолжения лечения индивидуальна

Критерием эффективности лечения больных туберкулезом детей и подростков и показателем излечения туберкулезного процесса являются общесоматические и рентгенологические показатели:

- исчезновение клинических и лабораторных признаков туберкулезного воспаления в пораженном органе;
- регрессия рентгенологически определяемых проявлений туберкулезного воспаления или формирование минимальных остаточных изменений;
- восстановление функциональных возможностей больного ребенка.

Из всего изложенного следует, что лечение туберкулеза у детей и подростков в современных условиях значительно отличается от общепринятых в прежние годы принципов терапии и требует индивидуализированного подхода к назначению препаратов в зависимости от возраста, распространенности процесса и наличия устойчивости микобактерий туберкулеза у больного. Комплексный подход к лечению туберкулеза у детей и подростков позволяет в большинстве случаев добиться положительных результатов.

Литература

- Аксенова В.А. Осложненные формы туберкулеза органов дыхания у детей и подростков. – Дисс... канд. мед. наук. – М. – 1988.
- Аксенова В.А., Елуфимова Е.И., Лечение детей и подростков, больных туберкулезом. // Проблемы туберкулеза. – М. – 2001. – №1. – С. 12–14.
- Бричкова А.Ю. Применение лимфотропной терапии в комплексном лечении детей с первичными формами туберкулеза органов дыхания. – Дисс... канд. мед. наук. – М. – 1995.
- Иорамашвили Н.Г. Применение физиотерапии в комплексном лечении туберкулеза органов дыхания у детей и подростков. – Дисс... канд. мед. наук. – М. – 1995.
- Лебедева Л.В., Аксенова В.А., Олянишин В.Н., Платова Е.Б. и др., (метод. рекоменд.). Лечение туберкулеза у детей и подростков. – М. – 1991. – С. 26.
- Об утверждении стандартов (модели протоколов) лечения больных туберкулезом. Приказ МЗ РФ. – М. – 1998. – №33. – С. 109.
- Платова Е.Б. Туберкулез органов дыхания у детей и подростков при поражениях печени вирусной и токсической этиологии (клинико-радиоиммунологическое исследование). – Дисс... канд. мед. наук. – М. – 1990.
- Сенькина Т.С. Туберкулез периферических лимфатических узлов у детей и подростков (клиника и современные методы лечения). – Дисс... канд. мед. наук. – М. – 1996.
- Соколова Г. Б. Новые технологии химиотерапии туберкулезной инфекции (пособие для врачей). – М. – 2000. – С. 19.
- Таджидинова М.Г. Коррекция скрытых нарушений углеводного обмена у детей, инфицированных и больных туберкулезом в санаторных условиях. – Дисс... канд. мед. наук. – М. – 1997.
- Хоменко А.Г. Химиотерапия туберкулеза легких - история и современность. // Проблемы туберкулеза. – 1996. – №3. – С. 2–6.

Чуканов В.И., Кузьмина Н.В. и др. Особенности течения туберкулеза и эффективность его лечения у больных с полирезистентностью микобактерий к химиопрепаратам. // Сб. ЦНИИТ. – М. – 1996. – С. 67–68.

Шилова М.В. Туберкулез в Российской Федерации в 1998 г. – Инф письмо. – М. – 1999. – С. 21.

Глава 21

Фармакотерапия при хроническом легочном сердце у детей

Серьезным осложнением хронических неспецифических заболеваний легких является развитие легочного сердца. По распространенности и частоте летальных исходов легочное сердце в последние годы находится почти на одном уровне с заболеваниями сердца другой этиологии и занимает у лиц зрелого возраста третье место после острого инфаркта миокарда и гипертонической болезни [Беленков Ю.Я., Агеев Ф.Т., 1999]. Среди всех случаев дыхательной недостаточности хроническое легочное сердце составляет 25% [Дегтярева С.А. и др., 1999]. Хроническое легочное сердце приводит к ранней инвалидизации больных. При патологоанатомических исследованиях умерших от хронических бронхолегочных болезней легочное сердце обнаруживается в 80–82,1% случаев [Чкольник М. и др., 2000].

Под понятием “легочное сердце” понимают состояние гипертрофии правых отделов сердца, развивающейся в результате повышения давления в малом круге кровообращения. Однако такое определение применимо лишь для характеристики хронического легочного сердца. Между тем известно, что при многих острых заболеваниях бронхолегочной системы, сопровождающихся легочной гипертензией, возникает перегрузка правых отделов сердца с последующим развитием их недостаточности. Обязательным условием для формирования легочного сердца является легочная гипертензия.

Хроническое легочное сердце развивается при тяжелой бронхиальной астме, облитерирующем бронхолите, хроническом обструктивном бронхите, эмфиземе легких, диффузном пневмосклерозе и фиброзах легких, легочном туберкулезе, саркоидозе, а так же при синдроме Хаммена-Рича, первичной легочной гипертензии, легочных васкулитах.

В патогенезе легочного сердца ведущее значение имеет альвеолярная гипоксия, анатомическое уменьшение просвета артериального легочного русла за счет его облитерации в зонах пневмосклероза. У больных с обширным поражением паренхимы легких патогенетическое значение имеет также повышенная нагрузка на сердце при компенсаторном увеличении объема кровообращения вследствие усиленного венозного возврата крови к сердцу.

Острое легочное сердце формируется в течение нескольких часов или дней (например, при токсических или деструктивных пневмониях, острых бронхолитах, тяжелых приступах бронхиальной астмы, клапанном пневмотораксе), подострое – развивается за недели, месяцы (в частности, при легочной гипертензии, тяжелом течении бронхиальной аст-

мы, бронхиолитах). К хроническому легочному сердцу приводят длительно текущие заболевания – хронический обструктивный бронхит, облитерирующий бронхиолит, эмфизема легких, пневмосклероз, тяжелая бронхиальная астма, первичные поражения легочных сосудов.

В развитии хронического легочного сердца выделяют три стадии [Мухарлямов Н.М., 1973]:

I стадия характеризуется транзиторной легочной гипертензией с признаками напряженной деятельности правого желудочка, которые выявляются только при инструментальном исследовании;

II стадия определяется по наличию признаков гипертрофии правого желудочка и стабильной легочной гипертензии при отсутствии недостаточности кровообращения;

III стадия, или стадия декомпенсированного легочного сердца (синоним: легочно-сердечная недостаточность), наступает со времени появления первых симптомов недостаточности правого желудочка.

Хроническое легочное сердце до стадии декомпенсации распознается по симптомам гиперфункции, затем гипертрофии правого желудочка на фоне артериальной гипертензии, выявляемых вначале с помощью электрокардиографии, рентгенологического исследования грудной клетки и других инструментальных методов, а в последующем и по клиническим признакам: появлению выраженного сердечного толчка (сотрясение передней грудной стенки при сокращениях сердца), пульсации правого желудочка, определяемой пальпаторно за мечевидным отростком, усилению и постоянному акценту II тона сердца над стволом легочной артерии нередко при усилении I тона над нижней частью грудины. В стадии декомпенсации появляются признаки правожелудочковой недостаточности: тахикардия; акроцианоз; набухание шейных вен, сохраняющееся на вдохе (их набухание только на выдохе может быть обусловлено бронхиальной обструкцией), никтурия; увеличение печени; периферические отеки.

Клинически развитие легочного сердца – это динамический процесс, который может проявляться только на поздних стадиях его формирования, когда отмечается повышение легочного артериального давления, гипертрофия и дилатация правого желудочка, а также его недостаточность.

Так, при хронических заболеваниях легких однажды возникшая легочная гипертензия с годами прогрессирует. Сначала появляется гипертензия напряжения (скрытая гипертензия), которая выявляется посредством физической нагрузки, затем гипертензия покоя. Среднее давление в легочной артерии достигает 50–60 мм рт.ст. и более [Fishman A., 1990].

Развитие правожелудочковой недостаточности обусловлено совместным действием двух факторов: перегрузкой правого желудочка и повреждающим миокард (вплоть до дистрофии и некротических измене-

ний) влиянием гипоксии и интоксикации под воздействием факторов воспаления.

У больных с хроническими заболеваниями легких правый желудочек выполняет работу, в несколько раз превосходящую нормальную. В ускорении появления правожелудочковой недостаточности важное значение имеют обострения инфекционного процесса в бронхолегочной системе и неадекватная физическая нагрузка. С развитием легочного сердца работа правого желудочка увеличивается в 5–6 раз и более [Weir E.K., Reeves J.T., 1984].

Таким образом, при хронических заболеваниях легких появление гипертензии напряжения отражает развитие декомпенсации легочного дыхания. С момента появления гипертензии покоя возникает реальная опасность развития недостаточности правого желудочка. Развитие ее в свою очередь означает качественно иное функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. При этом кардиальные факторы компенсации практически исчерпаны, вследствие чего и наступает срыв компенсации и возникает стадия декомпенсированного легочного сердца. Выделение основных периодов развития хронического легочного сердца имеет практическое значение.

Констатация гипертензии покоя обязывает сосредоточить внимание на лечении не только хронического заболевания легких, но и скрытой недостаточности правого желудочка. На стадии гипертензии напряжения основная забота должна состоять в лечении заболевания легких, что является профилактикой появления стойкой легочной гипертензии и гипертрофии правого желудочка.

Важно диагностировать у больных увеличение правого желудочка до развития сердечной недостаточности. К сожалению, раннее клиническое распознавание легочного сердца может быть затруднено, так как его симптомы часто неспецифичны и могут быть принадлежностью легочного заболевания.

Одной из основных жалоб больных при формировании легочного сердца является упорный и длительный кашель. При средних степенях легочной гипертензии может наблюдаться кровохарканье. Легочное же кровотечение возникает только при высокой гипертензии и является признаком разгрузки малого круга кровообращения через бронхиальные вены.

В основе механизма развития одышки лежит компенсаторная гипервентиляция в ответ на артериальную гипоксемию. Одышка может также носить рефлекторный характер при возбуждении дыхательного центра и прессорных рецепторов в стенке легочной артерии. Вначале одышка выявляется только при физической нагрузке. При прогрессировании заболевания одышка появляется в покое. Чем выше давление в легочной артерии, тем более выражена одышка.

Характерным проявлением легочного сердца являются обмороки (синкопе). Синкопе появляются при физической нагрузке, во время эмоционального перенапряжения. Предполагают, что в механизмах развития синкопе важную роль играет гипоксия мозга, вазовагальный рефлекс с легочной артерии, острая правожелудочковая недостаточность, неспособность правого желудочка повышать сердечный выброс, приступ фибрилляции желудочков из-за снижения коронарного кровотока при нагрузке, кашлевое повышение внутригрудного давления [Ye С., Rabinovitch M., 1992].

Характерным симптомом хронического легочного сердца является цианоз. Он бывает особенно заметным на кончиках пальцев, носа и мочках ушей. Цианоз обычно появляется при уменьшении насыщения крови кислородом менее 85%. Причиной цианоза при легочном сердце может быть сброс крови через открывшееся овальное окно, а также шунтирование крови через артериовенозные анастомозы [Vender R., 1994].

Обращает на себя внимание усиленная пульсация во втором межреберье слева и в эпигастральной области, обусловленная гипертрофией правого желудочка.

При пальпации ощущается сердечный толчок вдоль левого края грудины и характерный для легочной гипертензии симптом "двух молоточков": первый тон хлопающий, второй тон резко акцентирован.

При аускультации часто отмечается глухость сердечных тонов, расщепление первого тона на верхушке. При высокой легочной гипертензии второй тон над легочной артерией резко усилен, акцентирован, приобретает металлический оттенок. Часто выслушивается дополнительный сердечный тон, усиливающийся при появлении правожелудочковой недостаточности. Во II межреберье слева отмечается диастолический шум из-за недостаточности клапана легочной артерии (шум Грэхема-Стилла) и систолический шум относительной недостаточности трехстворчатого клапана в V–VI межреберье слева от грудины и на мечевидном отростке, усиливающийся при вдохе (симптом Риверо-Корвало). При значительной гипертрофии и дилатации правого желудочка шум может выслушиваться на верхушке сердца из-за ротации желудочка кпереди. При этом он образует практически всю переднюю поверхность сердца.

Аритмии при легочном сердце встречаются редко. Они появляются при выраженной гипоксии, при появлении дыхательного алкалоза, вызванного механической гипервентиляцией. Гипоксия вызывает стимуляцию лимбикоретикулярного комплекса, способствует возникновению гиперкатехоламинемии и провоцирует дизритмии [Браунвальд Е. и др., 1995].

У ряда больных с легочным сердцем может появиться осиплость голоса, обусловленная сдавлением возвратного нерва расширенной легочной артерией (симптом Ортнера).

При длительном существовании легочного сердца развивается кардиомегалия, усиливается цианоз, приобретающий багово-синюшный оттенок, появляется деформация ногтей в виде “часовых стекол” и фаланг пальцев в виде “барабанных палочек”.

По мере нарастания сердечной недостаточности шейные вены выглядят резко набухшими. При этом шейные вены набухают лишь при выдохе из-за повышения внутригрудного давления и затрудненного притока крови к сердцу.

Печень при легочном сердце увеличивается пропорционально степени правожелудочковой недостаточности. При выраженной правожелудочковой декомпенсации надавливание на область печени усиливает набухание шейных вен (гепато-югулярный рефлюкс).

Отеки – безусловный признак правожелудочковой недостаточности кровообращения при хронических заболеваниях легких.

В диагностике легочного сердца существенную помощь оказывают инструментальные методы исследования.

Диагностическая ценность электрокардиографии при легочном сердце зависит от выраженности изменений в легких и вентиляционных нарушений. Более ценно ЭКГ-исследование при сосудистых заболеваниях легких, поражениях интерстициальной ткани. При легочном сердце, развившемся вследствие хронического бронхита, эмфиземы легких, электрокардиографические диагностические признаки встречаются редко – в результате ротации и смещения сердца, увеличения расстояния между электродами и поверхностью сердца и ряда других причин.

При электрокардиографической диагностике хронического легочного сердца выделяют прямые и косвенные признаки гипертрофии правого желудочка. К косвенным критериям гипертрофии правого желудочка при легочном сердце у детей относятся: отрицательные зубцы Т в отведениях V_1 – V_3 и изменение соотношения R/S в грудных отведениях, отклонение электрической оси сердца вправо более 110° , P-pulmonale в отведениях II, III, aVF, блокада правой ножки пучка Гиса.

К прямым признакам легочного сердца относят: при отсутствии блокады правой ножки пучка Гиса – зубец R в отведении V_1 более 7 мм или в сумме с зубцом S в отведении V_5 более 10,5 мм, желудочковый комплекс формы QR в отведении V_1 . В большинстве случаев ЭКГ-диагностика хронического легочного сердца основывается на косвенных признаках, но высокая достоверность достигается при сочетании их хотя бы с одним из прямых признаков гипертрофии правого желудочка [Арсеньев Ф.В., Школовой С.В., 1989; Меиманалиев Т.С. и др., 1990; Яковлев В.А. и др., 1990; Янушкевичус З.И. и др., 1990; Евдокимов В.Г. и др., 1999; Incalzi R.A. et al., 1999; Ye C., Rabinovitch M., 1992; Замотаев И.П., 1978].

Эхокардиография позволяет обнаружить увеличение размеров полости и гипертрофию миокарда правого желудочка, утолщение и парадок-

сальное движение межжелудочковой перегородки, расширение легочного ствола.

С помощью доплер-эхокардиографии определяют показатели легочного артериального давления, величину клапанных регургитаций. Этот метод имеет существенные преимущества в диагностике легочной гипертензии перед сложными инвазивными и неинвазивными методами. Последние (кардиография правого желудочка, поликардиография, реопульмонография) обладают низкой чувствительностью и специфичностью и пригодны только для весьма отдаленного суждения о наличии легочной гипертензии.

Допплер-эхокардиография позволяет провести количественную и качественную оценку легочной гипертензии. Наиболее информативным показателем является время ускорения потока крови в легочной артерии. Данный показатель определяется как время от начала тока крови в легочную артерию до пикового потока. Время ускорения тока крови в легочной артерии имеет тесную обратную корреляцию с систолическим и средним артериальным давлением в легочной артерии. Наряду с оценкой легочного кровотока, доплер-эхокардиография позволяет выявить трикуспидальную недостаточность, которая может не определяться аускультативно [Yu C.M., Sanderson J.E., Chan S., Yeung Y.P., Woo K.S., 1996].

Существуют косвенные методы измерения давления в малом круге. Один из них основан на определении изменений кровотока в легких с помощью реографии. Другой основан на одновременной записи и соотношении элементов флебограммы с шейных вен и фонокардиографии.

При рентгенографии легких выявляются специфические для основного заболевания признаки. При хроническом легочном сердце на рентгенограмме определяется выбухание дуги легочной артерии. Легочный рисунок обеднен по периферии. Расширен контур правого желудочка, правый атриовазальный угол приподнят, наибольшая выпуклость тени правого желудочка примыкает к диафрагме.

Томография помогает дифференцированно оценить состояние легочных артерий и вен. При легочном сердце обычно отмечается увеличение ширины междолевой части правой легочной артерии. При легочном сердце наблюдаются выраженные изменения функции внешнего дыхания по обструктивному, рестриктивному или смешанному типам, жизненная емкость легких обычно снижена.

Иногда при подозрении на легочное сердце требуется катетеризация правых отделов сердца и легочной артерии. При этом, как правило, выявляют гипертензию в легочном стволе, нормальное давление в левом предсердии и классические гемодинамические признаки недостаточности правого желудочка.

Ангиография применяется для исключения сосудистых аномалий легких.

Ранняя диагностика легочного сердца может способствовать своевременному применению гипотензивных средств для малого круга кровообращения и тем самым предупредить или замедлить переход компенсированного легочного сердца в состояние декомпенсации.

Фармакотерапия при хроническом легочном сердце складывается из мероприятий, направленных на лечение основного заболевания, борьбу с бронхолегочной инфекцией, восстановление бронхиальной проходимости, а также на устранение дыхательной недостаточности и снижение давления в легочной артерии.

По современным представлениям дыхание воздухом с повышенным содержанием кислорода ведет к значительному снижению давления в легочной артерии, частоты сердечных сокращений, общего легочного и легочно-артериолярного сопротивления, увеличению фракции выброса правого желудочка. Если гипоксемия сохраняется или усиливается, несмотря на лечение, назначается длительная оксигенотерапия, проводимая сначала в стационаре, а затем на дому. При высокой легочной гипертензии проводят низкопоточную оксигенотерапию [Палеев Н.Р. и др., 1987]. Она показана при тяжелой форме хронического легочного сердца, сопровождающейся постоянной гипоксемией с насыщением артериальной крови менее 80%. Оксигенотерапия не менее 15 ч в сутки преимущественно в ночное время при концентрации кислорода 28–34% со скоростью подачи 1–2 л/мин специальными аппаратами в течение ряда месяцев может уменьшить давление в легочной артерии на 20–30%. К концу курса лечения у больных значительно уменьшается гипоксемия (PaO_2 увеличивается на 13–17%, заметно уменьшается гиперкапния ($PaCO_2$ – на 12–16%)) [Bardsley P., Evely R., Howard P., 1986].

Оксигенотерапия в комплексном лечении может оказаться эффективной. Вместе с тем, нельзя забывать об опасности лечения кислородом больных с гиперкапнией. У этих больных чувствительность дыхательного центра к CO_2 , его основному гуморальному раздражителю, резко снижается, но стимулирующее дыхательный центр действие гипоксемии может сохраняться длительно. Оксигенотерапия, устраняя или уменьшая гипоксемический стимул дыхания, ведет к усилению гиповентиляции и усугублению гиперкапнии. В связи с этим оксигенотерапия при наличии гиперкапнии может проводиться лишь при условии тщательного врачебного наблюдения и контроля за показателями кислотно-щелочного состояния. Рекомендуются 30 % концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе с постепенным (в течение 1 ч или даже нескольких дней) повышением ее до 50%. При гиперкапнии предпочтительна прерывистая ингаляция кислорода [Палеев Н.Р. и др., 1987].

Важное место в лечении больных хроническим легочным сердцем отводится препаратам, снижающим давление в малом круге кровообращения. Среди применяемых для этих целей лекарственных средств,

одним из самых старых, успешно прошедших испытание временем является теофиллин (табл. 21-1). Широко применяют эуфиллин, который оказывает бронходилатирующее действие и снижает давление в малом круге кровообращения. Как установлено, эуфиллин снижает тонус легочных сосудов, уменьшает их вазоконстрикторный ответ на гипоксию, понижает сопротивление кровотоку в легких и давление в легочной артерии и увеличивает минутный объем сердца. При назначении эуфиллина больным эмфиземой легких и легочным сердцем было констатировано снижение общего легочного сопротивления в среднем на 24%, систолического и среднего давления в легочной артерии – на 13%, увеличение минутного объема сердца – на 29% главным образом за счет возрастания ударного объема и усиления работы правого желудочка на 37% [Палеев Н.Р. и др., 1987].

Больным с транзиторной легочной гипертензией назначают при обострении бронхолегочного заболевания эуфиллин.

Больным назначают также диуретики и нитраты, снижающие преднагрузку на сердце. Применение диуретиков при хроническом декомпенсированном легочном сердце, по данным большинства авторов [Федорова Т.А., 1998], показано при наличии признаков сердечной недостаточности. Применение длительной терапии диуретиками способствует снижению объема циркулирующей крови, уменьшению артериальной гипоксемии и гиперкапнии, исчезновению застойных явлений в большом круге кровообращения и улучшению клинического состояния больных. Назначение мочегонных средств больным с хроническим легочным сердцем способствует снижению первоначально повышенного объема циркулирующей крови, уменьшению легочно-сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии при несущественном изменении показателей минутного объема сердца. Одновременно с этим понижается альвеолярно-артериальный градиент напряжения кислорода, парциальное давление кислорода в артериальной крови увеличивается, углекислого газа – существенно не изменяется [Bardsley P., Evely R., Howard P., 1986].

Для эффективного выведения жидкости из организма используют такие диуретики, как фуросемид, лазикс (1–3 мг/кг/сут, но не более 40 мг/сут), урегит (противопоказан детям до 2 лет, старше 2 лет – 25 мг/сут). Препараты группы гипотиазиды, фуросемида, урегита увеличивают экскрецию натрия, калия, хлора и воды и способствуют развитию гипокалиемии, гипомагниемии, гиперурикемии, гипергликемии. Для устранения или профилактики гипокалиемии необходимо введение препаратов калия, коррекция диеты. Преимущества имеют калийсберегающие препараты: триамтерен (птерофен) (1–2 мг/кг/сут два раза в день после еды), спиронолактон и др. Спинонолактон (верошпирон, альдактон) (принимают внутрь по 2–3 мг/кг/сут в 2 приема) улучшает альвеолярную диффузию, уменьшает потерю калия с мочой, усиливает

Препараты, используемые при лечении детей с хроническим легочным сердцем

Препарат	Пути введения	Дозы	Лекарственная форма
Зуфиллин	Внутривенно капельно на физиологическом растворе	1-9 лет – 19,2 мг/кг/сут 9-12 лет – 16,8 мг/кг/сут 12-16 – 12 мг/кг/сут	2,4% раствор
Фуросемид, Лазикс	Внутримышечно, внутривенно	1-3 мг/кг/сут, но не более 40 мг/сут	1% раствор
Урегит	Внутримышечно, внутрь	0,5-1 мг/кг 25 мг/сут	Ампулы по 0,05 сухого препарата Табл. 0,05
Гипотиазид	Внутрь	2 мг/кг/сут	Таблетки по 0,025 и 0,1
Спиронолактон (Верошпирон, Альдактон)	Внутрь	2-3 мг/кг/сут в 2 приема	Таблетки по 25 мг
Триамтерен	Внутрь	1-2 мг/кг/сут 2 раза в день после еды	Таблетки по 50 мг
Триампур Композитум	Внутрь	2 таб. 2 раза в день (утро, день)	Таблетки (дихлотиазид - 12,5 мг, триамтерен – 25 мг)
Коргликон	Внутримышечно, внутривенно	2-5 лет – 0,2-0,5 мл, 6-12 лет – 0,5–0,75 мл	Раствор 0,06%
Дигоксин	Внутрь, внутримышечно, внутривенно струйно или капельно	До 2 лет – 0,05 мг/кг (внутрь), 0,03 мг/кг (внутривенно, внутримышечно) Старше 2 лет - 0,04-0,06 мг/кг (внутрь), 0,02 мг/кг (внутривенно, внутримышечно)	Таблетки по 0,25 мг Раствор 0,025%
Изоланид	Внутрь, внутримышечно, внутривенно струйно или капельно	До 2 лет – 0,075 мг/кг (внутрь), 0,04 мг/кг (внутривенно, внутримышечно) Старше 2 лет – 0,06-0,1 мг/кг (внутрь), 0,03-0,04 мг/кг (внутривенно, внутримышечно)	Таблетки по 0,25 мг Раствор 0,5% и 0,02%
Хинидин	Внутрь	18 мг/кг/сут за 4-6 приемов	Таблетки по 0,1 и 0,2
Новокаинамид	Внутрь, внутривенно, внутримышечно	10-30 мг/кг/сут за 4-6 приемов (внутрь), 0,15-0,2 мл/кг (внутривенно, внутримышечно)	Таблетки по 0,25 и 0,5 Раствор 10%
Рибоксин (Инозин)	Внутрь, в/в струйно или капельно	0,2 г 3-4 раза в сутки, 200-400 мг (внутривенно)	Таблетки по 0,2 Раствор 2%

Препараты, используемые при лечении детей с хроническим легочным сердцем

Препарат	Пути введения	Дозы	Лекарственная форма
Калия оротат	Внутрь	по 0,01-0,02 г/кг 3 раза в день, за 1 ч до еды или через 4 ч после	Таблетки по 0,1 и 0,5
Панангин	Внутрь, внутривенно капельно	1 драже 3 раза в день До 6 мес 0,1-0,2 мл, 6-12 мес – 0,2-0,5 мл, 1-3 года - 0,5-1 мл, 4-6 лет – 1,5-2 мл, 7-12 лет – 2-3 мл	Драже Раствор
Аспаркам	Внутрь	0,5-1 таб. 3 раза в день	Таблетки
Кокарбоксилаза	Внутримышечно или внутривенно	До 3 мес – 25 мг, 4 мес-7 лет 25-50 мг, 8-18 лет 50-100 мг 1 раз в сутки	Ампулы с сухим веществом по 0,05
Нитросорбид (Изосорбида динитрат)	Внутрь	10-120 мг/сут	Капсулы по 20 мг, 40 мг
Молсидомин (корватон)	Внутрь	2-4 мг/сут	Таблетки по 4 мг, 8 мг
Каптоприл	Внутрь	До 1 года 0,05-0,1 мг/кг, 1-3 года – 0,3 мг/кг, до 12 лет 0,5-2 мг/кг, старше 12 лет 25-150 мг 3 раза в день	Таблетки по 12,5 мг, 25 мг, 50 мг
Эналаприл	Внутрь	В начале по 2,5 или 5 мг, в последующие дни увеличивают дозу до 20-40 мг на прием 1 раз в сутки	Таблетки по 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг
Верапамил (Финолтин, Изоптин)	Внутрь, внутривенно	До 2 лет 10 мг/кг/сут, 2-18 лет – 40-120 мг (внутрь). До 1 года – 0,1-2 мг/кг, 1-15 лет - 0,1-0,3 мг/кг (внутривенно)	Таблетки 0,04, 0,08 г Раствор 0,25%
Нифедипин (Коринфар, Адалат)	Внутрь	Детям старше 12 лет 10-20 мг 3-4 раза в сутки	Таблетки по 10 мг
Гепарин	Внутривенно, подкожно	100-150 МЕ/кг/сут	Раствор 5.000 МЕ/мл

диуретический эффект других мочегонных средств. Калийсберегающими свойствами обладает также комбинированный препарат триампур композитум (назначается подросткам с массой тела более 50 кг).

Изменившиеся за последние 10–15 лет представления о механизме действия и эффективности сердечных гликозидов привели к пересмотру тактики и ограничению их применения при лечении больных с хроническим легочным сердцем [Чольник М. и др., 2000]. Сердечные гликозиды показаны в основном при выраженной декомпенсации легочного сердца II–III стадии, сочетающейся с левожелудочковой недостаточностью или мерцанием и трепетанием предсердий. Во избежание развития фибрилляции желудочков сердца внутривенное введение сердечных гликозидов нельзя сочетать с одновременным введением эуфиллина, препаратов кальция. При необходимости коргликон вводят внутривенно капельно не ранее, чем через 30 мин после окончания введения эуфиллина. По той же причине не следует вводить внутривенно сердечные гликозиды на фоне лечения адреномиметиками больных с бронхиальной обструкцией. Поддерживающая терапия препаратами дигиталиса (дигоксином, изоланидом) у больных с декомпенсированным хроническим легочным сердцем подбирается с учетом снижения толерантности к токсическому действию препаратов при выраженной дыхательной недостаточности.

Следует отдельно выделить проблему лечения аритмий при хроническом легочном сердце. Частота выявлений нарушений ритма при суточном мониторинге ЭКГ у больных с хроническим легочным сердцем достигает 38–81% [Incalzi R.A. et al., 1999]. При этом большинство желудочковых аритмий бессимптомны. Можно предположить, что их генез обусловлен множеством факторов (гипертензия и аритмогенное свойство лекарств: дигиталиса, диуретиков, атропина, симпатомиметиков, эуфиллина, кортикостероидов), что существенно затрудняет медикаментозное их лечение. У больных с хроническим легочным сердцем многие антиаритмические препараты отрицательно влияют на сократимость миокарда [Ye C., Rabinovitch M., 1992]. Менее благоприятные результаты, чем обычно, наблюдались при использовании таких препаратов, как хинидин и новокаинамид. Лидокаин не следует использовать у больных с тяжелой дыхательной недостаточностью из-за его способности вызывать угнетение дыхательного центра; β -блокаторы противопоказаны этим больным в связи с их бронхоспастическим действием. Наиболее перспективными средствами для лечения наджелудочковых аритмий у этого контингента больных являются антагонисты кальция (см. далее).

При симптомах миокардиодистрофии и связанных с ней нарушениях сократительной функции сердца уже на стадии транзиторной легочной гипертензии целесообразно включать в комплексную терапию

метаболические препараты: рибоксин 0,2 г 3–4 раза в день, при хорошей переносимости до 1,2 г в день в течение 4–х нед; калия оротат по 0,01–0,02 г/кг 3 раза в день 3–4 нед., за 1 ч до или через 4 ч после еды; панангин 1 др. или аспаркам 1/2-1 табл. 3 раза в день; кокарбоксилазу по 0,1 г 1 раз в день внутримышечно или внутривенно повторными курсами.

Наряду с диуретиками, вазодилататоры являются вторым основным компонентом разгружающей терапии при декомпенсированном легочном сердце.

Наиболее широкое распространение при лечении декомпенсированного легочного сердца получили нитраты, в основном, нитросорбид (изосорбида динитрат) [Ибадока. Г. Д., 1984; J.V. Hermiller et al., 1991].

В последнее время вернулись к активному использованию для лечения декомпенсированного легочного сердца молсидомина (корватон, сиднофарм). Молсидомин – препарат из группы сидонимов, обладает нитратоподобным вазодилатирующим действием. Под влиянием молсидомина уменьшается давление в легочной артерии и ударный объем, улучшается газовый состав и кислотно-щелочное состояние. Молсидомин снижает агрегацию тромбоцитов, стимулирует фибринолиз, повышает синтез простаглицлина. В отличие от нитратов толерантность к препарату не развивается, он эффективен при наличии толерантности к нитратам. Препарат используют для длительного приема внутрь (2–4 мг/сут).

Возможности лечения больных с легочным сердцем значительно повысились в связи с внедрением в практику ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Чаще используются каптоприл (капотен) и эналаприл. Помимо последних, есть другие препараты второго поколения, оказывающие пролонгированное действие. Они дают хороший гемодинамический эффект как в начале лечения, так и при длительном применении. Этим препаратам присуще не только вазодилатирующее, но и мочегонное действие, они снижают секрецию альдостерона. Их благоприятное действие связано с дилатацией периферических сосудов, улучшением гемодинамики малого круга кровообращения. За этот счет удается уменьшить резко выраженную дилатацию полостей сердца, снизить напряжение миокарда и потребность сердечной мышцы в кислороде. Эти препараты блокируют образование ангиотензина II, стимулируют выработку простаглицлина E₂, влияют на обмен брадикинина. Отмечено их хорошее сочетание с сердечными гликозидами и диуретиками, эффективность при рефрактерной форме декомпенсированного легочного сердца. Клинический опыт демонстрирует возможность эффективного применения этих препаратов в относительно низких дозах. Каптоприл назначают внутрь в возрастной дозировке, постепенно увеличивая ее (для детей старше 12 лет максимально 450 мг/сут), принимают за 1 ч до еды 3 раза в день. Эналаприл назначают вначале по 2,5

или 5 мг, в последующие дни увеличивают дозу до 20–40 мг на прием 1 раз в день [Агеев Ф.Т. и др., 1999].

Антагонисты кальция – относительно разнородная группа препаратов, из которых чаще используются верапамил (финоптин, изоптин) и нифедипин (коринфар, адалат). Способность снижать сосудистый тонус и расширять сосудистое русло, включая коронарные артерии, в наибольшей мере свойственна нифедипину, менее выражена у верапамила [Чазова И.Е., 2000; Rich S. et al., 1985; Мареев В.Ю. с соавт., 1990]. Последний препарат более отчетливо угнетает сократительную способность миокарда, снижает его потребности в кислороде. Верапамил не эффективен при декомпенсированном легочном сердце, а в некоторых случаях оказывает даже отрицательное действие. Нифедипин обладает небольшим диуретическим свойством. Сочетания адалата (нифедипин) и тиосульфата натрия эффективно у больных средней степени тяжести [Минаков Э.В., Чернов Ю.Н., Королькова О.М., 2000]. Определенные надежды связывают с антагонистами кальция второго поколения – феллодипин, исрадипин (ломир), никродипин, амплодипин [Беленков Ю.Н. и др., 1995]. От препаратов первого поколения они отличаются тем, что меньше влияют на ткань проводящей системы сердца (их отрицательное инотропное действие незначительно или отсутствует) и являются долгодействующими. Но опыта применения этих препаратов у детей в настоящее время нет.

Гипоксия и ацидоз, возникающие при хроническом легочном сердце, приводят к синдрому вторичной эритремии, гиперволемии и увеличению вязкости крови, что в свою очередь ведет к усугублению дыхательной недостаточности, легочной гипертензии, перегрузке правого желудочка. Морфологические исследования выявили наличие у этих больных микротромбов в мелких сосудах малого круга кровообращения, повышение коагуляции и агрегации тромбоцитов и эритроцитов, высокий гематокрит и увеличение содержания серотонина, что способствует сужению мелких легочных сосудов, повышению давления в системе легочной артерии с дальнейшей перегрузкой правых отделов сердца [Федорова Т.А., 1982; Fuster V. et al., 1990]. В связи с этим целесообразно назначение антикоагулянтов. Рекомендуются терапия малыми дозами *гепарина*, что снижает частоту тромбоэмболических осложнений, улучшает вентиляционно-перфузионные соотношения в легких [Палеев Н.Р. и др., 1987].

Здесь можно выделить следующие эффекты действия гепарина: фибринолитический, муколитический, диуретический, антигипоксический, антиальдостероновый. Показано, что по мере нарастания легочной гипертензии повышается активность свертывающей системы крови, снижаются фибринолитическая активность и уровень эндогенного гепарина. Лечение *гепарином* проводят в стационаре. Назначают малые дозы – 15.000–20.000 ЕД гепарина в сутки (по 5.000 ЕД 3–4 раза) подкожно в

течение 10–14 дней, затем постепенно уменьшают суточную дозу до отмены препарата. Длительность лечения, таким образом, составляет не менее 3–4 нед.

В общем комплексе лечения больных с декомпенсированным легочным сердцем применяют также анаболические гормоны, фолиевая кислота, АТФ, кокарбоксилаза, витамины В₁, В₂, В₆.

В заключение следует подчеркнуть, что лечение этих больных представляет собой одну из актуальных и наиболее сложных задач современной пульмонологии и кардиологии. Прогресс в методах лечения легочной и сердечной недостаточности и появление новых лекарственных препаратов, а также весьма эффективных средств воздействия позволяют у большинства больных добиться благоприятных результатов.

Литература

- Агеев Ф.Т., Константинова Е.В., Овчинников А.Г. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – краугольный камень лечения сердечной недостаточности. // Рус. мед. журн. – 1999. – №7(2). – С. 70–75.
- Арсеньев Ф.В., Школовой С.В. // Кардиология. – 1989, № 8. – С. 102–104.
- Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Самко А.Н. и др. Применение антагониста кальция исрадипина у больных с первичной легочной гипертензией. // Кардиология. – 1995, №(7). – С. 9–13.
- Беленков Ю.Я., Агеев Ф.Т. Эпидемиология и прогноз хронической сердечной недостаточности. // Рус. мед. журн. – 1999. – №7(2). – С. 51–55.
- Внутренние болезни. В 10 книгах. Книга 5: Пер. с англ. / Под ред. Е. Браунвальда, К.Дж. Иссельбахера, Р.Г. Петерсдорфа и др. – М.: Медицина. – 1995. – С. 448.
- Дегтярева С.А., Демихова О.В., Шмелев Е.И., Аношин В.В. Энам (Эналаприл) в лечении хронического легочного сердца. // Больница. – 1999. – № 6,7.
- Евдокимов В.Г., Варламов Н.Г., Попов А.Е. Возможность диагностики хронического легочного сердца по электрокардиографическим критериям. // Тер. Архив. – 1999. – № 7. – С. 51–54.
- Замотаев И.П. Легочно-сердечная недостаточность. – М., 1978.
- Ибадока. Г.Д. Особенности тактики лечения больных хроническим легочным сердцем нитратами и дигоксином. – Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1984.
- Меиманалиев Т.С., Алдашев А.А., Борбугулов У.М. и др. // Кардиология. – 1990. – №1. – С. 42–45.
- Мухарлямов Н.М. Легочное сердце. – М.: Медицина, 1973. – С. 264.
- Палеев Н.Р., Царькова Л.Н., Черейская Н.К., Урибе Э.Э. Принципы и методы лечения легочной гипертензии при хронических неспецифических заболеваниях легких. // Кардиология. – 1987. – №11. – С. 50–55.
- Федорова Т.А. Микроциркуляция при хронических неспецифических заболеваниях легких и возможность коррекции ее нарушений. – Дис. ... докт. мед. наук. – М., 1982.

- Федорова Т.А. Хроническое легочное сердце / Хроническая обструктивная болезнь легких. Под ред. А.Г. Чучалина. – М., 1998. – С. 192–216.
- Чкольник Михаил, Шейх А.Т., Буторов И.В., Фудулей Р.Ф. Хроническое легочное сердце (Актуальные вопросы лечения). Муниципальная клиническая больница № 5 г. Кишинева. – 2000 (Медлайн).
- Чазова И.Е. Современные подходы к лечению легочного сердца. // РМЖ. – 2000. – Т. 8. – № 2.
- Яковлев В.А., Шишмарев Ю.Н., Куренкова И.Г. Современные методы диагностики и лечения легочного сердца. – М., 1990. – С. 35.
- Янушкевичус З.И., Чирейкин Л.В., Пранявичюс А.А. Дополнительно усиленная электрокардиограмма. – Л., 1990.
- Bardsley P., Evely R., Howard P. Hypoxic cor pulmonale. (A review) // Herz. – 1986. – p. 155–68.
- Incalzi R.A., et al; Electrocardiographic signs of chronic cor pulmonale: A negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease. //Circulation. – 1999. – N3.
- Pulmonary circulation // Ed.A. Fishman. – USA. Philidelphia: Univ. Pensilvania press. – 1990. – 551 p.
- Pulmonary hypertension / Eds. E.K. Weir, J.T. Reeves. – USA, NY, Futura, 1984. – 442 p.
- Vender R. Chronic hypoxic pulmonary hypertension. Cell biology to pathophysiology. // Chest. – 1994. – 106. – p. 236–43.
- Ye C., Rabinovitch M. New developments in the pulmonary circulation in children. // Curr Opin Cardiol. – 1992. – 7. – p. 124–133.
- Yu C.M., Sanderson J.E, Chan S., Yeung Y.P., Woo K.S. Right ventricular diagnostic dysfunction in heart failure. // Circulation. – 1996. – 93. – p. 1509–14.

Глава 22

Интенсивная терапия при критических состояниях у детей с бронхолегочными заболеваниями

Критические состояния у детей возникают при тяжелых соматических заболеваниях. В клинической практике у детей наиболее часто развивается острый респираторный дистресс-синдром. Он может развиваться у любого больного, находящегося в критическом состоянии и получающего массивные гемотрансфузии или большие объемы инфузионных растворов. Острый респираторный дистресс-синдром протекает как при непосредственном поражении самого легкого, например, пневмонии, травме легкого, ожоге верхних дыхательных путей, так и при тяжелом течении заболеваний и травм, первично не связанных с поражением легочной ткани [Рябов Г.А., 1994; Малышев В.Д., 1997; Альес В.Ф. и соавт., 1998; Морган Дж. Э., Михаил М.С., 2000].

При развитии критических состояний часто выявляются сосудистые шунты. В этих случаях речь идет о сосудах, которые несут кровь в артериальное русло в обход вентилируемых участков легких. При патологических состояниях происходит увеличение неперфузируемых альвеол или исключение части альвеол из дыхания, что приводит к увеличению легочного шунта и к ухудшению оксигенации крови. Увеличение шунта у детей свыше 10% представляет угрозу развития гипоксического поражения тканей организма [Альес В.Ф. и соавт., 1998; Rodriguez-Roisin R. et al., 1989; West J.B., 1990].

Таким образом, легочный шунт можно определить как порцию сердечного выброса, перфузирующую невентилируемые участки легочной ткани. Легочный шунт (Q_s/Q_t) в норме составляет 3–5%. Поражение легочной ткани вызывает увеличение шунта. К этому приводит легочная гипертензия и действие некоторых медикаментозных препаратов.

Тяжелые нарушения газотранспортной функции крови у больных детей вызывают такие заболевания, как обструкция верхних дыхательных путей (стенозы гортани, острый стенозирующий ларинготрахеит), обструкция нижних дыхательных путей (бронхиальная астма, бронхиолиты и др.), диффузные альвеолярные повреждения (пневмония), острая гнойная деструкция легких, отек легких, повреждение легких (при травмах, ожогах дыхательных путей), врожденные и приобретенные нарушения целостности костно-хрящевого и мышечного каркаса грудной клетки и др.

Наши наблюдения и данные литературы показывают [Альес В.Ф. и соавт., 1998; Малышев В.Д., 1997; Морган Дж. Э., Михаил М.С., 2000; Рябов Г.А., 1994 и др.], что пневмонии могут сопровождаться тяжелыми дыхательными расстройствами. Основными механизмами острой ды-

хательной недостаточности при пневмонии являются: нарушение альвеолярной вентиляции; ухудшение диффузии газов через альвелярно-капиллярную мембрану; изменения вентиляционно-перфузионных отношений. Эти три основных звена патогенеза дыхательной недостаточности могут комбинироваться, что определяет тяжесть гипоксемии и гиперкапнии, выраженность острого респираторного дистресс-синдрома, кислородного голодания тканей организма, нарушения кислотно-основного состояния и метаболизма тканей. Нарушения кровообращения в малом круге, токсикоз сопровождаются тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью.

Бронхиолит характеризуется острой обструкцией мелких бронхов у грудных детей. Больные требуют иногда интенсивной терапии или реанимационных мероприятий.

Обострения хронических заболеваний легких часто сопровождаются развитием дыхательной и сердечной недостаточности, что обуславливает необходимость лечения больных в отделениях интенсивной терапии или реанимации.

Наш опыт позволяет определить важнейшие принципы терапии неотложных состояний при бронхолегочной патологии у детей.

Основной задачей в лечении острого респираторного дистресс-синдрома является устранение различных форм гипоксических состояний. В их числе - кислородотерапия и респираторная поддержка, инфузионная поддержка для коррекции дефицита объема циркулирующей крови, назначение препаратов инотропного действия.

Учитывая тяжесть состояния больных с острой дыхательной недостаточностью, с 1-ых суток пребывания больных детей в отделении интенсивной терапии и реанимации назначают комплексную терапию, направленную на основные звенья патогенеза дыхательных расстройств.

Необходимым условием оценки эффективности проводимых лечебных мероприятий является проведение мониторинга состояния функции жизненно важных органов и систем, который включает определение кислотно-основного состояния, уровня гемоглобина и гематокрита крови, артериального давления крови (систолического, диастолического, среднего), частоты сердечных сокращений, температуры тела, ЭКГ и эхокардиографического контроля, биохимических и иммунологических показателей.

Ниже перечислены методы интенсивной терапии критических состояний у детей с заболеваниями легких.

При острой дыхательной недостаточности, обусловленной бронхиальной астмой, пневмонией, бронхиолитом и другими поражениями легких, интенсивная терапия включает поддержание свободной проходимости дыхательных путей, оксигенотерапию, медикаментозную терапию и, при необходимости, искусственную вентиляцию легких.

Ингаляцию кислорода назначают через носовые катетеры или маску (содержание кислорода должно составлять не менее 30–40%). При нарастании дыхательной и сердечной недостаточности осуществляют кислородотерапию через интубационную трубку или проводят искусственную вентиляцию легких. Скорость потока O_2 1–2 л/мин, при необходимости ее можно увеличить до 3–4 л/мин. Этот вид оксигенотерапии безопасен, но не всегда эффективен. При гипероксигенации возможна депрессия дыхательного центра и дальнейший рост $PaCO_2$, поэтому не следует повышать PaO_2 более 80–90 мм рт.ст. и SaO_2 – более 92% [Еренков В.А., 1988; Греф Дж., 1997; Кукес В.Г., 2001].

Из лекарственных средств при острой дыхательной недостаточности используют препараты, обеспечивающие активную бронходилатацию [Белоусов Ю.Б. и соавт., 1993; Кукес В.Г., 2001].

Основные воздействия различных симпатомиметиков представлены в таблице 22-1.

По данным Ю.Б.Белоусова и соавт., симпатомиметики наиболее эффективны при бронхоспазме. Стимулируя β_2 -адренорецепторы, они вызывают бронходилатацию. Эти препараты употребляют в форме дозированного аэрозоля с помощью ингаляторов, а также в форме раствора для ингаляций через небулайзеры. Применение селективных β_2 -адреномиметиков (сальбутамола, тербуталина или альбутерола) снижает частоту нежелательных побочных эффектов [Гершвин М., 1984; Белоусов Ю.Б. и соавт., 1993; Греф Дж., 1997; Кукес В.Г., 2001].

Ингаляционные β_2 -адреностимуляторы часто более эффективны и безопасны, чем препараты для парентерального введения. Селективные β_2 -адреностимуляторы (сальбутамол и тербуталин) предпочтительнее, чем неселективные препараты.

Таблица 22-1

Действие агонистов адренергических рецепторов

(по Белоусову Ю.Б. и др., 1993)

Тип рецептора	Локализация	Эффект стимуляции
α -адренорецепторы	Мышцы бронхов	Слабое сокращение
	Сосуды бронхов	Сокращение
	Сердечная мышца	Возбуждение
β_1 -адренорецепторы	Сердечная мышца	Стимуляция ЧСС, сократимости, проводимости
	Жировая ткань	Липолиз
β_2 -адренорецепторы	Мышцы бронхов	Расслабление
	Сосуды бронхов	Дилатация
	Скелетные мышцы	Тремор
	Печень и мышцы	Гликогенолиз

Метилксантины (аминофиллин, теофиллин, эуфиллин) также используют при бронхиальной обструкции. Эти препараты ингибируют фосфодиэстеразу и стабилизируют цАМФ, снижают концентрацию интрацеллюлярного кальция. Кроме того, аминофиллин блокирует аденозиновые рецепторы, подавляет эффекты простагландинов. Теофиллин и симпатомиметики не являются антагонистами, поэтому при необходимости их можно применять одновременно [Еренков В.А., 1988; Белоусов Ю.Б. и соавт., 1993; Гулло А. и соавт., 1997; Греф Дж., 1997].

Ингаляционные растворы бронходилататоров широко используют для устранения бронхоспазма. В легких случаях для ингаляций через ультразвуковой ингалятор применяют раствор сальбутамола в дозе 2,5 мг / 2,5 мл через 3–6 ч; при среднетяжелых формах – в дозе 5 мг / 2,5 мл через 1–2 часа [Ражев С.В. и соавт., 1997]. Возможно применение венталина через небулайзер в дозе 0,9–1,2 мг/кг/ч.

При ингаляции сальбутамола бронходилатация наступает уже через 4–5 мин, возрастает к 20-ой минуте и достигает максимума через 40–60 мин; продолжительность эффекта составляет 4–5 ч. Побочные эффекты – тремор, головная боль, головокружение [Кукес В.Г., 2001; Энциклопедия лекарств, 2001].

Если вышеуказанные мероприятия не дают положительного эффекта, то начинают внутривенное капельное введение эуфиллина или аминофиллина. Эуфиллин (аминофиллин) содержит 80% теофиллина и 20% этилендиамина. Перед введением аминофиллина необходимо выяснить, принимал ли больной ранее теофиллин. Эуфиллин (аминофиллин) вводят в виде длительной внутривенной капельной инфузии со скоростью 0,9– 1,2 мг/кг/ч. Дозу аминофиллина подбирают так, чтобы уровень теофиллина в сыворотке составлял 10–20 мкг/мл. К побочным эффектам эуфиллина относятся головная боль, тахикардия, нарушения ритма сердца, артериальная гипотония, тремор, рвота и эпилептические припадки. При назначении аминофиллина в комбинации с β_2 -адреностимуляторами необходим постоянный мониторинг ЭКГ [Гулло А. и соавт., 1997; Белоусов Ю.Б. и соавт., 1993; Еренков В.А., 1988; Кукес В.Г., 2001; Ражев С.В. и соавт., 1997; Греф Дж., 1997; Морган Дж. Э., Михаил М.С., 2000; Энциклопедия лекарств, 2001].

При развитии тяжелого токсикоза с явлениями сердечно-сосудистой недостаточности, сопровождающейся гипотензией, а также при выраженном бронхоспазме назначают **кортикостероиды**. По данным литературы, механизм действия кортикостероидов при заболеваниях легких, сопровождающихся бронхоспазмом, тяжелым токсикозом с явлениями сердечно-сосудистой недостаточности, заключается в торможении синтеза или высвобождения медиаторов воспаления; в потенцировании эффекта катехоламинов за счет усиления действия цАМФ; торможении М-холинергической стимуляции в связи со снижением количества и/или

функциональной активности цАМФ у детей; в прямом действии на гладкие мышцы бронхов. Таким образом, эффект кортикостероидной терапии связан с подавлением воспаления в дыхательных путях и увеличением чувствительности к β -адренергическим средствам [Еренков В.А., 1988; Шамбах Х., 1988; Белоусов Ю.Б. и соавт., 1993; Греф Дж., 1997; Кукес В.Г., 2001; Энциклопедия лекарств, 2001].

Основным правилом кортикостероидной терапии является назначение с самого начала адекватных тяжести заболевания высоких доз препарата с последующим их снижением. Чем тяжелее токсикоз, астматический статус, сердечно-сосудистая недостаточность, тем больше показаний к немедленной терапии высокими дозами кортикостероидов [Папаян А.В., Цыбульский Э.К., 1984; Шамбах Х., 1988; Белоусов Ю.Б. и соавт., 1993; Гулло А. и соавт., 1997; Греф Дж., 1997; Малышев В.Д., 1997; Морган Дж. Э., Михаил М.С., 2000]. Вводят метилпреднизолон в дозе 0,5–1 мг/кг через каждые 6 ч перорально, внутривенно или внутримышечно в первый день, через каждые 12 ч – во второй день, затем по 1,0 мг/кг ежедневно, уменьшая до минимальной эффективной дозы [Рябов Г.А., 1994; Греф Дж., 1997]. Результативно внутривенное введение преднизолона в дозе 0,5–1 мг/кг каждые 6 ч в течение первых суток, через каждые 12 ч в течение следующих суток, затем 1,0 мг/кг/сут. Можно также внутривенно или внутримышечно вводить гидрокортизон в дозе 2–4 мг/кг каждые 3–6 ч (оптимальная суточная доза – 6–9 мг/кг) или бетаметазон в дозах 0,021–0,125 мг/кг (внутримышечно). Если терапия неэффективна, дозу препарата увеличивают. Частота введения этих препаратов – не реже 6 раз в сутки.

Астматический статус, по мнению ряда авторов, купируется не столько величиной отдельных доз, сколько продолжительностью лечения [Еренков В.А., 1988; Белоусов Ю.Б. и соавт., 1993; Малышев В.Д., 1997; Греф Дж., 1997; Кукес В.Г., 2001]. После выведения больного из астматического статуса дозы кортикостероидов постепенно уменьшают – примерно на 25% каждый последующий день. Внутривенное введение заменяют пероральным. В первый день преднизолон перорально назначается в дозе, эквивалентной парентеральной, в каждый последующий день дозу преднизолона уменьшают, вплоть до полной его отмены [Белоусов Ю.Б. и соавт., 1993; Малышев В.Д., 1997; Греф Дж., 1997; Ражев С.В. и соавт., 1997].

По своей активности кортикостероиды неравноценны и их обычно сравнивают с гидрокортизоном или преднизолоном (см. гл. 19).

По данным клинических фармакологов, соответственно данным периода биологической полужизни кортикостероидных гормонов их разделяют на стероиды быстрого, среднего и длительного действия. К быстродействующим кортикостероидам относятся гидрокортизон и кортизон. Средняя продолжительность действия характерна для предни-

золона, преднизона, метилпреднизолона и триамцинолона. Наиболее длительное действие отмечается у бетаметазона и дексаметазона [Еренков В.А., 1988; Белоусов Ю.Б. и соавт., 1993; Кукес В.Г., 2001; Энциклопедия лекарств, 2001].

Приступы бронхиальной астмы, тяжелый токсикоз при пневмонии и других заболеваниях легких сопровождаются явлениями дегидратации, в связи с чем больные нуждаются в *инфузионной терапии*. Показаниями для ее назначения служат тяжелое состояние, выраженный токсикоз, сопровождающийся нарушением функции центральной нервной системы (кома), стойкой гипертермией, потерей жидкости через желудочно-кишечный тракт. При расчете объема и состава инфузионной терапии целесообразно воспользоваться формулами ряда авторов, обобщенными В.А.Михельсоном и соавт. [Ражев С.В. и соавт., 1997].

При тяжелом приступе бронхиальной астмы или выраженном токсикозе при пневмонии пероральный прием жидкости может спровоцировать рвоту, поэтому показана инфузионная терапия. В первые 12 ч, как правило, вводят физиологический раствор с 5% раствором глюкозы, или какой-либо из сбалансированных растворов электролитов (трисоль, ацесоль и др.); при терапии кортикостероидами и сердечными гликозидами в инфузионный раствор добавляют хлорид калия (20–40 мэкв/л) соответственно дефициту калия в сыворотке крови.

При выраженном токсикозе объем вводимых растворов должен в 1,5 раза превышать минимальную потребность в воде. Впоследствии его корректируют в зависимости от состояния больного.

При нерезко выраженном токсикозе и на фоне бронхоспазма введение растворов, содержащих соли натрия, ограничивают.

Нельзя проводить инфузионную терапию при показаниях центрального венозного давления выше 12 см вод. ст.

Для коррекции метаболического ацидоза (рН должен быть не ниже 7,25 мм рт. ст.) целесообразно применение малых доз гидрокарбоната натрия, который способствует улучшению дренажной функции бронхов. Не следует допускать перехода метаболического ацидоза в алкалоз.

Необходимо подчеркнуть, что катетеризация подключичной вены при астматическом статусе и резко выраженной легочной эмфиземе требует определенного опыта и осторожности, поскольку может осложниться пневмотораксом. Безопаснее катетеризация внутренней яремной вены или бедренной вены [Папаян А.В., Цыбульский Э.К., 1984; Еренков В.А., 1988; Малышев В.Д., 1997; Греф Дж., 1997; Ражев С.В. и соавт., 1997].

При лечении острого респираторного дистресс-синдрома большую роль играют объемы и качественный состав инфузионно-трансфузионных средств. При учете баланса жидкостей должны учитываться перспирационные потери. Их доля тем выше, чем меньше возраст ребенка.

Необходим строгий контроль за введением коллоидных препаратов. Их следует вводить через определенные интервалы в течение суток (через 4–6–8 ч). Это важный момент, который позволяет при проведении инфузионной терапии поддерживать постоянство онкотического давления и помогает сбалансировать соотношения внутрисосудистого объема и объема интерстициальной жидкости.

Из коллоидных растворов при остром респираторном дистресс-синдроме желательно применять альбумин, свежемороженную плазму или 6%–10% раствор ИНФУКОЛ ГЭК [Справочник Видаль, 2001]. Так, мы часто пользуемся введением 5–10% растворов альбумина, разведенных на ионостериле в соотношении 1:1.

Инфукол ГЭК 6% и 10% - препараты гидроксипропилированного крахмала типа Pentastarch (HES 200/0,5), представляют собой новое поколение коллоидных плазмозамещающих растворов для внутривенного вливания при гиповолемических состояниях, шоке и нарушениях микроциркуляции. Препарат Инфукол ГЭК 6% и 10% может назначаться при инфузионной терапии на фоне общепринятого лечения гиповолемии и нарушений микроциркуляции. Препарат Инфукол ГЭК 6% и 10% применяется в качестве основной инфузионной монотерапии или как дополнительное средство на фоне основного лечения. Препарат вводят внутривенно в дозе от 6, 15 до 50 мл/кг массы тела. Скорость инфузии составляет от 2 мл до 30 мл на кг массы тела в час, в среднем – $9,4 \pm 1,48$ мл/кг/ч [Альес В.Ф. и соавт., 1998; Степанова Н.А. и соавт., 1997, 1999; Молчанов И.В. и соавт., 1999; Справочник Видаль, 2001].

Соотношение коллоидных и кристаллоидных растворов должно соблюдаться в зависимости от клинической ситуации. Препараты вводят через перфузоры в течение 4–6 ч, что позволяет вводить их, при необходимости, даже при отеке легких.

Еще недавно лучшим средством, способным ликвидировать циркуляторную и гемическую формы гипоксии, значительно улучшить доставку кислорода, было переливание донорской эритроцитарной массы. Однако в последнее время отношение к трансфузионной терапии существенным образом изменилось, так как риск, связанный с гемотрансфузией, может превысить ее лечебный эффект.

Необходимо переливать эритроцитарную массу сроком годности не более 3 суток, лучше через гемофильтры, которые задерживают агрегаты эритроцитов. Применение гемофильтров практически снимает вопрос микроэмболизации сосудистого русла, уменьшает число случаев острого респираторного дистресс-синдрома. Гораздо перспективнее использовать отмые эритроциты. Переливать отмые эритроциты необходимо в первые сутки от момента заготовки и тоже желательно через гемофильтры.

Инотропная поддержка состоит в увеличении сократительной способности миокарда и назначении таких препаратов, как допамин, добутрекс. Инотропные препараты увеличивают сердечный выброс и способствуют увеличению доставки кислорода.

Особое значение имеет медикаментозное лечение при правожелудочковой сердечной недостаточности вследствие легочной гипертензии. Речь идет о назначении сердечных гликозидов или других инотропных средств, снижении нагрузки на сердце [Еренков В.А., 1988; Белюсов Ю.Б. и соавт., 1993; Рябов Г.А., 1994; Малышев В.Д., 1997; Греф Дж., 1997; Альес В.Ф. и соавт., 1998; Морган Дж. Э., Михаил М.С., 2000; Кукес В.Г., 2001].

Дигитализацию производят в 2 приема. На первом создают запас **дигоксина** в организме: вводят половину насыщающей дозы, далее через 12 и 24 ч – по четверти насыщающей дозы. Затем назначают поддерживающее лечение – 1/8 насыщающей дозы каждые 12 ч (т.е. 1/4 насыщающей дозы в сутки). Средние насыщающие дозы у недоношенных новорожденных – 0,02 мг/кг внутрь; у доношенных новорожденных – 0,03 мг/кг внутрь; у детей от 1 мес. до 2 лет – 0,04 мг/кг внутрь; у детей старше 2 лет – 0,03–0,04 мг/кг внутрь; у взрослых максимальная насыщающая доза – 1 мг/сут внутрь. При внутривенном введении дозу уменьшают на 25%.

Дигоксин не удаляется из организма при диализе и искусственном кровообращении, при почечной недостаточности требуется тщательное наблюдение. Побочное действие дигоксина – аритмии, желудочно-кишечные расстройства, неврологические нарушения [Еренков В.А., 1988; Гулло А. и соавт., 1997; Греф Дж., 1997; Ражев С.В. и соавт., 1997; Stoelting R.K., 1991].

Легочная гипертензия может возникнуть как исход различных критических состояний. Патогенетическим средством лечения служат препараты, которые снижают давление в легочной артерии. Легочная гипертензия является характерной чертой разных форм дыхательной недостаточности у детей (персистирующая легочная гипертензия новорожденных, некоторые врожденные пороки сердца, а также острые и хронические заболевания легких у детей старшего возраста). Использование легочных вазодилататоров в ряде случаев дает положительный эффект [Еренков В.А., 1988; Ражев С.В. и соавт., 1997; Саладино Р., МакМанус М., 1997; Морган Дж. Э., Михаил М.С., 2000; Кукес В.Г., 2001].

Всем больным в критическом состоянии при наличии сердечной недостаточности, сопровождающей дыхательные нарушения, рекомендуется не только респираторная поддержка, но обязательно осуществляется инфузионная терапия с добавлением инотропных препаратов для увеличения сердечного выброса. Обычная терапевтическая доза **допамина** составляет 5–20 мкг/кг/мин внутривенно в виде длительной ин-

фузии с помощью инфузомата. Начинают введение с небольшой дозы (2 мкг/кг/мин), затем ее постепенно увеличивают до достижения эффекта. В низких дозах (меньше 5 мкг/кг/мин) допамин вызывает расширение почечных сосудов. В высоких дозах (более 10 мкг/кг/мин) он может привести к нежелательным последствиям – повышению общего периферического сопротивления сосудов и частоты сердечных сокращений [Николаенко Э.М., 1997; Ражев С.В. и соавт., 1997]. В нашей клинике обычно назначают допамин в дозе 4–8 мкг/кг/мин. Показания для инотропной терапии – тяжелые сердечная и дыхательная недостаточность любой этиологии и нозологии.

При сердечной недостаточности, устойчивой к дигоксину и диуретикам, показаны *вазодилататоры*, уменьшающие общее периферическое сопротивление и диастолическое давление в желудочках. Вазодилататоры наиболее эффективны при очень низком сердечном выбросе, застое в малом круге кровообращения. Препараты, снижающие артериальное сопротивление, преимущественно повышают сердечный выброс, тогда как препараты, снижающие тонус вен, уменьшают симптомы застоя, возникающего вследствие повышенного диастолического давления в желудочках. Ряд авторов рекомендует проводить неотложное лечение нитропруссидом натрия, который снижает как артериальное, так и венозное сопротивление, увеличивает сердечный выброс и уменьшает симптомы застоя [Ражев С.В. и соавт., 1997; Саладино Р., Мак-Манус М., 1997]. Однако в нашей клинике нитропруссид натрия не используется в связи с недостаточным клиническим опытом применения его в детской практике.

Длительное поддерживающее лечение препаратами, блокирующими образование ангиотензина II, способствует уменьшению посленагрузки на сердце. Эти вазодилататоры действуют на артериальное и венозное русло. Доза **каптоприла** составляет 0,5–0,3 мг/кг/сут в 3 приема. **Эналаприл** применяют только у детей старшего возраста по 2–10 мг 2 раза в сутки [Греф Дж., 1997; Саладино Р., Мак-Манус М., 1997]. В нашей клинике каптоприл используют при выраженной гипертензии в большом и малом круге кровообращения у детей старшего возраста в дозах 0,3 мг/кг/сут в 2–3 приема.

Для ограничения потребления натрия назначают бессолевую диету, грудным детям – высококалорийные смеси с низким содержанием натрия.

Ограничение жидкости необходимо только в тех случаях, когда тяжелая сердечная недостаточность сопровождается гипотонической гипонатриемией. Нельзя ограничивать потребление смесей у грудных детей.

Практически уже на первых фазах развития острого респираторного дистресс-синдрома показана терапия *диуретиками*. Результаты лечения диуретиками зависят от почечной перфузии, электролитного и кислотно-основного состояния. Диуретики могут вызвать глубокие изме-

нения электролитного состава, поэтому необходимо исследовать содержание электролитов в крови. Гипокалиемия в результате лечения диуретиками, особенно на фоне приема сердечных гликозидов, опасна [Греф Дж., 1997; Саладино Р., Мак-Манус М., 1997].

Фуросемид и этакриновая кислота – сильные диуретики, которые различаются по химической структуре, но обладают схожим диуретическим действием – блокируют реабсорбцию ионов хлора в восходящем отделе петли Генле. Предпочтение в данном случае отдается лазиксу (фуросемиду). Суточная доза лазикса обычно колеблется от 0,3 до 1,0 мг/кг. Вводится он внутривенно 3–4 раза в сутки с равными интервалами. Дозы этакриновой кислоты – 1 мг/кг внутривенно и 2–3 мг/кг внутрь. Начало действия фуросемида – через 5 мин, этакриновой кислоты – через 15 мин после внутривенного введения. Максимум действия этих диуретиков – через 45 мин–1 ч. Продолжительность действия фуросемида при внутривенном введении 2 ч, при пероральном – 4–6 ч. Продолжительность действия этакриновой кислоты при внутривенном введении 3 ч, после перорального приема – 6–8 ч. Препараты могут вызвать избыточный диурез, их не следует, за редким исключением, назначать детям, не получавшим диуретики, если невозможно непрерывное наблюдение за уровнями электролитов, особенно калием, в плазме.

Лазикс, практически не действуя на системную гемодинамику, влияет на легочный кровоток, снижает давление в легочной артерии, легочных капиллярах и общее легочное сопротивление. Это один из внеренальных эффектов действия лазикса.

Побочное действие диуретических препаратов в том, что они вызывают гиповолемию и гипокалиемию, могут приводить к гиперурикемии. Описаны случаи преходящей и даже постоянной глухоты, особенно при проведении лечения этакриновой кислотой (возможно, в результате изменения электролитного состава эндолимфы). Изредка возникают желудочно-кишечные расстройства, угнетение костномозгового кровообращения, сыпь и парестезии [Греф Дж., 1997; Саладино Р., Мак-Манус М., 1997].

Тиазидные диуретики – производные сульфаниламидов – характеризуются средней силой действия и низкой токсичностью. Они блокируют реабсорбцию Na^+ в восходящем отделе петли Генле. В педиатрии наиболее часто используют **хлортиазид** и **гидрохлортиазид** в дозе 2–3 мг/кг/сут перорально. Продолжительность действия – 6–12 ч.

Побочным действием этих препаратов является развитие при длительном приеме гипокалиемии. Это можно предупредить путем назначения тиазидных диуретиков через день, увеличивая потребление калия с пищей, применяя растворы калия или используя **калийсберегающие диуретики**, такие, как **спиронолактон** или **триамтерен**. Необходимо периодически

определять уровень калия в плазме крови, особенно в начале терапии. Побочные реакции, проявляющиеся тромбопенией, лейкопенией и васкулитом, наблюдаются редко. Возможны гипергликемия, обострение сахарного диабета и гиперурикемия. Обычно тиазидные диуретики назначают только при хронических заболеваниях, не требующих срочной дегидратации и при возможности приема через рот [Греф Дж., 1997; Саладино Р., Мак-Манус М., 1997].

Осмотические диуретики (маннитол) при заболеваниях легких мы не используем из-за опасности нарастания легочной гипертензии.

При недостаточной эффективности медикаментозной терапии требуется респираторная поддержка, которая осуществляется в условиях реанимационного отделения. Ряд авторов предлагает неинвазивную вентиляцию легких с использованием лицевой или назальной маски. Эти методики уменьшают потребность в интубации трахеи и позволяют улучшить клинический исход при обострении обструктивных заболеваний легких [Греф Дж., 1997; Саладино Р., Мак-Манус М., 1997; West J.B., 1990].

Показаниями к интубации трахеи и ИВЛ является недостаточная эффективность неинвазивной вентиляции, неуклонное прогрессирование бронхоспазма, нарушение сознания, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, слабость дыхательной мускулатуры, рН меньше 7,25, нарастание гиперкапнии и гипоксемии (артериальная сатурация на фоне оксигенотерапии менее 85%), а также ситуации, угрожающие жизни пациента. ИВЛ может рассматриваться как важная составная часть терапии этих заболеваний, однако при ИВЛ на фоне обструктивных заболеваний легких очень высок риск баротравмы, т.к. при повышении сопротивления в дыхательных путях в ряде легочных зон может возникать перераздувание участков с низкими временными константами [Чучалин А.Г., 1985; Малышев В.Д., 1997; Альес В.Ф. и соавт., 1998; Лекманов А.У. и соавт., 2000; Rodriguez-Roisin R. et al., 1989; West J.B., 1990].

Перед интубацией трахеи ребенок должен быть подключен к кардиомонитору или пульсоксиметру. Для предупреждения нарушений со стороны ЦНС и сердца необходимо проведение интубации трахеи на фоне наркоза. Для премедикации внутривенно вводят атропин (0,1% р-р по 0,025 мл /год жизни при отсутствии чрезмерной тахикардии) или метацин (0,1% р-р по 0,025–0,05 мл/год жизни при тахикардии), а также седуксен или его аналоги (0,1–0,2 мг/кг). Проводят наркоз аппаратно – масочным способом фторотаном или внутривенно оксибутиратом натрия (20% р-р по 100-150 мг/кг), вводят внутривенно антидеполяризующие миорелаксанты короткого действия (анатруксоний – 0,5-0,6 мг/кг) на фоне ингаляции 100% кислорода.

ИВЛ осуществляют вначале 100% кислородом, в режиме нормовентиляции (соотношение вдох/выдох = 1:2 и 1:3). Постепенно переходят на вентиляцию 50% кислородом. При необходимости для синхрониза-

ции с респиратором внутривенно вводят седуксен и его аналоги (по 0,1 мг/кг) или оксибутират натрия (50–75 мг/кг). Во время проведения ИВЛ продолжают начатую медикаментозную и инфузионную терапию. Обязателен тщательный физикальный и рентгенографический контроль, чтобы исключить осложнения (эмфизема средостения, пневмоторакс и нарастающая эмфизема легких, неправильное положение интубационной трубки). Каждые 1–2 ч в трахею вводят по 2–5 мл подогретого до 37°C физиологического раствора и затем удаляют секрет. Следует добиваться минимального давления в системе “аппарат – больной”. Параметры ИВЛ устанавливают индивидуально для каждого ребенка.

Чем раньше начата респираторная поддержка, тем эффективней конечный результат.

Следует подчеркнуть, что само понятие острый респираторный дистресс-синдром включает в себя *артериальную гипоксемию, рефрактерную к оксигенотерапии*. Даже применение высоких концентраций кислорода во вдыхаемом воздухе не приводит к устранению гипоксемии.

Патофизиологическими эффектами токсического действия кислорода являются: угнетение дыхания, снижение сердечного выброса, вазодилатация легочных сосудов, повышение системного сосудистого сопротивления, угнетение эритропоэза. Данные изменения быстро обратимы и переносятся пациентами в течение короткого периода времени. На фоне длительной оксигенотерапии при повышенных концентрациях кислорода развиваются разнообразные поражения трахеобронхиального дерева: трахеобронхиты, ателектазы, бронхопальмональная дисплазия, пневмонии, поражение глаз в форме ретроленточной фиброплазии и миопии, нарушения ЦНС в форме параличей.

Трудности в лечении состоят в том, что не известны фармакологические препараты, устраняющие гипероксические состояния.

Снизить токсическую концентрацию кислорода позволяют следующие методы искусственной вентиляции легких: установление адекватного положительного давления в конце вдоха (PEEP), установление постоянного положительного давления в дыхательных путях, снижение среднего давления в дыхательных путях.

У детей при угрозе нарастающей артериальной гипоксемии необходимо проводить искусственную вентиляцию легких с помощью современных респираторов, позволяющих осуществлять наиболее комфортную вентиляцию с минимальной баротравмой. Оптимальным режимом в данной ситуации является принудительная искусственная вентиляция легких с положительным давлением в конце вдоха, равным 5–12 см вод. ст. Это позволяет улучшить оксигенацию за счет уменьшения спадания альвеол, снижения дыхательного объема и увеличения частоты дыхания. Отношение вдоха к выдоху составляет в этой ситуации 1:2–2,5. Концен-

трация кислорода во вдыхаемом воздухе подбирается в каждом случае индивидуально под контролем артерио-венозной разницы по кислороду. На этом фоне после стабилизации состояния больного необходимо решать вопросы о снижении положительного давления в конце вдоха при искусственной вентиляции легких и переводе пациента на вспомогательные виды вентиляции.

Литература

- Альес В.Ф., Андреев А.Г., Астамиров М.К. // Транспорт кислорода и газовый состав крови в норме и у больных, находящихся в критических состояниях. / Новости науки и техники. – Сер. Медицина. – Вып. Реаниматология и интенсивная терапия. – М., 1998. – №2. – С. 7–16.
- Гершвин М. Бронхиальная астма. Принципы диагностики и лечения. – М., 1984
- Гулло А., Сильвестри Л., Берло Дж. // Пациент нехирургического профиля в ОРИТ (пер. с англ. и нем.). / под ред. Э.В.Недашковского. – Архангельск – Тромсе. – 1997. – С. 176–180.
- Использование инфукола во время операций у детей / Н.А.Степанова, В.А.Красовский, С.В.Карпович, Т.Е.Табакина и др. // Сб. Мат V Конгр Педиатров России. – М., 1999. – С. 463–464.
- Клиническая фармакология и фармакотерапия. / Рук-во для врачей / Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепехин В.К. – М.: Изд-во “Универсум” – 1993. – С. 399.
- Кукес В.Г. Клиническая фармакология. – М., 2000.
- Лекманов А.У., Балаболкин И.И., Дорошенко А.Н. Астматическое состояние у детей: принципы диагностики и интенсивной терапии. // Детский доктор. – 2000. – № 1. – С. 14–17.
- Еренков В.А. Неотложная помощь в педиатрии. // Справочник. – Кишинев, 1988. – С. 304.
- Малышев В.Д. Интенсивная терапия. – М., 1997. – С. 33.
- Молчанов И.В., Серов В.Н., Михельсон В.А. и др. ИНФУКОЛ ГЭК – плазмозамещающий раствор на основе гидроксипропилированного крахмала второго поколения. Экономические аспекты современной инфузионно-трансфузионной терапии. // Вестник службы крови России. – 1999. – №4. – С. 11–21.
- Морган Дж. Э. – мл., Михаил М. С. Клиническая анестезиология. / Кн.2., пер. с англ. – СПб.: Изд-во БИНОМ, Невский Диалект. – 2000. – С. 366.
- Николаенко Э.М. Использование добутамина при лечении больных в критических состояниях (часть 1). // Вестн. интенс. терапии. – 1997. – № 1,2. – С. 18–24.
- Николаенко Э.М. Использование добутамина при лечении больных в критических состояниях (часть 2). // Вестн. интенс. терапии. – 1997. – № 3. – С. 14 – 16.
- Папаян А.В., Цыбульский Э.К. Острые токсикозы в раннем детском возрасте. Л.: Медицина. – 1984. – С. 232.
- Патофизиологические механизмы нарушений доставки, потребления и экстракции кислорода при критических состояниях. Методы их интенсивной терапии. / В.Ф.Альес,

- Н.А. Степанова, О.А. Гольдина, Ю.В. Горбачевский // *Вестн. Интенс. терапии.* – 1998. – №4. – С. 8–12.
- Греф Дж. (ред) *Педиатрия (пер. с англ.)*. – М.: Практика. – 1997. – С. 912.
- Ражев С.В., Степаненко С.М., Сидоров В.А. // *Лекарственные препараты в детской анестезиологии и интенсивной терапии (для детских анестезиологов-реаниматологов)* под ред. В.А. Михельсона. – Медицинский информац. Центр “ИнтерМед-Лайн”. 1997.
- Рябов Г.А. *Синдромы критических состояний.* – М.: Медицина – 1994. – С. 368.
- Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России.* – М., 2001.
- Степанова Н.А., Альес В.Ф., Смирнова С.Е. и др. Применение 6% раствора гидроксиэтилполисахарида во время операций у детей с тяжелой хирургической патологией. // *Вестн. интенс. терапии.* – 1997. – №4. – С. 51–53.
- Саладино Р., Мак-Манус М. Неотложные состояния. В кн.: *Педиатрия* /под ред. Дж. Грефа. (пер. с англ.). – М.: Практика. – 1997. – С. 67–133.
- Чучалин А.Г. *Бронхиальная астма.* – М., 1985.
- Шамбах Х. *Гормонотерапия.* – М., 1988.
- Энциклопедия лекарств // Регистр лекарственных средств России.* – изд. 8. – М., 2001. – С. 1504.
- Rodriguez-Roisin R., Ballester E., Roca J. et al. Mechanisms of hypoxemia in patients with status asthmaticus requiring mechanical ventilation. // *Am. Rev Respir Dis.* – 1989. – 139 – p. 732–739.
- Stoelting R.K. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice (2nd ed.)*. – Lippincott. – 1991
- West J.B. *Respiratory Physiology (4 th ed.)*. – Williams & Wilkins. – 1990.

Лекарственные средства, применяемые в пульмонологии

АБОМИН (Abominum)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат, получаемый из слизистой оболочки желудка телят и ягнят молочного возраста. Содержит сумму протеолитических ферментов. Активность определяют биологическим методом. В 1 г содержится 250000 ЕД.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушением переваривающей способности и понижением кислотности желудочного сока (гастриты, гастроэнтериты, энтероколиты и др.).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

В отдельных случаях отмечаются легкая тошнота, изжога.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Назначают внутрь во время еды по 1 таблетке 3 раза в день. Курс лечения 1-2 мес. При недостаточной эффективности разовую дозу можно увеличить до 3 таблеток, а курс лечения продлить до 3 мес. При острых гастритах, гастроэнтеритах и колитах назначают по 1 таблетке 3 раза в день в течение 2-3 дней.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки 50000 ЕД

АДРЕНАЛИН (Adrenalinum)

Эпинефрин*

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Стимулирует α - и β -адренорецепторы. Оказывает выраженное действие на гладкую мускулатуру внутренних органов, сердечно-сосудистую и дыхательную системы, активизирует жировой и углеводный обмен. Первая фаза действия обусловлена прежде всего стимуляцией β -адренорецепторов различных органов и проявляется тахикардией, увеличением сердечного выброса, повышением возбудимости и проводимости миокарда, артериоло- и бронходилатацией, а также снижением тонуса матки, ингибированием аллергических реакций и мобилизацией гликогена из печени и жирных кислот из жировых депо. Затем возбуждаются α -адренорецепторы и суживаются сосуды органов брюшной полости, кожи, слизистых оболочек, в меньшей степени - скелетных мышц, повышается АД (главным образом, систолическое), ОПСС; прессорный эффект может вызвать кратковременное рефлекторное замедление ЧСС. Введенный парентерально, очень быстро разрушается ферментами MAO и КОМТ. Экскреция метаболитов осуществляется почками.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Анафилактический шок, бронхоспастический синдром, гипогликемия вследствие передозировки инсулина, открытоугольная глаукома.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия, распространенный атеросклероз, тиреотоксикоз, сахарный диабет, закрытоугольная глаукома, беременность.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Повышение АД, нарушения ритма сердца, фибрилляция желудочков, беспокойство, тремор скелетной мускулатуры, стенокардия, тахикардия, головная боль, тошнота.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Усиливает эффект эуфиллина и препаратов, повышающих функцию щитовидной железы.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

П/к и в/м, реже в/в - по 0,3-1 мл 0,1% раствора. Внутрисердечно при остановке сердца - в разведении 1:10000, во время реанимационных мероприятий возможно введение его в нарастающей дозе - каждые 5 мин увеличивать дозу на 1 мл. Местно применяют для остановки кровотечений - используют тампоны, смоченные раствором препарата. Раствор для инъекций может быть использован в качестве глазных капель. Для профилактики аритмий на фоне эпинефрина назначают β -адреноблокаторы.

ФОРМА ВЫПУСКА

Раствор для инъекций 0,1% в ампулах 1 мл

АЗИТРОМИЦИН* (Azitromycin)**СИНОНИМЫ**

Азивокс, Азитрокс, Азитромицина гидриднат, Азитромицина моногидрат, Азитроцин, Веро-азитромицин, Зимакс, Зитролид, Сумазид, Сумамед, Сумамед форте.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Новый антибиотик из группы макролидов (азалидов). Ингибирует синтез белка т.к. угнетает пептидтранслоказу на стадии трансляции. Высокоэффективен в отношении грамположительных микроорганизмов, в том числе продуцирующих бета-лактамазу (стафилококки, стрептококки, пневмококки), грамотрицательных микроорганизмов (энтерококки, кишечная и гемофильная палочки, шигелла, сальмонелла), а также микоплазм, легионелл, бактериоидов. В большой концентрации оказывает бактерицидное действие. Активен в отношении гонококков, трихомонад, хламидий, спирохет. Устойчив в кислой среде желудка.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (ангина, скарлатина, отит, пневмония, бронхит), кожи и мягких тканей (рожа, инфицированный дерматит), урогенитального тракта.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженные нарушения функции печени и почек, гиперчувствительность.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Аллергические реакции, тошнота, рвота, транзиторное повышение активности печеночных ферментов.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Эффективен при приеме внутрь.

Детям старше 12 мес вводят в первый день по 10 мг/кг, затем в течение 4 дней по 5 мг/кг 1 раз в сутки.

Взрослым в 1-й день по 0,5 г 1 раз в сутки, со 2-го по 5-й день - по 0,25 г 1 раз в сутки. При урогенитальных заболеваниях назначают по 1 г однократно.

ФОРМА ВЫПУСКА

Азитромицин, Зитролид: Капсулы 0,25

Сумамед: Таблетки 0,125; 0,5

АЗТРЕОНАМ* (Aztreonam)**СИНОНИМЫ**

Азактан

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Синтетический моноциклический бета-лактамы антибиотик. Оказывает бактерицидное действие главным образом на грамотрицательные бактерии. Относительно устойчив действию бета-лактамаз. Практически неактивен по отношению к грамположительным аэробам и анаэробам. Между азтреономом и аминогликозидами существует перекрестная резистентность.

ПОКАЗАНИЯ

Применяют при тяжелых бактериальных инфекциях (мочевых путей, нижних дыхательных путей, септицемии, инфекциях кожи и др.) чувствительных к азтреонону.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженные нарушения печени, почек, гиперчувствительность.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Беременность, лактация.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Кожная сыпь, зуд, крапивница, лекарственная лихорадка, анафилактические реакции, головная боль, головокружение, стоматит, метеоризм, тошнота и рвота, диарея, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, эозинофилия, увеличение протромбинового времени и времени кровотечения, повышение уровней сывороточной аспаратаминофосфатазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, боль, припухлость в месте инъекции и тромбофлебит при в/в введении.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Нельзя смешивать раствор азтреонона с растворами других антибиотиков.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Детям старше 1 нед. до 2 лет вводят в/в или в/м из расчета 30 мг/кг каждые 6-8ч; старше 2-х лет - 50 мг/кг (каждые 6-8 ч).

Взрослым вводят в дозе 0,5-1-2 г каждые 8 ч. Максимальная суточная доза 8 г. В/в вводят при необходимости разовой инъекции в дозе выше 1 г (вводят медленно). При нарушении функции почек дозу препарата уменьшают.

ФОРМА ВЫПУСКА

Порошок для приготовления раствора для инъекций во флаконах 0,5; 1

АЛЬБУМИН* (Albuminum)**СИНОНИМЫ**

Зенальб-20, Плазбумин-20, Плазбумин-5, Постаб-альбумин сухой, Постаб-альбумин - раствор, Уман альбумин.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Плазмозамещающее, повышающее онкотическое давление, парентеральное питание. Восполняет дефицита альбумина плазмы, поддерживает коллоидно-осмотическое (онкотическое) давление крови, быстро повышает АД и ОЦК, увеличивает переход и способствует удержанию тканевой жидкости в кровяном русле, повышает резервы белкового питания тканей и органов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Шок (травматический, операционный и токсический), ожоги, сопровождающиеся дегидратацией и сгущением крови, гипопроотеинемия и гипоальбуминемия, поражения ЖКТ с нарушением пищеварения (язвенная болезнь, опухоли, затруднения проходимости желудочно-кишечного анастомоза и др.).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тромбоз, выраженная гипертензия, продолжающееся внутреннее кровотечение, тяжелые формы сердечной недостаточности.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

С осторожностью назначают при угнетении функции сердца (вследствие возможного возникновения острой сердечной недостаточности).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Повышение температуры тела, боли в поясничной области, крапивница.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

В/в капельно, в виде 20, 10 и 5% растворов. Дозу устанавливают индивидуально в зависимости от показаний и клинической картины. Обычно - со скоростью 50-60 капель/мин, разовая доза - 200 мл. Введение при дегидратации возможно только после предварительного обеспечения достаточного поступления жидкости (внутрь, парентерально).

ФОРМА ВЫПУСКА

Раствор 5% во флаконах 50, 100, 200 мг
20% во флаконах 10, 50 мг
25% во флаконах 10, 20, 50 мг

АЛЬДАКТОН (Aldactone)**Спиронолактон*****ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Диуретическое, калийсберегающее. Является конкурентным антагонистом альдостерона. В дистальных почечных канальцах повышает выведение натрия и воды, уменьшает - калия. Понижает АД.

ПОКАЗАНИЯ

Гиперальдостеронизм (первичный и идиопатический), диагностика гиперальдостеронизма, аденомы надпочечников, продуцирующие альдостерон; отечный синдром при хронической сердечной недостаточности, циррозе печени, нефротическом синдроме, нефропатии беременных; артериальная гипертензия, гипокалиемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Анурия, почечная недостаточность (острая, хроническая со значительным снижением функции почек); гиперкалиемия.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Диспепсия, диарея, головная боль, сонливость, атаксия, летаргия, психические расстройства, гинекомастия, снижение эрекции, расстройства менструального цикла, менструальноподобные кровотечения в климактерическом периоде, гирсутизм, снижение тембра голоса, гиперхлоремический алкалоз, аллергические реакции (сыпь, крапивница, лихорадка).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь. Детям - по 3,3 мг/кг массы тела в сутки. Взрослым при первичном гиперальдостеронизме в период подготовки к операции - 100-400 мг в сутки, при отказе от операции подбирается минимальная эффективная доза; при отеках (сердечного, печеночного и почечного происхождения) в начальной дозе - 100 мг в сутки в несколько приемов, через 5 дней, в зависимости от клинического эффекта, дозу уменьшают до 25 мг или увеличивают до 200 мг; при артериальной гипертензии - в начальной дозе по 50-100 мг в сутки в несколько приемов, через 2 нед возможно увеличение или снижение дозы (в зависимости от эффекта); при гипокалиемии, вызванной диуретиками - 25-100 мг в сутки.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки по 0,25; 0,1г.
Раствор для инъекций 0,02/мл по 5 мл.

АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛ (Alfacalcidol) ***СИНОНИМЫ**

Альфа-D₃-Тева, Ван-альфа, Оксидевит, Эталфа

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Жирорастворимый витамин, играющий важную роль в поддержании гомеостаза кальциевого и фосфорного обменов. Препарат увеличивает всасывание кальция и фосфатов из просвета тонкой кишки и увеличивает их концентрацию в крови. Уменьшает остеомалацию и способствует минерализации костной ткани. Снижает содержание в крови паратгормона. После приема внутрь, препарат быстро и полно всасывается из тонкой кишки. Пик концентрации в крови через 12 часов после однократной дозы. В крови связывается со специфическими альфа-глобулинами и транспортируется в печень, где превращается в активную форму: 1,25-дигидроксиголекальциферол. Продолжительность действия до 48 часов. Метаболизм в почках. Продукты биотрансформации экскретируются почками и желчью, примерно, в одинаковом соотношении.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Рахит, почечная остеодистрофия, гипопаратиреоз, гиперпаратиреоз с остеомалацией, тетания, сенильный остеопороз, остеопороз на фоне приема глюкокортикоидов, гипокальциемия, гипофосфатемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперкальциемия, гиперфосфатемия, гипервитаминоз D, беременность, кормление грудью, гиперчувствительность к препарату.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Атеросклероз, нарушение функций печени и почек.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Связаны с гиперкальциемией и гиперфосфатемией: запор или понос, ксеростомия, головная боль, полидипсия, полиниктурия, снижение аппетита, металлический привкус во рту, тошнота, рвота, повышенная утомляемость, боли в костях и мышцах, гипертензия, светобоязнь, аритмии, дисфория, снижение веса.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При совместном использовании с антацидами вызывает гипералюцинемию и гипермагниемию; противосудорожные препараты, барбитураты, холестирамин, минеральные масла - снижают эффективность препарата. Тиазидные диуретики, кальций- и фосфорсодержащие вещества, сердечные гликозиды - потенцируют побочные эффекты препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Для детей доза составляет 0,25 мкг/сут энтерально. Взрослые: начальная доза 1 мкг/сут энтерально, может повышаться на 0,5 мкг каждые 2-4 недели до 2 мкг/сут, а в редких случаях до 3 мкг/сут. Поддерживающая доза 0,25-1 мкг/сут.

ФОРМА ВЫПУСКА**Альфа-D₃-Тева:** Капсулы 0,25; 1 мкг**Ван-альфа:** Таблетки 0,25; 0,5; 1 мкг**Оксидевит:**

Капсулы 0,25; 0,5; 1 мкг

Раствор масляный во флаконах 0,0009% - 5 мл, 10 мл

Этальфа:

Капсулы 0,25; 1 мкг

Раствор 2 мкг/мл - 0,5; 1 мл в ампулах

Капли оральные 2 мкг/мл во флаконах по 20 мл

АМБРОКСОЛ* (Ambroxol)**СИНОНИМЫ**

Амробене, Амброгексал, Амброксол, Амбrolан, Амбросан, Дефлегмин, Лазолван, Медовен, Мукогельван, Фервекс от кашля, Халиксол

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Отхаркивающее, муколитическое, повышает выработку сурфактанта. Стимулирует серозные клетки желез слизистой оболочки бронхов, увеличивает содержание слизистого секрета, нормализует нарушенное соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты. Уменьшает вязкость мокроты, увеличивает содержание сурфактанта в легких, ускоряет мукоцилиарный транспорт.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Острые и хронические заболевания дыхательных путей с болезненным отделением слизи (бронхиты, в том числе астматоидные, бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь), воспалительные заболевания полости носоглотки.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, нарушение моторики бронхов и увеличение секреции (злокачественный реснитчатый синдром мерцательного эпителия бронхов).

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Не рекомендуется в I триместр беременности, на период лечения следует отказаться от грудного вскармливания.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Сухость в полости рта и дыхательных путях, гиперсаливация, увеличение носовой секреции, желудочный дискомфорт, запор, понос, дизурия, аллергические реакции (кожная сыпь, ангионевротический отек, одышка, озноб, гипертермия, редко - аллергический контактный дерматит, анафилактический шок).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не назначать с противокашлевыми средствами (может образоваться опасное скопление неоткашливаемой слизи). Способствует проникно-

вению амоксициллина, цефуроксина, эритромицина, доксициклина в бронхиальную слизь.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, после еды, запивая небольшим количеством жидкости, и ингаляционно. Детям до 12 лет назначают по 1/2 табл. 3 раза в день. Раствор детям до 2 лет назначают по 1 мл (20 капель) 2 раза в день, 2–5 лет – по 1 мл 3 раза в день, старше 5 лет – по 2 мл 2-3 раза в день. Сироп детям до 2 лет назначают по 2,5 мл (1/2 мерной ложки) 2 раза в день, 2–5 лет - по 2,5 мл 3 раза в день, старше 5 лет - по 5 мл 2-3 раза в день; взрослым в первые 2-3 дня назначают по 10 мл 3 раза в день, затем по 5 мл 3 раза в день.

Взрослым вначале назначают по 1 табл. или по 4 мл раствора 3 раза в день; при длительном лечении дозу уменьшают до 1 табл. или 2 мл раствора 2 раза в день. Для ингаляции детям до 5 лет – по 40 капель 1–2 раза в день; детям старше 5 лет и взрослым – по 40–60 капель раствора 1–2 раза в день.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Для поддержания способности амброксола разжижать слизь рекомендуют обильное питье.

ФОРМА ВЫПУСКА

Амробене:

Сироп 15 мг 15 мл во флаконах

Капсулы 0,075,

Суппозитории - 015; 0,03

Раствор оральный и для ингаляций 7,5 мг/мл - 40 мл во флаконах

Амброгексал:

Раствор орал. И д/ингал. 7,5 мг/мл

Таблетки 0,03; 0,06; табл. Шип. 0,06

Сироп 0,003/мл – 100; 250 мл

Амброксол:

Табл. 0,03

Табл. шип. 0,03

Р-р д/инф 7,5 мг/мл

Р-р д/ин 15 мг/2мл в амп

Сироп 15 мг/5 мл

Амбролан:

Капс ретард 0,075

Сироп 15мг/5 мл, фл. 100мл

Табл. 0,03

Р-р орал. и д/ингал. 7,5 мг/мл во фл. по 40 мл

Амбросан:

Табл.0,03

Дефелегмин**Лазолван:**

Табл. 0,03

Р-р орал. и д/ингал 15 мг/2 мл во фл. 100 мл

Сироп 15мг/2 мл во фл. 2 мл; 30 мг/5 мл во фл. 100 мл

Медовент:

Табл.0,03

Элексир 0,015/5 мл во фл 100 мл

Капс. ретард 0,075

Мукосольван:

Конц д/ инф. 0,02/мл во фл. 50 мл

Фервекс от кашля

Гран. доз д/р-ра орал.

Халиксол:

Табл. 0,03

Сироп 0,3/100 мл в бут. по 100 мл

АМИКАЦИН* (*Amikacinum*)**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Является одним из наиболее активных антибиотиков-аминогликозидов. Блокирует 30S субъединицу рибосомальной мембраны, останавливает синтез белка в бактериальных клетках. Обладает широким спектром антибактериальной активности. Эффективен в отношении грамположительных и, особенно, грамотрицательных бактерий.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Инфекции желчевыводящих путей, остеомиелит, артрит, менингит, пневмония, перитонит, сепсис, инфекции мочевыводящих путей, гнойные инфекции, инфекционно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, ботулизм, миастения, паркинсонизм, неврит слухового нерва, нарушения функции почек, гипокоагуляция.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Беременность (только по жизненным показаниям), лактация.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Поражение почек, мышечные судороги, снижение слуха, шум в ушах и их заложенность, головокружение, тошнота, рвота, шаткость походки, затруднение дыхания, повышенная кровоточивость, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, повышение уровня билирубина, печеночных ферментов, аллергические реакции; гиперемия и болезненность в месте введения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препарат усиливает побочные эффекты ото- и нефротоксичных средств, миорелаксантов, полимиксинов, метоксифлурана. Снижает активность антимиастенических средств. Индометацин при парентеральном использовании замедляет выведение препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

В/м, в/в. Независимо от способа введения доза для детей и взрослых составляет 10 мг/кг 2 – 3 раза в сутки. При инфекциях, вызванных синегнойной палочкой дозу увеличивают до 15 мг/кг. Курс лечения при в\в введении – 3-7 дней, при в/м – 7-10 дней. При нарушении выделительной функции почек дозу снижают или увеличивают интервалы между инъекциями. В случае отсутствия лечебного эффекта в течение 5 дней переходят на лечение другими препаратами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Р-р д/ин. 0,1/2мл в амп. 2 мл

Р-р д/ин. 0,25/2мл в амп. 2 мл

Р-р д/ин. 0,5/2мл в амп. 2 мл

АМИНОФИЛЛИН* (Aminophylline)**СИНОНИМЫ**

Эуфиллин, Эуфилонг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Оказывает бронходилатирующее, спазмолитическое, диуретическое, токолитическое действие. Ингибирует фосфодиэстеразу и стабилизирует цАМФ, снижает концентрацию интрацеллюлярного кальция. Кроме этого блокирует аденозиновые рецепторы, подавляет эффекты простагландинов на гладкие мышцы, снижает выброс гистамина и лейкотриенов из тучных клеток. Быстро всасывается из ЖКТ после перорального введения. Пища снижает скорость абсорбции, не влияя на ее величину (большие объемы жидкости и белки ускоряют процесс). Этот параметр также зависит и от дозировки, чем выше принятая доза, тем ниже скорость абсорбции. В крови с белками плазмы связывается до 60% (у здоровых взрослых), у новорожденных данный показатель составляет 86%. Вызывает расслабление гладкой мускулатуры бронхов, коронарных, церебральных и легочных сосудов, ЖКТ, желчевыводящих путей; повышает сократимость скелетных мышц (в том числе дыхательных). Расширение сосудов почечных клубочков сопровождается ускорением фильтрации и увеличением диуреза. Активирует дыхательный центр продолговатого мозга, повышает его чувствительность к углекислому газу и улучшает альвеолярную вентиляцию, что в конечном итоге приводит к снижению тяжести и частоты эпизодов апноэ. Подавляет ритмические сокращения беременной матки; ингибирует агрегацию тромбоцитов; повышает кислотность желудочного сока. При ис-

пользовании в больших дозах обладает противозипилептическим действием.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Обструктивные заболевания дыхательных путей (бронхиальная астма, хронический бронхит, эмфизема), нарушения со стороны дыхательного центра, недостаточность правых отделов сердца вследствие хронических обструктивных заболеваний легких, отеки сердечного и почечного происхождения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, острый период инфаркта миокарда, артериальная гипертензия, гипертиреоз, эпилепсия, тахиаритмии, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, тяжелые нарушения функции печени, детский возраст (до 6 лет) – таблетки.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Беспокойство, возбуждение, тремор, расстройство сна, головная боль, сердцебиение, желудочно-кишечные расстройства, снижение АД (при быстром в/в введении), кожные аллергические реакции (из-за присутствия этилендиамина).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Усиливает (взаимно) эффекты диуретиков, бета-2-адреномиметиков, других метилксантинов, эфедрина, уменьшает – солей лития и бета-блокаторов. Клиренс (теофиллина) увеличивают никотин (курительщики), фенобарбитал, рифампицин, фенитоин, диуретики, снижают – антибиотики из группы макролидов, бета-блокаторы, циметидин, оральные контрацептивы.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь.

Детям от 6 лет – 125 мг 2 раза в сутки.

Взрослым и подросткам с массой тела до 50 кг – по 125 мг 2–8 раза в сутки.

Взрослым с массой тела более 50 кг – по 250 мг 2–8 раза в сутки с 8-ми часовыми интервалами.

Суточные дозы для в/в введения:

детям младшего возраста от 10 до 20 кг – 160–820 мг;

детям школьного возраста от 20 до 40 кг – 260–520 мг;

взрослым и подросткам от 40 до 60 кг – 400–600 мг;

взрослым с массой тела от 60 до 80 кг – 600–800 мг.

Суточную дозу делят на 1–8 введения. В/в введение осуществляют осторожно и медленно (в течение 5 мин), пациент должен находиться в положении лежа.

ФОРМА ВЫПУСКА**Аминофиллин**

Табл. ретард 0,35
Р-р д/ин. 2,4% амп. 10 мл
Р-р д/ин. 25% амп. 10 мл
Супп. ректальные 0,36

Эуфиллин

Табл. 0,15; 0,25
Р-р д/ин. 2,4% амп. 5 и 10 мл
Р-р д/ин. 24% амп. 1 мл

Эуфилонг

Капс. ретарт 0,25; 0,375

АМОКСИЦИЛЛИН* (Amoxicillin)**СИНОНИМЫ**

Аноксиллат, Апо-анокси, Атоксиллин, Гоноформ, Данемокс, Оспамокс, Флемоксин, Хиконцил

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Полусинтетический антибиотик группы пенициллина широкого спектра действия. Действует бактерицидно. Нарушает синтез пептидогликана клеточной стенки микроорганизма. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Разрушается бета-лактамазами. Отличается устойчивостью в кислой среде. Эффективен при приеме внутрь. Хорошо всасывается.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Инфекции дыхательных, мочевыводящих путей, органов ЖКТ, перитонит, эндометрит, инфекции кожи и мягких тканей и другие инфекционные заболевания, вызываемые чувствительными к пенициллинам микроорганизмами. Допустим во время беременности.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к пенициллинам.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Аллергические реакции, тошнота, рвота, жидкий стул.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь детям в возрасте до 2 лет назначают в дозе 20 мг/кг в 3 приема, детям других возрастов назначают в дозе 0,125 - 0,25 г 3 раза в сутки.

Суточная доза для детей – 30 мг/кг, кратность введения 2-3 раза.

Детям старше 10 лет и взрослым по 0,5 г 3 раза в сутки; при тяжелых инфекциях по 1 г 3 раза в сутки.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,5

Капс. Форте 0,25; 0,5

Гран. д/сусп. орал. 0,25/5 мл во фл. 60 и 100 мл

АМПИОКС (Ampioxum)

Комбинированный препарат, содержащий ампициллин и оксациллин.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Действует бактерицидно. Нарушает синтез пептидогликана клеточной стенки микроорганизма. Препарат объединяет спектр антимикробного действия ампициллина и оксациллина; действует на грамположительные (стафилококк, стрептококк, пневмококк) и грамотрицательные (гонококк, менингококк, кишечная палочка, палочка Пфейффера (палочка инфлюэнцы), сальмонеллы, шигеллы и др.) микроорганизмы. Благодаря содержанию оксациллина, активен в отношении пенициллиназообразующих стафилококков. Препарат хорошо проникает в кровь при приеме внутрь и парентеральном введении.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Инфекции дыхательных путей и легких (бронхит, пневмонии и др.), ангина, холангит, холецистит, пиелит, пиелонефрит, цистит, инфицированные раны, инфекциях кожи, сепсис, эндокардит, послеродовая инфекция и др.), при неустановленной антибиотикограмме и невыделенном возбудителе, при смешанной инфекции, вызванной чувствительными и нечувствительными к бензилпенициллину стафилококками или стрептококками и грамотрицательными бактериями, при ожоговой болезни, инфекциях почек. Профилактика гнойных послеоперационных осложнений при хирургических операциях и профилактика и лечения инфекций у новорожденных.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Токсико-аллергические реакции на препараты группы пенициллина в анамнезе.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

При приеме внутрь – тошнота, рвота, жидкий стул, аллергические реакции.

При парентеральном введении – болезненность в месте инъекции и аллергические реакции, в редких случаях – анафилактический шок.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

При приеме внутрь детям от 3 до 7 лет назначают по 50 мг/кг в сутки; от 7 до 14 лет - 100 мг/кг в сутки, старше 14 лет - в дозе взрослых. Длительность лечения от 5 - 7 дней до 2 нед и более. Суточную дозу делят на 4-6 приемов.

При парентеральном введении новорожденным, недоношенным детям и детям до 1 года вводят в суточной дозе 100-200 мг/кг массы тела; детям от 1 года до 7 лет - по 50 мг/кг в сутки; от 7 до 14 лет - 100 мг/кг в

сутки; детям в возрасте старше 14 лет назначают дозу взрослых. При тяжелом течении инфекции дозы могут быть увеличены в 1,5-2 раза.

Для взрослых разовая доза 0,5-1,0 г, суточная 2 - 4 г.

Длительность лечения составляет от 5 - 7 дней до 3 нед и более.

Внутривенно вводят в течение 5-7 дней с последующим переходом (при необходимости) на внутримышечное введение.

ФОРМА ВЫПУСКА

Капс. 0,25

АМПИЦИЛЛИН* (Ampicillin)

СИНОНИМЫ

Ампизид, Ампицилин, Апо-Ампи, Пенодил, Пентарцил, Пентрексил, Росциллин, Стандациллин

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик широкого спектра действия из группы полусинтетических пенициллинов. Действует бактерицидно. Активен в отношении грамположительных микроорганизмов: кокков – *Staphylococcus* spp. (за исключением штаммов, продуцирующих пенициллиназу), *Streptococcus* spp. (в том числе, *Enterococcus*); аэробных неспорообразующих бактерий – *Listeria monocytogenes*. Ампициллин активен также в отношении грамотрицательных микроорганизмов: аэробных кокков – *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*; аэробных бактерий – *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Bordetella pertussis*, некоторых штаммов *Haemophilus influenzae*. Ампициллин разрушается под действием пенициллиназы. Кислотоустойчив.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными ампициллину микроорганизмами, в т.ч. бронхит, пневмония, дизентерия, сальмонеллез, коклюш, пиелонефрит, эндокардит, менингит, сепсис.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к пенициллинам, нарушение функции печени. Беременность, лактация.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции (крапивница, эритема, отек Квинке, ринит, конъюнктивит; редко – лихорадка, боли в суставах, эозинофилия; крайне редко – анафилактический шок). Возможно токсическое действие на ЦНС (при применении высоких доз у больных с почечной недостаточностью); диспептические явления, кандидоз, кишечный дисбактериоз.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь. Детям до 6 лет – 100-200 мг/кг в сутки за 3-4 приема. Детям с 6 лет и взрослым – 2-6 г в сутки за 3-4 приема.

Для в/м и в/в (медленно или капельно) введения суточная доза для новорожденных составляет 100 мг/кг, для детей остальных возрастных групп 50 мг/кг; при тяжелом течении инфекционного заболевания дозы могут быть удвоены.

Взрослым разовая доза составляет 500 мг, суточная – 2-3 г. Для в/м и в/в введения взрослым 250-500 мг каждые 4-6 ч, суточная – 1-3 г; при необходимости суточная доза может быть увеличена до 10г и более.

ФОРМА ВЫПУСКА

Капс. 0,25; 0,5

Пор. д/сusp. орал. 0,25/5 мл во фл. 70 мл

АНАЛЬГИН (Analginum)

Метамизол*

СИНОНИМЫ

Дипирон, Рональгин

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Анальгин обладает весьма выраженными анальгезирующим противовоспалительным и жаропонижающим свойствами. Как хорошо растворимый и легко всасывающийся препарат он особенно удобен для применения в тех случаях, когда необходимо быстро создать в крови высокую концентрацию препарата. Хорошая растворимость дает возможность широко пользоваться анальгином для парентерального введения.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Боли различного происхождения (головная боль, невралгия, радикулит, миозит), лихорадочные состояния, грипп, ревматизм, хорея.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность (кожные реакции и др.), бронхоспазм, нарушения кроветворения.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

При использовании анальгина (особенно длительно) возможно угнетение кроветворения (гранулоцитопения, агранулоцитоз) поэтому необходимо периодически проводить исследование крови. Описаны случаи аллергических реакций после приема анальгина и анафилактического шока после в/в введения.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Назначают анальгин внутрь, в/м или в/в.

Внутрь принимают после еды. Детям внутрь по 5-10 мг/кг 3-4 раза в сутки.

Доза для взрослых - по 0,25-0,5 г 2-3 раза в день; при ревматизме - до 1 г 3 раза в день. В/м или в/в (при сильных болях) детям вводят из расчета 0,1 - 0,2 мл 50 % раствора или 0,2 - 0,4 мл 25% раствора на 10 кг

массы тела. Взрослым по 1-2мл 50% или 25% раствора 2-3 раза в день; не более 2 г в сутки. Подкожно не применяют, так как возможно раздражение тканей. Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 1 г, суточная 3 г; в/м и в/в: разовая 1 г, суточная 2 г.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,5

Капс. 0,25

Р-р д/ин. 50% амп. 1 и 2 мл

АСПАРКАМ (Asparcam)

Калия и магния аспарагинат*

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиаритмическое, диуретическое, восстановление электролитного дисбаланса. Содержит смесь калия и магния аспарагината в соотношении 1:1. Повышает содержание ионов калия и магния в клетке, восполняет дефицит аспарагиновой кислоты, стимулирует окислительное фосфорилирование и образование АТФ, улучшает тонус скелетных мышц и моторику ЖКТ (облегчает освобождение ацетилхолина).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Аритмии: обусловленные гипокалиемией, при интоксикации сердечными гликозидами, желудочковая экстрасистолия; недостаточность кровообращения. Стенокардия, кардиосклероз, миокардиодистрофия, инфаркт миокарда, аритмии (в т.ч. при абсолютной или относительной гипокалиемии, гипокалийгистидии миокарда, интоксикации сердечными гликозидами). Для восполнения потерь калия при терапии салуретиками, слабительными средствами, кортикостероидами, при рвоте, диарее.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Острая и хроническая почечная недостаточность, гиперкалиемия, гемолиз, острый метаболический ацидоз, миастения, нарушение AV проводимости (AV-блокады II-III степени).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Неприятные ощущения или жжение в подложечной области (у больных анацидным гастритом или холециститом), гиперкалиемия (тошнота, рвота, диарея, парестезии); гипермагниемия (покраснение лица, жажда, снижение АД, гипорефлексия, нервно-мышечная блокада, угнетение дыхания, судороги). Необходим постоянный контроль содержания калия в плазме крови (например, по данным ЭКГ).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Улучшает переносимость сердечных гликозидов; предупреждает и устраняет гипокалиемию, связанную с приемом различных препаратов (салуретиков, кортикостероидов, сердечных гликозидов), усиливает эффект лекарственных средств, стимулирующих трофические процессы в миокарде.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь (после еды) и в/в. Внутрь, после еды. Профилактическая доза – по 1 табл. 3 раза в сутки, лечебная – по 1–2 табл. 3 раза в день в течение 3–4 нед. При необходимости курс повторяют. В/в – по 10–20 мл 1–2 раза в день. Доза определяется индивидуально, в зависимости от степени гипокалиемии.

ФОРМА ВЫПУСКА

Р-р д/ин. амп. 5 мл; 10 мл

АСТЕМИЗОЛ (*Astemizole*)**СИНОНИМЫ**

Гисманал

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Является антигистаминным препаратом. Блокирует H_1 -гистаминчувствительные рецепторы. Не связывается с мускариновыми и дофаминовыми рецепторами, обладает слабой антисеротониновой активностью. Не оказывает седативного действия, не потенцирует действия снотворных и седативных средств, анальгетиков. Отличается высокой активностью и длительностью действия. При приеме внутрь быстро всасывается. Пик концентрации в плазме крови наблюдается через 1–4 ч после приема. Выведение из организма продолжается до 10–14 дней. Частично неизмененный астемизол и его метаболиты выделяются в основном с калом. Через гематоэнцефалический барьер не проникает. Биодоступность астемизола уменьшается при приеме с пищей.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Сезонный ринит (поллиноз), аллергический конъюнктивит, кожный зуд и другие аллергические проявления.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, детский возраст до 2 лет.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Беременность, во время приема лактацию следует прекратить, тяжелые поражения печени.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Возможно повышение аппетита с увеличением массы тела.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Астемизол не влияет на действие кортикостероидов, антибиотиков, сульфаниламидов, диуретиков, анальгетиков, сердечно-сосудистых препаратов.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Детям в возрасте 6–12 лет дают по 5 мг в день (1/2 таблетки); при необходимости – по 15 мг в день, максимум в течение 7 дней. Детям до

6 лет – 2 мг (2 мл суспензии) на 10 кг массы тела. Назначают взрослым и детям старше 12 лет в дозе 10 мг (0,01 г) 1 раз в день натошак. При необходимости повышают суточную дозу до 30 мг. Максимальный срок приема препарата 7 дней.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,01

АТРОВЕНТ (Atrovent)

Ипратропия бромид*

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Блокирует М-холинорецепторы гладкой мускулатуры трахеобронхиального дерева. Имея структурное сходство с молекулой ацетилхолина, является его конкурентным антагонистом. Как производное четвертичного азота, мало растворим в жирах и плохо диффундирует через биологические мембраны. Имеет низкую биодоступность – для развития тахикардии (системный эффект) необходимо вдыхание около 500 доз, при этом лишь 10% достигает мелких бронхиол и альвеол, а остальное оседает в глотке или полости рта и проглатывается. В ЖКТ практически не абсорбируется и экскретируется с фекалиями. Всосавшаяся часть (небольшая) метаболизируется в восемь неактивных или слабо активных антихолинэргических метаболитов (выводятся с мочой). Бронходилатирующий эффект развивается через 30 мин, достигает максимума через 1,5–2 ч. Расширяет преимущественно крупные и средние бронхи, снижает секрецию бронхиальной слизи.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма, гиперпродукция мокроты, бронхообструкция на фоне простудных заболеваний.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Закрытоугольная глаукома, I триместр беременности, повышенная чувствительность к атропиноподобным веществам.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Сухость во рту.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Усиливает бронхолитический эффект β-адреномиметиков и ксантиновых производных.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Раствор для ингаляций: детям до 6 лет назначают по 0,4–1 мл (8–20 капель) 3–4 раза/сут. под наблюдением врача; детям от 6 до 12 лет – по 1 мл (20 капель) 3–4 раза/сут. под наблюдением врача; взрослым – по 2 мл (40 капель) 3–4 раза/сут. через небулайзер. Дозированный аэрозоль: по 2–4 дозы аэрозоля 3–4 раза/сут. Порошок для ингаляций: ингаляция содержимого одной капс. 3–4 раза/сут.

ФОРМА ВЫПУСКА

Аэроз. ингал. доз. 20 мкг/доза

Р-р д/ингал. 0,025% фл 20 мл

Аэроз. наз. доз. 0,03%

АТРОПИНА СУЛЬФАТ* (*Atropini sulfas*)**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Является м-холиноблокатором. В ЦНС оказывает сложное дозозависимое действие. Вызывает мидриаз, паралич аккомодации, повышение внутриглазного давления, тахикардию, ксеростомию. Угнетает секрецию бронхиальных и желудочных, потовых желез. Обладает спазмолитическим эффектом на гладкую мускулатуру бронхов, ЖКТ, желче- и мочевыводящей систем. После в/в введения максимальный эффект через 2-4 мин. после приема per os через 30 мин. В крови 18% связывается с белками плазмы. Проходит через ГЭБ. Выводится почками, 50% в неизменном виде.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, пилороспазм, желчекаменная болезнь, спазмы кишечника и мочевыводящих путей, брадиаритмии, для премедикации, отравления ФОС, при рентгенологических исследованиях ЖКТ, для исследования глазного дна, для создания функционального покоя при воспалительных заболеваниях и травмах глаза.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Глаукома, обструктивные заболевания кишечника и мочевыводящих путей, паралитический илеус, токсический мегаколон, язвенный колит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Ксеростомия, мидриаз, паралич аккомодации, тахикардия, атония кишечника и мочевого пузыря, головная боль, головокружение, утрата осязания.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Ослабляет действие м-холиномиметиков и антихолинэстеразных средств, усиливает действие м-холиноблокаторов.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

В/в (для устранения брадикардии) детям – 0,01 мг/кг; взрослым – 0,5-1 мг, через 5 мин введение можно повторить. В/м (с целью премедикации) детям – 0,01 мг/кг за 45-60 мин до анестезии; взрослым – 0,4-0,6 мг за 45-60 мин до анестезии. В офтальмологии: закапывают по 1-2 капли 1% раствора (у детей применяют 0,5% раствор) в больной глаз, кратность применения – до 3-х раз с интервалом 5-6 часов, в зависимости от показаний.

ФОРМА ВЫПУСКА

Капли глазные 1% во фл. по 5 мл
Р-р д/ин. 0,05% в амп. 1мл
Р-р д/ин. 0,1% в амп. 1мл
Табл. 0,0005

АУГМЕНТИН (Augmentin)**AMOXICILLIN, CLAVULANIC ACID****СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА**

Таблетки: в упаковке 20 шт. 1 таб. (375 мг) 1 таб. (625 мг)

амоксциллина тригидрат – 250 мг 500 мг

клавуланат калия – 125 мг 125 мг

Таблетки: в упаковке 14 шт. 1 таб. (1 г)

амоксциллина тригидрат – 875 мг

клавуланат калия – 125 мг

Сухое вещество для приготовления сиропа: во флаконах объемом 100 мл, 5мл (156 мг)

амоксциллина тригидрат – 125 мг

клавуланат калия – 31,25 мг

Лиофилизированный порошок для внутривенных инъекций: 1200 мг и 600 мг во флаконах, в упаковке 10 штук.

1 флакон (1200 мг) 1 флакон (600 мг)

амоксциллина тригидрат – 1000 мг, 500 мг

клавуланат калия – 200 мг, 100 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аугментин является комбинацией амоксициллина (пенициллина широкого спектра действия) и клавуланата калия (необратимого ингибитора бета-лактамаз). Наличие клавуланата калия в Аугментине защищает амоксициллин от расщепления бета-лактамазами, продуцируемыми многими грамотрицательными и грамположительными бактериями, и, как следствие, предотвращает потерю антибактериальной активности амоксициллина. Вследствие этого Аугментин обладает бактерицидным эффектом в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, в т. ч. против микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазу и резистентных к пенициллину (включая как внутрибольничные, так и внебольничные штаммы): грамположительные (аэробные: *Staphylococcus aureus, *Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pyogenes, Streptococcus anthracis, род Corynebacterium, анаэробные: род Clostridium, род Peptococcus, род Peptostreptococcus) грамотрицательные (аэробные: *Esherichia coli, *Proteus mirabilis, *proteus vulgaris, *род Klebsiella, *род Salmonella, *род Shigella, род Brucella, анаэробные: род *Bacteroides, включая Bacteroides fragilis, род *Fusobacterium) * включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу и устойчивые к ампициллину

и амоксициллину. Среднее время полувыведения амоксициллина и клавулановой кислоты у здоровых лиц после приема 375 и 625 мг Аугментина составляет 1,0 и 1,3 час для амоксициллина, 1,2 и 0,8 час для клавулановой кислоты соответственно. Среднее время полувыведения амоксициллина и клавулановой кислоты у здоровых лиц после в/в введения Аугментина 1,2 г и 600 мг составляет 0,9 и 1,07 час для амоксициллина 0,9 и 1,12 час для клавулановой кислоты соответственно.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекции верхних дыхательных путей (синусит, тонзиллит, фарингит, средний отит), инфекции нижних отделов дыхательных путей (острый и хронический бронхит, долевая и бронхопневмония, эмпиемы, абсцесс лёгких), кожи и мягких тканей (абсцесс, целлюлит, раневая инфекция), урогенитального тракта (цистит, уретрит, пиелонефрит), септический аборт, послеродовой сепсис, инфекции органов малого таза (сальпингит, сальпингоофорит, тубовариальный абсцесс, эндометрит, бактериальный вагинит, пельвиоперитонит), гонорея, шанкرويد, остеомиелит, септицемия, перитонит, интраабдоминальный сепсис, послеоперационные инфекции.

Аугментин для в/в инъекций показан также для профилактики инфекций, которые могут возникнуть при крупных хирургических операциях на желудочно-кишечном тракте, органах малого таза, в области головы, шеи, на сердце, почках, желчевыводящих путях и при восстановительных операциях.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Диарея, псевдомембранный колит, нарушение пищеварения, тошнота, рвота (их можно уменьшить, принимая Аугментин в начале еды) и кандидоз. Редко уртикарная сыпь, при инфекционном мононуклеозе может быть эритематозная сыпь, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, анафилактический шок, ангионевротический отёк, холестатическая желтуха и гепатит.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к пенициллину

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Аугментин менее стабилен в инфузионных растворах, содержащих глюкозу, декстран и бикарбонат. Следовательно, растворы Аугментина не следует добавлять в такие растворы, но можно вводить через трубку капельницы в течение 3–4 минут. Аугментин нельзя смешивать с продуктами крови, другими жидкостями, содержащими белок, такими, как гидролизаты белков, или с жировыми эмульсиями для внутривенного введения. Если Аугментин применяют одновременно с аминогликозидом, антибиотики не следует смешивать в шприце, пакете для внутривенных инъекций или других ёмкостях, так как при этих условиях может произойти потеря активности аминогликозида.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**Внутрь.**

Дети от 9 месяцев – 2 лет: 2,5 мл сиропа Аугментина 156 мг 3 раза в день*, 2–7 лет: 5 мл сиропа Аугментина 156 мг 3 раза в день*, 7–12 лет: 10 мл сиропа Аугментина 156 мг 3 раза в день или 5 мл сиропа Аугментина 312 мг 3 раза в день*.

Взрослые и дети старше 12 лет: одна таблетка Аугментина 375 мг 3 раза в день. Тяжелые инфекции: одна таблетка Аугментина 625 мг 3 раза в день или две таблетки Аугментина 375 мг 3 раза в день. *При тяжелых инфекциях доза может быть удвоена.

В/в инъекция или капельная инфузия.

Дети: 0–3 месяца: 30 мг/кг Аугментина каждые 12 часов недоношенным детям и доношенным в перинатальном периоде, впоследствии интервал уменьшают до 8 часов, 3 месяца–12 лет: 30 мг/кг Аугментина путем инфузии каждые 8 часов. При более тяжелых инфекциях интервал между инъекциями уменьшают до 6 часов.

Взрослые и дети старше 12 лет: по 1,2 г каждые 8 часов. При более тяжелых инфекциях интервал между инъекциями уменьшают до 6 часов.

Антибиотикопрофилактики в хирургии.

При операции, длящейся менее часа, в/в – 1,2 г Аугментина во время вводного наркоза. При длительных операциях в/в несколько доз по 1,2 г Аугментина (до 4 доз в течение 24 часов), и при крайне высокой опасности инфицирования после операции такой режим введения может быть продолжен в течение нескольких дней. Аугментин вводят путем в/в инъекции или капельной инфузии. *Аугментин нельзя вводить в/м.*

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При инфекциях, сопровождаемых почечной недостаточностью, после введения или приема начальной дозы, лечение продолжать с учетом клиренса креатинина и используемого типа диализа.

АЦЕТИЛЦИСТЕИН (Acetylcysteine)***ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

За счет наличия свободной сульфгидрильной группы разрывает дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к их деполяризации и уменьшению вязкости слизи. При приеме внутрь хорошо всасывается, однако, биодоступность низкая – не более 10%. Проникает через плацентарный барьер. Выводится в основном почками в виде неактивных метаболитов, часть выделяется в неизменном виде кишечником. Разжижает и значительно увеличивает объем мокроты (в ряде случаев требуется применение отсоса, чтобы предотвратить «затопление» легких). Оказывает стимулирующее действие на мукозные клетки, секрет которых лизирует фибрин, и кровяные сгустки. Увеличивает синтез глутатиона, принимающего

участие в процессах детоксикации. Обладает определенными защитными свойствами, направленными против свободных радикалов, реактивных кислородных метаболитов, ответственных за развитие острого и хронического воспаления в легочной ткани и воздухоносных путях. Действие начинается через 30–90 мин после введения и сохраняется 2–4 ч.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Затрудненное отделение мокроты (бронхит, пневмония, бронхоэктатическая болезнь), бронхиальная астма, муковисцидоз легких, осложнения при операциях на органах дыхания (профилактика).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, кровохарканье, легочное кровотечение, бронхиальная астма (без сгущения мокроты), беременность.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Склонность к легочным кровотечениям, заболевания печени, почек, надпочечников.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Изжога, тошнота, рвота, шум в ушах, крапивница. У больных с бронхообструктивным синдромом развивается или усиливается бронхоспазм, поэтому необходимо сочетать с приемом бронхолитиков.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Повышает (взаимно) эффект бронхолитиков. Уменьшает всасывание пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклинов (интервал между их приемом должен быть не менее 2 ч). Фармацевтически несовместим с антибиотиками и протеолитическими ферментами, при контакте с металлами, резиной образует сульфиды с характерным запахом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

При острых заболеваниях разовая доза для детей (принимают 2–3 раза в сутки) зависит от возраста: с 2 нед. до 2 лет – 50 мг; до 6 лет – 100 мг, до 14 лет – 200 мг (не более 400 мг/сутки); взрослым и подросткам старше 14 лет – 400–600 мг/сутки в 1 или 2 приема, курс – 5–7 дней. При хронических заболеваниях в течение нескольких недель: взрослым – 400–600 мг/сутки в 1 или 2 приема; детям

6–14 лет – по 100 мг 3 раза в день. При муковисцидозе: детям от 10 дней жизни до 2 лет – по 50 мг 3 раза в сутки, 2–6 лет – по 100 мг 4 раза в сутки, старше 6 лет – по 200 мг 3 раза в день. Пациентам с массой тела более 30 кг можно повысить дозу до 300 мг/сутки.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,1; 0,2; 0,6г

Гран. 100; 200 г

БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН* (Benzylpenicillin)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик из группы биосинтетических пенициллинов. К препарату чувствительны большинство грамположительных микроорганизмов, грамотрицательных кокков (гонококков, менингококков), а также спирохеты и некоторые актиномицеты. Оказывает бактерицидное действие за счет нарушения синтеза клеточной стенки. Препарат кислотонеустойчив, разрушается бета-лактамазами. После в/в введения с белками связывается 60% препарата. Вводится всеми парентеральными путями (натриевая соль). Максимальная концентрация через 30–60 минут после внутримышечного введения. Хорошо проникает в органы и ткани, биологические жидкости, за исключением, ликвора, тканей глаза и простаты. Выводится почками в неизменном виде. Посредством клубочковой фильтрации и канальцевой секреции.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Крупозная и очаговая пневмония, септический эндокардит, раневая инфекция, гнойные инфекции кожи и мягких тканей, слизистых оболочек, гнойный плеврит, перитонит, цистит, сепсис, остеомиелит, ангина, инфекции ЛОР-органов, менингит, скарлатина, гонорея, сифилис, сибирская язва, актиномикоз легких, урогенитальные инфекции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к пенициллинам; гиперкалиемия, аритмии (для калиевой соли).

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Беременность, лактация.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Аллергические реакции: анафилактический шок, крапивница, отек Квинке, кожные высыпания, интерстициальный нефрит, бронхоспазм; тошнота, рвота; нарушение насосной функции миокарда (для натриевой соли); аритмии, остановка сердца, гиперкалиемия (при использовании калиевой соли).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не рекомендуется одновременное использование с антикоагулянтами, гепатотоксичными и бактериостатическими препаратами.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Суточная доза для детей в возрасте до 1 года составляет 50000–100000 ЕД/кг, старше 1 года – 50000 ЕД/кг; при необходимости суточную дозу можно увеличить до 200000–300000 ЕД/кг, по жизненным показаниям – до 500000 ЕД/кг. Кратность введения препарата 4–6 раз/сутки.

Для взрослых 1–2 млн. ЕД. В/м 250–500 тыс. ЕД 6 раз в сутки. При угрожающих жизни инфекциях – 10–20 млн. ЕД/сут. В/в 2 раза в сутки

вводят 2–5 млн. ЕД в 100–200 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5–10% раствора глюкозы со скоростью 60–80 капель в минуту. Эндолумбально препарат вводят при гнойных заболеваниях головного и спинного мозга и мозговых оболочек. В зависимости от заболевания и тяжести его течения детям – 2000–5000 ЕД. Вводят обычно 1 раз/сутки в течение 2–3 дней, затем препарат назначают в/м.

ФОРМА ВЫПУСКА

Пор. д/ин. 1 млн. ЕД и 5 млн. ЕД

БЕРОДУАЛ (Berodual)

Фенотерол* + Ипратропия бромид*

СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА

1 ингаляционная доза аэрозоля содержит фенотерола гидробромида 50 мкг и ипратропия бромиды 20 мкг; в аэрозольном баллоне 15 мл (800 доз).

1 мл (20 капель) раствора для ингаляций – фенотерола гидробромида 0,5 мг и ипратропия бромиды 0,2 мг; во флаконах по 20 мл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Бронхолитическое. Стимулирует β_2 -адренорецепторы, активирует аденилатциклазу, повышает образование цАМФ; обладает м-холиноблокирующими свойствами, устраняет бронхоспазм, обусловленный возбуждением блуждающего нерва.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Бронхообструктивный синдром, при хроническом обструктивном бронхите (с эмфиземой или без нее) и повышенной чувствительности бронхов; острые приступы удушья при бронхиальной астме (лечение и профилактика), подготовка дыхательных путей для аэрозольного введения лекарственных препаратов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к компонентам препарата, I триместр беременности.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Тремор, ощущение сердцебиения, тахикардия, сухость во рту, нарушение аккомодации (при попадании в глаза).

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

При беременности применение прекращают незадолго до родов (в связи с угнетающим действием на родовую деятельность). Следует избегать попадания в глаза.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Производные ксантина, хромоглициевой кислоты и глюкокортикоиды усиливают действие беродуала; β -адреноблокаторы ослабляют его действие.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Ингаляционно. Дозированный аэрозоль: взрослым и детям старше 3 лет – по 1–2 дозы 3 раза/сут. (до 8 доз в сутки). При приступе бронхиальной астмы – по 2 дозы; при необходимости через – 5 мин еще 2 дозы, последующую ингаляцию проводят не ранее, чем через 2 ч. Раствор для ингаляций: детям в возрасте до 6 лет – по 0,5 мл (10 капель) до 3 раз/сут. под наблюдением врача; детям от 6 до 14 лет – 0,5–1 мл (10–20 капель) до 4 раз/сут.; при тяжелых приступах возможно назначение 2–3 мл (40–60) под наблюдением врача. Взрослым – по 20–80 капель (1–4 мл) 3–6 раз/сут. с интервалом не менее 2 ч.

БЕРОТЕК (Berotec)**Фенотерол*****ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Бронхоспазмолитическое. Возбуждает β_2 -адренорецепторы, активирует аденилатциклазу; накапливающаяся цАМФ расслабляет гладкую мускулатуру бронхов, вызывает стабилизацию мембран тучных клеток и базофилов (снижается высвобождение биологически активных веществ), улучшает мукоцилиарный клиренс; обладает токолитическим эффектом.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Бронхиальная астма, астматический бронхит, эмфизема легких, пневмосклероз, угроза преждевременных родов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, пороки сердца, аритмии, тиреотоксикоз, глаукома, астматический статус, ИБС.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Тремор рук, слабость, тахикардия, снижение АД, потливость, тошнота, рвота, головная боль, головокружение, привыкание, тахифилаксия, аллергические реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Усиливает эффекты ингибиторов МАО и трициклических антидепрессантов.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

При патологии легких используют 0,2 мг 2–3 раза в день. При угрозе выкидыша – внутрь 5 мг каждые 2–3 ч, суточная доза – 40 мг или в/в 0,5 мг растворяют в 250–300 мл 5% раствора глюкозы, вводят со скоростью 15–20 капель в минуту до угнетения сократительной активности матки.

ФОРМА ВЫПУСКА

Р-р д/инг. 0,5 мг/2 мл во фл. 10 мл

Р-р д/инг. 0,1% во фл.–кап. 20мл

Аэроз. доз. 200 мкг/доза 300 доз бал. 15 мл

БРОМГЕКСИН 4 БЕРЛИН-ХЕМИ (Bromhexine 4 Berlin-Chemie)**безалкогольный****ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Отхаркивающее, муколитическое средство

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания дыхательных путей (bronхов и легких) с нарушением отхождения мокроты.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к бромгексину или к другим компонентам, содержащимся в данном лекарственном средстве; при беременности и в период кормления грудью применять с осторожностью только по назначению врача; соблюдать осторожность при наличии язвы желудка; не разрешается применять одновременно с противокашлевыми средствами, например, с кодеином, т.к. это затруднит отхождение мокроты.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

В редких случаях возникают диспепсические явления, тошнота, аллергические реакции.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Детям до 6 лет: 3 раза в день по 1 мерной ложке

Детям и подростками 3 раза в день по 2 мерных ложечек в возрасте от 6 до 14 лет Подросткам старше 14 лет 3 раза в день по 2–4 мерных ложки и взрослым

Больным с тяжелой почечной недостаточностью следует уменьшить разовую дозу препарата или увеличить интервал между приемами. К упаковке прилагается мерная ложка. Лекарство можно применять с обильным количеством жидкости. Длительность назначения зависит от тяжести заболевания.

ФОРМА ВЫПУСКА

Раствор 100 мл. В 5 мл раствора содержится 4 мг бромгексина гидрохлорида.

БУТАДИОН (Butadionum)**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Оказывает анальгезирующее, жаропонижающее и противовоспалительное действие; но по противовоспалительной активности значительно превосходит антипирин и амидопирин и рассматривается, поэтому как один из основных представителей НПВС. Бутадион является относительно сильным ингибитором биосинтеза простагландинов, превосходя в этом отношении ацетилсалициловую кислоту. Препарат

быстро всасывается и относительно долго находится в крови, купирует также приступы подагры, уменьшает содержание в крови мочевой кислоты. Эффективен при тромбофлебитах вен нижних конечностей и геморроидальных вен (применение препарата вызывает уменьшение болей, отечности, гиперемии и значительное улучшение общего состояния), красной волчанке, иридоциклитах (уменьшение экссудации и боли).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Ревматизм в острой форме; острый, подострый и хронический ревматоидный полиартрит, инфекционный неспецифический полиартрит, болезнь Бехтерева, подагра, псориатический артрит, узловая эритема, малая хореза.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, заболевания кроветворных органов, лейкопения, нарушения функции печени и почек, недостаточность кровообращения II и III степени, нарушения сердечного ритма

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Осторожность следует проявлять при гастритах и гастроэнтеритах, заболеваниях ЦНС.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Задержка жидкости в организме, тошнота, рвота, боли в области желудка (ульцерогенное действие), учащение стула, кожная сыпь, зуд, крапивница, лейкопения (агранулоцитоз) и анемия, геморрагия (гематурия), невриты и др.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Бутадион можно применять в сочетании с гормональными препаратами (кортикостероидами), хингамином. Бутадион способен задерживать выделение различных препаратов (амидопирина, морфина, ПАСК, пенициллина, антикоагулянтов и антидиабетических препаратов и др.) почками, способствовать их накоплению в организме. Возможно комбинированное применение бутадиона с другими НПВС.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Назначают бутадион внутрь во время или после еды. Детям (в возрасте от 6 мес.) назначают 3–4 раза в день по 0,01–0,1 г в зависимости от возраста. Разовая доза для взрослых 0,1–0,15 г; в течение дня препарат принимают 2–3 раза; суточная доза 0,45–0,6 г. После наступления заметного улучшения дозу можно постепенно снизить до 0,3–0,2 г. Вышие дозы бутадиона для взрослых внутрь: разовая 0,2 г, суточная 0,6 г.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,15

Мазь 5% туба 20 г

ВЕРОШПИРОН (Verospiron)**Спиринолактон*****ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Диуретическое, калийсберегающее. Является конкурентным антагонистом альдостерона; в дистальном отделе нефрона повышает выделение ионов Na^{2+} , уменьшает – K^+ и мочевины, понижает титруемую кислотность мочи. Na^{2+} – уретическое действие обуславливает усиление диуреза и снижение АД.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Гиперальдостеронизм (включая его диагностику), гипокалиемия, артериальная гипертензия, отечный синдром.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Значительные нарушения функции почек, острая почечная недостаточность, анурия, гиперкалиемия. Противопоказано в I триместре беременности. Кормящие матери должны приостановить грудное вскармливание.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Диспепсия, кишечная колика, диарея, головная боль, сонливость, летаргия, психические расстройства, атаксия, дисменорея, метроррагия в климактерическом периоде, гинекомастия, гирсутизм, огрубление голоса, снижение эрекции, лекарственная лихорадка, крапивница.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Усиливает эффект диуретиков и гипотензивных препаратов.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь. Суточная доза для детей составляет 3,3 мг/кг (в несколько приемов).

Взрослым – по 25–200 мг/сутки за 2–4 приема (при гиперальдостеронизме – до 400 мг/сутки), при улучшении состояния дозу постепенно уменьшают до 25 мг/сутки.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,025

Капс. 0,05 и 0,1

ВИБРОЦИЛ (Vibrocil)**Диметинден* + Фенилэфрин*****СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА**

1 мл каплей назальных, спрея назального или геля содержит диметиндена малеата 0,25 мг и фенилэфрина 2,5 мг; во флаконах-капельницах по 15 мл, во флаконах по 10 мл и тубах по 12 г соответственно.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Сосудосуживающее, противоаллергическое, противоотечное. Возбуждает альфа₁-адренергические рецепторы и суживает сосуды слизи-

стой носа; блокирует H_1 -гистаминовые рецепторы. Быстро и надолго устраняет отек слизистой оболочки носа и его придаточных пазух. Гель особенно показан при сухости слизистой оболочки, наличии корочек, последствиях травмы носа, а также для предупреждения ночной заложенности носа.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Острый (в т.ч. при простудных заболеваниях), аллергический (в т.ч. при сенной лихорадке), вазомоторный и хронический риниты; острый и хронический синуситы, острый средний отит (в составе комплексного лечения); подготовка к хирургическим вмешательствам в области носа.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, атрофический ринит, прием ингибиторов МАО (одновременный или в предшествующие 14 дней).

ОГРАНИЧЕНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ

Осторожно при беременности, при лактации не противопоказано. С осторожностью назначают при сердечно-сосудистых заболеваниях, артериальной гипертонии, заболеваниях щитовидной железы, закрытоугольной глаукоме; в сочетании с трициклическими антидепрессантами и бета-адреноблокаторами.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

В редких случаях – ощущение жжения или сухости со стороны слизистой оболочки носа.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Интраназально, перед введением следует очистить носовые ходы. Взрослым и детям старше 6 лет – 3–4 раза в сутки в каждый носовой ход по 3–4 капли или по 1–2 впрыскивания спрея, или аппликацию геля; детям до 6 лет – только капли 3–4 раза в сутки: от 1 года до 6 лет – по 1–2 капли, до 1 года – по 1 капле. Не рекомендуется применять более 2 недель.

ВИДЕХОЛ (*Videcholum*)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Молекулярное соединение холекальциферола (витамина D_3) с холестерином. Видехол является специфическим противорахитическим средством. Как и другие препараты витамина D , он регулирует обмен кальция и фосфора, ускоряет всасывание кальция в кишечнике, улучшает реабсорбцию фосфора в почках, способствует формированию костного скелета и зубов у детей, а также сохранению структуры костей.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Рахит.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Препарат противопоказан при гиперкальциемии, активных формах туберкулеза легких, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, язвен-

ной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, острых и хронических заболеваниях печени и почек, органических поражениях сердца.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

У детей, склонных к дисфункции кишечника, при приеме видехола возможны учащение и разжижение стула; в этих случаях уменьшают дозу препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат вводят внутрь в виде раствора в масле. Для профилактики рахита назначают доношенным детям, начиная со 2-го месяца, недоношенным – после 2 нед. жизни. Доношенным детям дают по 30 000–40000 МЕ в сутки (в 2 приема) в течение 12–14 дней, недоношенным – по 6250–10000 МЕ в сутки 2 мес. Для лечения рахита I степени применяют по 10000–15000 МЕ в сутки (в 2 приема) в течение 4–6 нед. (на курс от 300000–400000 МЕ до 500000–600000 МЕ). При рахите II степени назначают по 15 000–20 000 МЕ 2 раза в сутки; на курс (в течение 4–6 нед.) 600000–800000 МЕ. При рахите III степени – 800000–1200000 МЕ на курс лечения в течение 5–7 нед. либо по 50000 МЕ (в 2 приема) в течение 2 нед., затем по 8000 МЕ в течение 6 нед. Для лечения костных заболеваний видехол применяют по 3000 МЕ в сутки в течение 1,5 мес. Применяя видехол, следует обязательно соблюдать правильный рацион питания (включающий дополнительное введение витаминов А, С и группы В) и общий укрепляющий режим.

ВИКАСОЛ (Vicasolum)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Викасол является синтетическим аналогом витамина К. Повышает свертываемость крови за счет усиления выработки в печени факторов II, VII, IX, X. Эффект проявляется через 12–18 ч после в/м введения. В крови протромбин (фактор II) в присутствии тромбопластина и ионов кальция, при участии проконвертина (фактор VII), факторов IX и X переходит в тромбин, под влиянием которого фибриноген превращается в фибрин, составляющий основу сгустка крови (тромба). При недостаточности витамина К возникает повышенная кровоточивость. После в/м введения легко и быстро всасывается. Пройдя цикл метаболической активации, окисляется до диоловой формы. Выводится почками.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Ослабляет эффекты непрямых антикоагулянтов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Кровоточивость (кровотечения) на фоне гипопротромбинемии: обтурационная желтуха, гепатит, паренхиматозные и капиллярные кровотечения при ранениях, хирургических операциях, язвенной и лучевой болезни; геморроидальные, маточные, легочные и длительные носовые

кровотечения; геморрагические явления у недоношенных; передозировка неодикумарина и др. непрямых антикоагулянтов, профилактически – у беременных в течение последнего месяца беременности для предупреждения кровоточивости у новорожденных;

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная свертываемость крови и тромбоземболия, гиперчувствительность, тромбоземболия, гемолитическая болезнь новорожденных.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Гемолитическая анемия, гипербилирубинемия, желтуха, особенно у недоношенных, гемолиз у новорожденных детей с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат вводят внутрь в виде порошка, в таблетках или в водном растворе, а также в/м. Детям в возрасте до 1 года назначают по 0,002–0,005 г, до 2 лет – 0,006 г, 3–4 лет – 0,008 г, 5–9 лет – 0,01 г, 10–14 лет – 0,015 г. Для новорожденных доза не должна превышать 0,004 г (внутри). Назначают в течение 3–4 дней подряд, после чего делают перерыв на 4 дня. После перерыва прием викасола повторяют в течение 3–4 дней. Дневную дозу можно разбить на 2–3 приема. Перед операциями, сопровождающимися сильными паренхиматозными кровотечениями, рекомендуется начинать прием викасола за 2–3 дня до операции. Дневная доза викасола для взрослых при приеме внутрь составляет 0,015–0,03 г; для в/м введения 0,01–0,015 г. Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 0,03 г, суточная 0,06 г; в/м: разовая 0,015 г, суточная 0,03 г.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,015

ВИТАМИН Д₃ (Cholecalciferolum)

Водный раствор для перорального применения

СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА

1 мл раствора (около 30 капель) содержит:

действующее вещество: Cholecalciferolum (витамин Д₃) 15 000 МЕ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Витамин Д₃ является естественной формой витамина Д, участвующего в регулировании метаболизма кальция и фосфатов. Он необходим для правильной функции околотитовидных желез. Играет существенную роль в абсорбции кальция и фосфатов из кишечника, в транспорте минеральных солей и в процессе кальцификации костей, регулирует также выведение кальция и фосфатов почками. Витамин Д участвует также в правильном функционировании иммунной системы, влияя на производство лимфокинов. Недостаток витамина Д в пище, нарушение его

всасывания, дефицит кальция, а также недостаток солнечного света, в период быстрого роста ребенка, приводит к рахиту; у взрослых к остеомаляции, у беременных женщин может привести к проявлению симптомов тетании и гипоплазии эмали у новорожденных. Абсорбция витамина Д осуществляется во всем тонком кишечнике. Период полураспада в крови составляет несколько дней и может увеличиваться в случае болезней почек. Выводится с мочой и калом. Проникает сквозь плацентарный барьер и в молоко матери.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Профилактика и лечение дефицита витамина Д. Профилактика и лечение рахита, гипокальциемической тетании, остеомаляции и заболеваний костей (гипопаратиреоз и ложный гипопаратиреоз), профилактически в состояниях сниженного всасывания. Вспомогательное лечение при остеопорозе.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к компонентам препарата, гипервитаминоз Д, повышенный уровень кальция в крови и моче, кальциевые камни в почках, саркоидоз, почечная недостаточность. Дети до 4-ой недели жизни, из-за возможности проявления гиперчувствительность к бензиловому спирту.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Противоэпилептические средства, рифампицин, холестирамин, жидкий парафин – снижают ресорбцию витамина Д₃. Применение одновременно с тиазидами повышает риск проявления гиперкальциемии. Одновременное применение с сердечными гликозидами может усиливать их токсическое действие (повышается риск проявления нарушений ритма сердца).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

При гипервитаминозе Д: потеря аппетита, нарушения со стороны ЖКТ (отсутствие аппетита, жажда, тошнота, рвота, запоры), головные, мышечные и суставные боли, сухость в полости рта, полиурия, депрессии, психотические нарушения, атаксия, ступор, потеря массы тела, повышение уровня кальция в крови и/или в моче, мочекаменная болезнь и кальцификация тканей (кровеносные сосуды, сердце, лёгкие и кожа). Нарушение функции почек с протеинурией, гематурией и полиурией, повышенной потерей калия, гипостенурией, никтурией и повышением АД. В тяжелых случаях – помутнение роговой оболочки, отек сосочка зрительного нерва, воспаление радужной оболочки, катаракта. Редко развивается холестатическая желтуха.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Перорально.

Примечание. 1 капля содержит около 500 МЕ витамина Д₃.

Профилактически:

- новорожденные от 4 недели жизни доношенные, с правильным уходом и достаточным пребыванием на свежем воздухе, а также дети до 2–3 лет: 500–1000 МЕ (1–2 капли) в день;
- дети недоношенные, близнецы, младенцы находящиеся в плохих жизненных условиях – от 4 недели жизни 1000–1500 МЕ (2–3 капли) в день.

Летом можно ограничить дозу до 500 МЕ (1 капли) в день.

- Взрослые профилактически: 500–1000 МЕ (1–2 капли) в день.

Терапевтически:

- ежедневно 3000–10 000 МЕ (6–20 капель) на протяжении 4–6 недель, под тщательным контролем состояния здоровья и с периодическим исследованием мочи.

По мере необходимости после одной недели перерыва, можно повторить курс лечения.

ФОРМА ВЫПУСКА

Бутылка с капельницей, содержащая 10 мл раствора.

ВИФЕРОН

ФОРМА ВЫПУСКА

Виферон-1 содержит человеческий рекомбинантный интерферон- α 2 в количестве 150 000 МЕ (международных единиц) ИФН в одной свече.

Виферон-2 содержит человеческий рекомбинантный интерферон- α 2 в количестве 500 000 МЕ ИФН в одной свече.

Виферон-3 содержит человеческий рекомбинантный интерферон- α 2 в количестве 1000000 МЕ ИФН в одной свече.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комплексный препарат, включающий рекомбинантный интерферон-2b, витамины Е и С. Суппозитории содержат 150000, 500000, 1000000 МЕ активности интерферона. При использовании Виферона не образуются антитела, нейтрализующие антивирусную активность рекомбинантного интерферона-альфа2b в течение 2 лет. Назначение Виферона позволяет снизить курсовые дозы и длительность применения антибиотиков, глюкокортикоидов, а также уменьшить токсический эффект при применении иммуносупрессивных препаратов. Комплексное действие Виферона обуславливает множественность эффектов: снижением уровня циркулирующего “раннего” ИФНа, усиление синтеза -ИФН; увеличение количества и функциональной активности Т-клеточного звена иммунитета, нормализация показателей гуморального иммунитета, отсутствие присущих ИФНам побочных эффектов; отсутствие образования антител, нейтрализующих антивирусную активность Р-ИФН.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

В терапии новорожденных (недоношенных) детей: ОРВИ, пневмония, менингит, сепсис, хламидиоз, герпес, цитомегалия, микоплазмоз; для лечения хронических вирусных гепатитов В, С, D; вирусассоциированных гломерулонефритов; пиелонефритов и гломерулонефритов; герпеса, хламидиоза, уреоплазмоза, токсоплазмоза, цитомегаловирусной инфекции; ювенильного ревматоидного артрита; менингеальных форм клещевого энцефалита; дисбактериозов; различных форм паротита; локализованной формы дифтерии; в профилактике и лечении послеоперационных гнойных осложнений; в целях пренатальной и постнатальной профилактики внутриутробной инфекции плода и новорожденного у беременных женщин.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к маслу какао.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Не выявлены

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Виферон-1 назначается детям до 7 лет, детям старше 7 лет – Виферон-2. Виферон-3 назначается преимущественно для лечения вирусных гепатитов у детей. Новорожденным детям (в том числе недоношенным новорожденным детям с гестационным возрастом более 34 недель) показан Виферон-1. Препарат применяют по 1 свече 2 раза в сутки через 12 часов. Курс лечения составляет 5 дней. Недоношенным детям с гестационным возрастом менее 34 недель Виферон-1 назначают по 1 свече 3 раза в сутки через 8 часов. Курс лечения составляет 5 дней. Рекомендуемое количество курсов Виферона-1 при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях у новорожденных детей, в том числе недоношенных: ОРВИ – 1 курс, пневмония (бактериальная – 1–2 курса, вирусная – 1 курс, хламидийная – 1 курс), сепсис – 2–3 курса, менингит – 1–2 курса, герпетическая инфекция – 2 курса, энтеровирусная инфекция – 1–2 курса, цитомегаловирусная инфекция – 2–3 курса, микоплазмоз – 2–3 курса. Перерыв между курсами составляет 5 дней. У детей с персистирующей вирусно-бактериальной инфекцией респираторного тракта, в том числе с аллергическим синдромом в виде астматического компонента и аллергодерматоза, протекающего на фоне вторичного иммунодефицита схема применения Виферона следующая: ежедневно в течение 10 дней по 2 свечи в сутки через 12 часов, далее 3 раза в неделю по 2 свечи в сутки через 12 часов. Курс лечения составляет 2,5 месяца. В комплексной терапии хр. вирусных гепатитов В, С, D детям до 7 лет назначается ВИФЕРОН-2, старше 7 лет – Виферон-3. Препарат назначается по 2 свечи в сутки ежедневно, с 12-часовым интервалом в течение 10 дней. Далее 3 раза в неделю через день по 2 свечи в сутки с 12-часовым интервалом в течение 6–12 месяцев. При пиелонефрите Виферон назначается

по 2 свечи в сутки ежедневно с 12-часовым интервалом в течение 7 дней. Далее 2 раза в неделю по 2 свечи в сутки в течение 4-х недель. При тяжелом течении курс составляет не менее 6–8 недель.

«ГЕКСАВИТ» ДРАЖЕ (Dragee «Hexavifum»)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Содержит ретинола ацетата 0,00172 г (5000 МЕ) или ретинола пальмитата 0,00275 г (5000 МЕ), тиамин хлорида 0,002 г, гили тиамин бромид 0,0026 г, рибофлавин 0,002 г, никотинамид 0,015 г, пиридоксин гидрохлорида 0,002 г, кислоты аскорбиновой 0,07 г. Нормализует обмен веществ, восполняет абсолютного или относительного дефицита витаминов. Ретинол стимулирует эпителизацию, синтез родопсина, необходим для роста костей и хрящей, тиамин регулирует углеводный обмен, влияет на функционирование нервной системы, рибофлавин и никотинамид участвуют в процессах тканевого дыхания, кислота аскорбиновая – в окислительно-восстановительных процессах, синтезе кортикостероидов, гемоглобина, коллагена, дентина, свертывании крови, повышает неспецифическую иммунорезистентность.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Применяют с профилактической целью для предупреждения гиповитаминозов, а также для повышения сопротивляемости организма к инфекционным и простудным заболеваниям; при длительном лечении антибиотиками; у лиц, профессия которых требует повышенной остроты зрения (водители транспорта и др.).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нет

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Не выявлены

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Назначают внутрь после еды: для профилактики гиповитаминозов по 1 драже в день; в остальных случаях – взрослым по 1 драже 3 раза в день. Детям от 3 до 7 лет – по 1 драже 1–2 раза в день, старше 7 лет – по 1 драже 1–3 раза в день.

ФОРМА ВЫПУСКА

Драже фл. 50

ГЕНТАМИЦИН (Gentamycinum)

СИНОНИМЫ

Гарантицин

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Относится к группе антибиотиков-аминогликозидов, блокирует 30S субъединицу рибосомальной мембраны, останавливает синтез белка

в бактериальных клетках. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе протей, кишечной палочки, сальмонелл. Действует на штаммы стафилококков, устойчивые к пенициллину. Резистентность микроорганизмов к гентамицину развивается медленно, однако штаммы, устойчивые к неомицину и канамицину, устойчивы также к этому антибиотику (перекрестная устойчивость). Препарат быстро всасывается при внутримышечном введении. После инъекции терапевтическая концентрация в крови создается в течение 8–12 ч. Выделяется почками в высокой концентрации в неизменном виде.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Пневмония, бронхопневмония, плеврит, эмпиема плевры, перитонит, менингит, септицемия, раневая инфекция; инфекция мочевых путей (хронический пиелонефрит, цистит, уретрит), простатит, тяжелая гнойная инфекция, особенно вызываемой резистентной грамотрицательной флорой, смешанная инфекция, а также в случаях, если возбудитель не установлен (обычно в сочетании с полусинтетическими пенициллинами (ампициллином, карбенициллином и др.).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к препарату, ботулизм, миастения, паркинсонизм, патология кохлеовестибулярного нерва, тяжелые нарушения функции почек, гипокоагуляция.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Беременность, лактация, дети раннего возраста (только по жизненным показаниям при тяжелых инфекциях)

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Поражение почек (поражение клубочков, канальцевый некроз), мышечные судороги, периферическая нейропатия, снижение слуха, шум в ушах и их заложенность, головокружение, синдром Меньера, тошнота, рвота, шаткость походки, затруднение дыхания, повышенная кровоточивость, анемия, агранилоцитоз, потеря массы тела, легочный фиброз, повышение уровня билирубина, печеночных ферментов, суперинфекция, аллергические реакции; гиперемия и болезненность в месте введения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препарат усиливает побочные эффекты ото- и нефротоксичных средств, миорелаксантов, полимиксинов, метоксифлурана. Снижает активность антимиастенических средств. Индометацин при парентеральном использовании замедляет выведение препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Применяют гентамицин в/м, в/в (капельно) и местно.

Детям раннего возраста препарат назначают только по жизненным показаниям при тяжелых инфекциях. Суточная доза для новорожденных

и детей грудного возраста равна 2–5 мг/кг; 1–5 лет – 1,5–3,0 мг/кг; 6–14 лет – 3 мг/кг. Максимальная суточная доза для детей всех возрастов – 5 мг/кг. Суточную дозу вводят в 2–3 приема. Средняя продолжительность лечения 7–10 дней. В/в инъекции производят в течение 2–3 дней, а затем переходят на в/м введение.

Для взрослых и детей старше 14 лет составляет 0,4 мг/кг, суточная 0,8–1,2 мг/кг. Максимальная суточная доза – 5 мг/кг.

При инфекциях дыхательных путей препарат применяют также в виде ингаляций (0,1% раствор), при пиодермии, фолликулитах, фурункулезе назначают мазь или крем, содержащий 0,1% гентамицин. При конъюнктивитах, кератитах и других инфекционно-воспалительных заболеваниях глаз закапывают глазные капли (0,3% раствор) 3–4 раза в день.

ФОРМА ВЫПУСКА

- Р-р д/ин. 0,02/2 мл амп. 2 мл
- Р-р д/ин. 0,04/2 мл амп. 2 мл
- Р-р д/ин. 0,08/2 мл амп. 2 мл
- Р-р д/ин. 0,120/2 мл амп. 2 мл
- Р-р д/ин. 4%-1 мл; 2 мл
- Мазь 0,1% туба 40 г
- Капли глазные 0,3% фл. 5 мл

ГЕПАРИН (Heparin)

Гепарин натрия*

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антикоагулянтное, антиагрегантное, противовоспалительное. Снижает активность плазменных факторов свертывания, блокирует превращение протромбина в тромбин, уменьшает агрегацию тромбоцитов, стимулирует фибринолиз, угнетает гиалуронидазу, улучшает коронарный кровоток.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда; тромбоэмболические осложнения при инфаркте миокарда, операциях на сердце и кровеносных сосудах, тромбоэмболия легочных и мозговых сосудов, тромбофлебиты (профилактика и лечение); ДВС-синдром, профилактика микротромбообразования и нарушения микроциркуляции; тромбоз почечных вен; гемолитико-уремический синдром; мерцательная аритмия, митральные пороки сердца (профилактика тромбообразования); бактериальный эндокардит; гломерулонефрит; волчаночный нефрит; ревматизм; бронхиальная астма; проведение экстракорпоральных методов (экстракорпоральное кровообращение при операции на сердце, гемосорбция, гемодиализ, перитонеальный диализ, цитаферез), форсированного диуреза; промывание венозных катетеров.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, кровотечения, злокачественная гипертензия, подострый бактериальный эндокардит, язвенные поражения слизистой ЖКТ, тяжелые нарушения функции печени и почек, злокачественные опухоли печени, сахарный диабет, операции на головном и спинном мозге, глазах, предстательной железе, печени и желчных путях, шоковые состояния, подозрение на внутричерепное кровоизлияние, беременность.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Геморрагии, аллергические реакции.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

В/в, п/к. Дозу и способ введения устанавливают строго индивидуально; минимальная суточная доза – 40000–50000 ЕД (8–10 мл) в/в, разделенная на 4 равные дозы, в течение первых 2–3 дней; в тяжелых случаях – до 80000 МЕ (16 мл) в сутки; по жизненным показаниям – в/в по 25000 МЕ (5мл) сразу и затем по 80000–120000 МЕ (16–24 мл), разделенных на 5–6 равных доз, в течение 2–3 дней. Профилактические дозы соответствуют терапевтическим. Для профилактики послеоперационных осложнений вводят обычно п/к в дозе 5000 МЕ (0,25 мл) за 2 ч до и каждые 8–12 ч после операции в течение 7–10 дней.

ФОРМА ВЫПУСКА

Р-р д/ин. 25000 МЕ фл.5 мл

Р-р д/ин. 20000 МЕ фл.20 мл

Р-р д/ин. 5000 МЕ/мл амп.1 мл

ГЛАУЦИН (Glaucine)**СИНОНИМЫ**

Глаувент

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Является противокашлевым препаратом центрального действия. Избирательно угнетает кашлевой центр продолговатого мозга. В отличие от наркотических анальгетиков, не вызывает угнетение дыхания, привыкания, лекарственной зависимости и обстипирующего эффекта. Обладает слабыми адреноблокирующими свойствами. После приема внутрь, препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Эффект развивается через 30 минут и длится около 8 часов. Подвергается биотрансформации в печени. Экскретируется почками как в виде метаболитов, так и в неизменном виде.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Бронхит, трахеит, трахеобронхит и другие нозологические формы, сопровождающиеся сухим непродуктивным кашлем.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гипотония, инфаркт миокарда в остром периоде, индивидуальная непереносимость препарата.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Гипотония, головокружение, тошнота, аллергические реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не известно.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Детям: 10–30 мг внутрь после еды 2–3 раза в сутки.

Взрослым: 50 мг внутрь после еды 2–3 раза в сутки.

ФОРМА ВЫПУСКА

Драже 0,01 и 0,04

ГЛИЦИН (*Glicinum*)**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Препарат является регулятором обмена веществ, нормализует процессы возбуждения и торможения в центральной нервной системе, обладает антистрессорным эффектом, повышает умственную работоспособность.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Глицин назначают практически здоровым детям, подросткам, взрослым для повышения умственной работоспособности; при стрессовых ситуациях – психоэмоциональных напряжениях (в период экзаменов, конфликтных и т. п. ситуациях), в качестве антистрессорного и ноотропного средства назначается детям старше года, подросткам (в том числе с девиантными формами поведения) и взрослым при различных функциональных и органических заболеваниях нервной системы (неврозах, неврозоподобных состояниях и вегетососудистой дистонии, последствиях нейроинфекций и черепно-мозговой травмы, перинатальных и других формах энцефалопатий, в том числе, алкогольного генеза), сопровождающихся повышенной возбудимостью, эмоциональной нестабильностью, снижением умственной работоспособности, нарушением сна.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Индивидуальная непереносимость препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Глицин применяется под язык в таблетках по 0,1 г. Практически здоровым детям, подросткам и взрослым при снижении памяти внимания, умственной работоспособности задержкой умственного развития, подросткам с девиантными формами поведения глицин назначается по 1 таблетке 2–3 раза в день в течение 14–30 дней. Суточная доза – 0,3 г.

При психоэмоциональных напряжениях глицин применяют по 1 таблетке 2–3 раза в день в течение 14–30 дней.

При функциональных и органических поражениях нервной системы, сопровождающихся повышенной возбудимостью, эмоциональной лабильностью и нарушением сна, детям до трех лет назначают по 0,5 таблетки (0,05 г) на прием 2–3 раза в день в течение 7–14 дней в дальнейшем по 0,05 г 1 раз в день 7–10 дней. Суточная доза – 0,1–0,15 г, курсовая – 2,0–2,6 г. Детям старше 3 лет и взрослым назначают по 1 таблетке 2–3 раза в день, курс лечения 7–14 дней. При необходимости курс лечения повторяют.

При нарушениях сна глицин назначают за 20 минут до сна или непосредственно перед сном по 0,5–1 таблетке (в зависимости от возраста).

В наркологии глицин применяется в качестве средства, повышающего умственную работоспособность и уменьшающего психоэмоциональное напряжение в период ремиссии при явлениях энцефалопатии, органических поражениях центральной и периферической нервной системы по 1 таблетке 2–3 раза в день в течение 14–30 дней. При необходимости курсы повторяют 4–6 раз в год.

ДЕКСАМЕТАЗОН* (*Dexamethasone*)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Кортикостероид, оказывает иммуносупрессивное действие, противовоспалительное, антиэкссудативное, противоаллергическое, противозудное. Как и другие глюкокортикостероиды, повышает синтез пептидных ингибиторов фосфолипазы A_2 , уменьшает уровень простагландинов, снижает выделение макрофагального хемотаксического фактора, тормозит миграцию макрофагов и лимфоцитов в очаг воспаления, стабилизирует мембраны лизосом (предотвращая выделение лизосомальных ферментов), препятствует высвобождению из сенсibilизированных тучных клеток и базофилов гистамина и других биологически активных веществ.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Аллергические заболевания (астма, кожные болезни); заболевания крови (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура); воспалительные заболевания ЖКТ (болезнь Крона, язвенный колит); заболевания почек (нефротический синдром); заболевания кожи (пузырчатка, пемфигоид), ревматические и коллагеновые заболевания (в качестве дополнительной терапии для кратковременного применения).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Относительные противопоказания (после оценки соотношения польза-риск) – туберкулез, вирусные инфекции кожи и глаз, системный микоз, сахарный диабет, гипертония, остеопороз, психоз, глаукома в анамнезе. Вакцинация животными вакцинами.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

При длительном лечении – повышение восприимчивости к инфекциям, задержка воды и натрия (обострение гипертонии), потеря калия (опас-

но для пациентов, принимающих дигоксин или аналогичные средства), увеличение хрупкости кожи и костей (остеопороз, переломы), снижение способности поврежденной кожи к ранозаживлению; синдром Кушинга; повышение аппетита, увеличение массы тела; задержка роста у детей. Эти побочные реакции проявляются с возрастающей частотой при суточных дозах 0,5–1 мг у взрослых (у детей соответственно меньше).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Увеличивает концентрацию глюкозы в крови у диабетиков, клинический эффект и токсичность дигоксина и дигитоксина (нарастание гипокалиемии), ослабляет эффект оральных антикоагулянтов. Карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, рифампицин (длительное применение) ускоряют биотрансформацию.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Детям младше 5 лет назначают 0,5–1 мг в день; детям 6–12 лет – 1–2 мг в день, детям старше 12 лет – 2–4 мг в день. Поддерживающая доза составляет 30% от начальной дозы. Взрослым в начале 2–6 мг в день, затем снижают до 0,5–1–2 мг. При острых проявлениях аллергии курс 3 дня; при лечении астмы или ревматических заболеваний доза должна быть снижена через 2–4 нед., курс лечения 2–3 мес. При длительности лечения 4 нед. и более рекомендуется снижение дозы до 0,5 мг в день перед отменой препарата. Таблетки следует принимать с пищей 3–4 раза в день, при поддерживающей терапии – 2 раза в день.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,5 мг

Р-р д/ин. 4 мг/мл амп. 1 и 2 мл

Капли и сусп. глазн. 0,1% фл. 10 мл

ДЖОЗАМИЦИН (*Josamycin*)

СИНОНИМЫ

Вильпрафен

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик группы макролидов. Активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, микоплазм, хламидий, спирохет, риккетсий, кампилобактерий, палочки Леффлера, легионелл, актиномицет и других грибов, крупных вирусов. Оказывает бактериостатическое действие. Механизм данного эффекта связан с проникновением препарата внутрь микробной клетки, где он связывается недалеко или непосредственно в Р-центре (донорском центре), что препятствует связыванию транспортной РНК с данным центром. Это приводит к невозможности к транслокации пептидов из А-центра (акцепторного центра) в Р-центр (донорский центр) и ингибирует синтез белка. После приема внутрь, препарат быстро и полно всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в крови через 1–4 часа. Связь с бел-

ками плазмы на 70–90%. Хорошо проникает в различные органы и ткани. Наибольшие концентрации создаются в печени, желчи, селезенке. Проникает через плаценту и секретируется в грудное молоко. Подвергается биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов. Период полувыведения 4 часа. Экскретируется, в основном, желчью.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Ангина, фарингит, средний отит, синусит, ларингит, дифтерия, скарлатина, коклюш, бронхит, пневмония, пситтакоз, гингивит, инфекционно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей, инфекции мочевыводящих путей, сибирская язва, рожа, паховая гранулема, гонорея, сифилис, хламидиоз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Аритмии, синдром удлиненного QT, снижение слуха, нарушение функций печени, гиперчувствительность к препарату.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Нет сведений о применении препарата у беременных и кормящих грудью женщин и у недоношенных детей.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Диспепсические явления: тошнота, рвота, боли в животе, холестатический гепатит, снижение слуха, дисбактериоз, кандидоз, гиповитаминоз, аллергические реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препарат потенцирует побочные эффекты сердечных гликозидов, гепато- и ототоксичных средств, ксантинов, алкалоидов спорыньи. Снижает эффективность бактерицидных средств. Следует избегать одновременного использования с антигистаминами препаратами, содержащими терфенадин и астемизол.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Для детей до 14 лет доза составляет 30–50 мг/кг в 3 приема.

Взрослым и подросткам 1–2 г препарата внутрь в 2–3 приема.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. п. о. 0,5

Сусп. орал. форте 0,15/5мл фл. 100 мл

Сусп. орал. форте 0,3/5мл фл. 100 мл

ДИАЗОЛИН (Diazolinum)

Мебгидролин*

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Оказывает антигистаминное действие, т.к. является блокатором H_1 -рецепторов. В отличие от димедрола, дипразина, супрастина и др. не оказывает седативного и снотворного эффекта, что позволяет применять его в тех случаях, когда угнетающее действие на ЦНС не является желательным.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Различные аллергические заболевания.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

В отдельных случаях раздражение слизистой оболочки желудка.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Назначают внутрь (после еды): детям по 0,02–0,05 г 1–3 раза в день. Взрослым по 0,05–0,2 г 1–2 раза в день.

Длительность лечения зависит от особенностей случая.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 0,3 г, суточная 0,6 г.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,1

ДИГОКСИН* (Digoxin)**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Кардиостимулирующее – положительное инотропное, отрицательное хроно- и дромотропное, положительное батмотропное (в токсических дозах). Ингибирует K^+ - Na^+ -АТФазу мембраны кардиомиоцитов, увеличивает внутриклеточную концентрацию натрия и опосредованно – кальция. Ионы кальция, взаимодействуя с тропониновым комплексом, устраняют его тормозящее влияние на комплекс сократительных белков. Хорошо всасывается при приеме внутрь (65–80%). Часть выделяется в двенадцатиперстную кишку с желчью и подвергается реабсорбции. Способен кумулировать. Экскретируется преимущественно с мочой (при беременности – замедленно). У больных с хр. сердечной недостаточностью вызывает опосредованную вазодилатацию, умеренно повышает диурез. После приема внутрь кардиотонический эффект развивается через 1–2 ч, достигает максимума в течение 8 ч, после в/в введения – через 20–30 мин. У больных с ненарушенными функциями печени и почек действие прекращается через 2–7 дней.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Застойная недостаточность кровообращения (без гемодинамически значимой обструкции выходного тракта сердца), мерцательная тахиаритмия, суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия, трепетание предсердий.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Интоксикация.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Острая коронарная недостаточность, активный миокардит, тампонада сердца, констриктивный перикардит, выраженная брадикардия, АВ

блокада I–II степени, нестабильная стенокардия, экстрасистолия, желудочковая тахикардия.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Тошнота, рвота, анорексия, брадикардия, желудочковая экстрасистолия, AV блокада, головная боль, головокружение. Возможно нарушение цветового зрения, снижение остроты зрения, скотомы, макро- и микроопсия, при длительном применении – гинекомастия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Адреномиметики увеличивают вероятность развития аритмии, антиаритмические и антихолинэстеразные препараты – брадикардии, глюкокортикоиды, салуретики и др. средства, способствующие потере калия, препараты кальция – гликозидной интоксикации. Аминазин уменьшает кардиотонический эффект.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, в/в струйно или капельно. Внутрь назначают в первый день через равные промежутки времени – по 0,25 мг 4–5 раз в сутки, последующие дни – по 0,25 мг 3 раза в сутки, затем переходят на поддерживающие дозы – 0,5–0,25–0,125 мг/сутки. В/в – в дозе 0,25–0,5 мг.

ФОРМА ВЫПУСКА

Р-р д/ин. 0,00025/мл амп. 1 мл

Табл. 0,000125; 0,00025

ДИЛТИАЗЕМ* (Diltiazem)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибирует вход ионов кальция в фазу деполяризации кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов. Снижает сократительную способность миокарда, уменьшает ЧСС и замедляет предсердно-желудочковое проведение. Обладает дозозависимым антигипертензивным эффектом при легкой и умеренной гипертензии. Уменьшает почечные и периферические эффекты ангиотензина II. Антиангинальный эффект обусловлен увеличением толерантности к нагрузке в результате редукации потребности миокарда в кислороде, вазодилатацией эпикардиальных и субэндокардиальных сосудов, способностью снимать коронароспазм. Вызывает релаксацию гладкой мускулатуры коронарных сосудов и дилатацию как крупных, так и мелких артерий в концентрации, которая не приводит к проявлению отрицательного инотропного эффекта. Замедляет желудочковый ритм у пациентов с высокой частотой желудочковых сокращений при мерцании и трепетании предсердий. Восстанавливает нормальный синусовый ритм при пароксизмальной наджелудочковой тахикардии.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Стенокардия (хроническая стабильная, нестабильная, коронарораспастическая); артериальная гипертензия, наджелудочковая аритмия.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, синоатриальная и AV блокада II–III степени, синдром слабости синусового узла, WPW-синдром, брадикардия (менее 55 ударов в минуту), кардиогенный шок, острый инфаркт миокарда с осложнениями (брадикардией, гипотензией и др.), выраженная сердечная недостаточность, беременность, лактация (следует отказаться от грудного вскармливания).

ОГРАНИЧЕНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ

Синоатриальной и AV блокаде I степени, при АД ниже 90 мм рт. ст., выраженных нарушениях функции печени и почек, в пожилом возрасте, при одновременном приеме в-адреноблокаторов. Женщинам детородного возраста рекомендуется использовать надежную контрацепцию. Во время лечения избегают деятельность, требующую быстроты психических и физических реакций (в т.ч. вождения автотранспорта), употребления алкоголя. Отменять лечение следует постепенно.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Головная боль, головокружение, ощущение усталости и слабости, сонливость, депрессия, галлюцинации, тошнота, рвота, изжога, понос или запор, гиперплазия десен, острые нарушения функции печени (изменение печеночных показателей), повышение уровня сахара в крови, отеки нижних конечностей, брадикардия, нарушения проводимости, сердцебиение, сердечная недостаточность, обмороки, усиление гипотензии, снижение потенции, гипергликемия, аллергические реакции (преимущественно кожные: зуд, сыпь, гиперемия и др.).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, после еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости по 30 мг/внутри 3–4–6 раз/в день; максимальная суточная доза – 480 мг/сутки. При артериальной гипертонии 120 мг/день в 2 приема или 180 мг 1 раз в сутки. Пролонгированные формы употребляют 1 раз в день. Как противоаритмическое средство в/в болюсно в течение 2 мин 0,10–0,35 мг/кг.

ФОРМА ВЫПУСКА

Капс. пролонг. 0,09; 0,12; 0,18

Табл. 0,06; 0,09

ДИМЕДРОЛ (Dimedrolum)**Дифенгидрамин*****ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Димедрол является одним из основных представителей группы про-тивогистаминных препаратов, блокирующих H_1 -рецепторы. Он обладает выраженной про-тивогистаминной активностью, оказывает местноанестезирующее действие, расслабляет гладкую мускулатуру в результате

непосредственного спазмолитического действия блокирует в умеренной степени холинорецепторы вегетативных нервных узлов. Димедрол хорошо всасывается при приеме внутрь. Проникает через ГЭБ. Важной особенностью димедрола является его седативное действие, имеющее некоторое сходство с действием нейролептических веществ; в соответствующих дозах он оказывает снотворный эффект. Является также умеренным противорвотным средством. В действии димедрола на нервную систему существенное значение имеет наряду с влиянием на гистаминовые рецепторы его центральная холинолитическая активность.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Крапивница, сенная лихорадка, сывороточная болезнь, геморрагический васкулит (капилляротоксикоз), вазомоторный ринит, ангионевротический отек, зудящие дерматозы, острый иридоциклит, аллергические конъюнктивит и другие аллергические заболевания, аллергические осложнения от приема различных лекарств, в том числе антибиотиков. При лечении лучевой болезни, язвенной болезни желудка и гиперацидном гастрите, может быть использован для уменьшения побочных реакций при переливании крови и кровезамещающих жидкостей, при применении ферментных и других препаратов. Также при хорее, морской и воздушной болезни, рвоте беременных, синдроме Меньера, как успокаивающее и снотворное средство самостоятельно и в сочетании с другими снотворными. В анестезиологической практике применяют как составную часть литических смесей.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

В связи с седативным действием нельзя назначать димедрол во время работы водителям транспорта и другим лицам, профессия которых требует быстрой психической и двигательной реакции.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Кратковременное "онемение" слизистых оболочек полости рта, головокружение, головная боль, сухость во рту, тошнота, сонливость, общая слабость.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Назначают внутрь, в/м, в/в, местно (накожно, в виде глазных капель, на слизистую оболочку носа); вводят также ректально. Детям димедрол назначают в дозах: до 1 года – по 0,002–0,005 г; от 2 до 5 лет – по 0,005–0,015 г; от 6 до 12 лет – по 0,015–0,03 г на прием. Ректально свечи вводят 1–2 раза в день после очистительной клизмы или самопроизвольного очищения. Детям в возрасте до 3 лет назначают свечи, содержащие по 0,005 г; от 3 до 4 лет – по 0,01; от 5 до 7 лет – по 0,015 г; 8–14 лет – 0,02 г.

Взрослым назначают внутрь по 0,03–0,05 г 1–3 раза в день. Курс лечения 10–15 дней. В/м вводят 0,01–0,05 г в виде 1% раствора, в/в – капельным методом 0,02–0,05 г димедрола в 75–100 мл изотонического раствора натрия хлорида.

ФОРМА ВЫПУСКА

Р-р д/ин. 1% амп. 1 и 2 мл

Табл. 0,05; 0,1

Табл. д./детей 0,02

ДИПРАЗИН (*Diprazinum*)

Прометазин*

СИНОНИМЫ

Пипольфен

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Дипразин является производным фенотиазина; по строению, а частично и по фармакологическим свойствам близок к аминазину. Обладает сильной антигистаминной (H_1 -блокирующей) активностью. Дипразин хорошо всасывается при приеме внутрь. При разных путях введения проникает через ГЭБ. Препарат оказывает выраженное влияние на ЦНС; обладает довольно сильной седативной активностью, усиливает действие наркотических, снотворных, анальгезирующих и местноанестезирующих средств, понижает температуру тела, предупреждает и успокаивает рвоту. Он оказывает также умеренное периферическое и центральное холинолитическое действие. Сильно выражено адренолитическое действие дипразина.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Аллергические заболевания (крапивница, сывороточная болезнь, сенная лихорадка и др.), при вазомоторные и аллергические риниты, при ревматизме с выраженным аллергическим компонентом, при аллергических осложнениях, вызванных пенициллином, стрептомицином и другими лекарственными средствами, а также при зудящих дерматозах, болезни Менъера, хорее, энцефалите и других заболеваниях ЦНС, сопровождающихся повышением проницаемости сосудов, при морской и воздушной болезни. В хирургической практике используется как один из основных компонентов литических смесей, применяемых для потенцированного наркоза и гипотермии, для предупреждения и уменьшения послеоперационных осложнений, во время операции и в послеоперационном периоде. Применяют также для усиления действия анальгетиков и местных анестетиков.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, нарушение функции печени, коматозное состояние, алкогольная интоксикация, грудной возраст до 2-х месяцев.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Не следует назначать дипразин при зуде и других аллергических реакциях, вызванных применением фенотиазиновых препаратов (аминазина и др.), так как сам дипразин является препаратом этой химической группы. Во время работы водителям транспорта и другим лицам, профессия которых требует быстрой психической и двигательной реакции.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

При приеме внутрь может вызвать умеренную анестезию слизистых оболочек полости рта; иногда появляются сухость во рту, тошнота, агранулоцитоз, парез аккомодации, гиперактивность, экстрапирамидные расстройства. При в/м введении могут возникать болезненные инфильтраты. При в/в введении ортостатическая гипотония.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Усиливает действие анальгетиков, антидепрессантов, седативных и гипотензивных препаратов. Несовместим с алкоголем.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Назначают внутрь (после еды), в/м и в/в. Под кожу не вводят, учитывая его раздражающее действие.

Разовая доза внутрь для детей в возрасте:

1–2 лет составляет обычно 0,0025 г, суточная 0,0075–0,01 г;

3–4 лет – разовая 0,005 г, суточная 0,015 г;

5–6 лет – разовая 0,0075–0,01 г, суточная 0,025–0,03 г;

7–9 лет – разовая 0,01 г, суточная 0,03 г;

10–14 лет – разовая 0,015 г, суточная 0,045 г.

Для предупреждения укачивания (против морской и воздушной болезни) назначают дипразин однократно за 1 ч до поездки детям в дозе 0,01–0,02 г, взрослым – 0,025–0,05 г,

Взрослым внутрь назначают по 0,025 г 2–3 раза в день, в/м по 1–2 мл 2,5% раствора; внутривенно в составе литических смесей вводят до 5–10 мл 0,5% или 2 мл 2,5% раствора.

ФОРМА ВЫПУСКА

Драже 0,025; 0,05

Р-р д/ин. 2,5% амп. 2 мл

Табл. п.о. 0,025

Табл. п.о. детск. 0,005; 0,01

ДОКСИЦИКЛИН (*Doxycyclinum*)**СИНОНИМЫ**

Вибрамицин

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Полусинтетическое производное окситетрациклина. Действует бактериостатически. Характеризуется широким спектром антимикробного действия.

Активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе устойчивых к другим антибиотикам (за исключением тетрациклинов). Действует на риккетсий, микоплазм, возбудителей орнитоза, пситтакоза, трахомы и на некоторых простейших. Не действует на большинство штаммов протей, синегнойную палочку, грибы, мелкие и средние вирусы. Препарат быстро всасывается и медленно выделяется из организма; в зависимости от вводимой дозы, терапевтическая концентрация в крови поддерживается в течение 18–24 ч. При повторных введениях возможна кумуляция препарата. Препарат хорошо проникает в органы и ткани, плохо – в спинномозговую жидкость. Выводится в значительном количестве с мочой, в малом количестве с калом.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Вульгарные угри, актиномикоз, бронхит, бруцеллез, конъюнктивит, инфекции мочевыводящих путей, гингивит, стоматит, паховая гранулема, мягкий шанкр, средний отит, фарингит, пневмония, синусит, пситтакоз, лихорадка Ку, лихорадка скалистых гор, тиф, сифилис, трахома, инфекционно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей, уретрит, тропическая гранулема, хламидиоз, гонококковый артрит, гонорея, инфекции желчевыводящих путей, энтероколит, розацея.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ПРИМЕНЕНИЮ

Нарушение функций печени и почек, беременность, дети до 8 лет, несахарный диабет, кормление грудью, гиперчувствительность к препарату.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Головокружение, светобоязнь, неустойчивость походки, симптомы внутричерепной гипертензии, диспепсические явления: тошнота, рвота, диарея, боли в животе; поражение печени, панкреатит, несахарный диабет, пигментация зубов и слизистых оболочек, фотосенсибилизация кожи, кандидоз, дисбактериоз, гиповитаминоз, аллергические реакции.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Назначают доксициклин детям старше 8 лет внутрь и в/в.

Детям от 8 до 12 лет препарат назначают в дозе 4 мг/кг в сутки в 1-й день лечения и 2 мг/кг в последующие дни (4 мг/кг при тяжелом течении инфекций), детям старше 12 лет – в дозе для взрослых.

Суточная доза для взрослых составляет в 1-й день лечения 0,2 г; вводят одномоментно или по 0,1 г через 12 ч. Со 2-го дня в суточной дозе 0,1 г (1 раз в день).

При тяжелом течении инфекции, суточная доза составляет в 1-й день и последующие дни 0,2 г.

Внутрь принимают после еды (во избежание раздражения слизистой оболочки желудка), запивая большим количеством воды. Не следует запивать молоком и принимать одновременно препараты, содержащие ионы кальция, магния, алюминия (кальция хлорид, антациды и др.).

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,05;0,1

Р-р д/ин. 0,1/5 мл фл.5 мл

Пор. д/ин. 0,1

ДОМПЕРИДОН***Domperidone******ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Блокирует периферические и центральные (в триггерной зоне головного мозга) дофаминовые рецепторы. После приема внутрь, натощак, быстро всасывается (пища, пониженная кислотность желудочного сока снижают абсорбцию). Подвергается интенсивному метаболизму в стенке кишечника и печени. Проникает в различные ткани, плохо проходит через ГЭБ. Выводится кишечником (66%) и почками (31%), в т.ч. в неизменном виде – 10 и 1% соответственно, от дозы. Увеличивает продолжительность перистальтических сокращений антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, ускоряет опорожнение желудка, повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера. Стимулирует выделение пролактина гипофизом.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Диспепсический синдром, тошнота и рвота различного происхождения: функциональные, органические, инфекционные, при нарушении диеты, рентгено- и фармакотерапии, особенно антипаркинсоническими средствами – агонистами дофамина, например, леводопой, бромкриптином (в качестве специфического антидота).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, пролактинсекретирующая опухоль гипофиза, желудочно-кишечное кровотечение, механическая обструкция или перфорация желудка, детский возраст до 5 лет (для таблеток).

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Беременность и кормление грудью. С большой осторожностью и при тщательном наблюдении назначают грудным детям, пациентам с нарушениями функции печени и почек.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Преходящие спазмы кишечника, гинекомастия, галакторея, неврологические нарушения у детей и у лиц с повышенной проницаемостью ГЭБ, аллергические реакции (крапивница). При передозировке – сонливость, дезориентация и экстрапирамидные реакции (преимущественно у детей).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Антихолинергические препараты снижают эффект. Антацидные и антисекреторные препараты уменьшают биодоступность (при одновременном приеме внутрь).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Детям с массой тела 20–30 кг дают по 1/2 таблетки 2 раза в день, свыше 30 кг – по 1 таблетке 2 раза в день. Новорожденным, детям грудного возраста и детям с массой тела до 20 кг препарат не назначают. Взрослым внутрь по 0,01 г (10 мг = 1 таблетке) 3–4 раза в день за 15–30 мин до еды. В редких случаях дозу увеличивают до 2 таблеток 3 раза в день.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,01

ЗИНЕРИТ® (Zineryt)**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Зинерит – эритромицин-цинковый комплекс. Эритромицин действует бактериостатически на микроорганизмы, вызывающие угревую сыпь: *Propionibacteria acne* и *Streptococcus epidermidis*. Цинк уменьшает выработку секрета сальных желез (эритромицин 40 мг/мл и цинка ацетат дигидрат 12 мг/мл). Этот комплекс растворяется в специальном спиртовом растворе, в который добавлено вещество для смягчения действия на кожу. Комплексная связь компонентов препарата обеспечивает лучшее проникновение в кожу обоих активных веществ. Цинк в основном связывается с фолликулярным эпителием и не резорбируется в системный кровоток.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение угревой сыпи, в случае неэффективности общегигиенических и косметических средств.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

С помощью прилагаемого аппликатора Зинерит® наносится тонким слоем на весь пораженный участок кожи 2 раза в сутки: утром (до нанесения макияжа) и вечером (после умывания). Наносить препарат следует путем наклона флакона с лосьоном вниз, с легким нажимом. Скорость нанесения лосьона регулируется силой нажима аппликатора на кожу. Примерная разовая доза – 0.5 мл лосьона. Продолжительность курса 10–12 недель. В отдельных случаях возможно улучшение уже через 2 недели.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Местное: иногда может возникнуть ощущение жжения, раздражение, сухость кожных покровов в месте нанесения препарата. Как правило, эти явления слабо выражены и не требуют отмены препарата и/или проведения симптоматической терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к эритромицину и другим макролидам;
- повышенная чувствительность к цинку,

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При применении препарата может возникнуть перекрестная резистентность к другим антибиотикам группы макролидов, линкомицину, клиндамицину. Возможно возникновение повышенной чувствительности к другим антибиотикам макролидам.

Необходимо избегать попадания препарата в глаза или на слизистую оболочку носа и рта, так как это может вызвать раздражение и ожог.

ИЗАДРИН (Isadrinum)**Изопреналин*****ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Стимулирует β_1 - и β_2 -адренорецепторы. Активирует аденилатциклазу, что приводит к накоплению в клетках цАМФ, влияющего на систему протеинкиназы, лишаящую миозин способности соединяться с актином, что препятствует сокращению гладкой мускулатуры и способствует расслаблению бронхов. Блокируется выделение тучными клетками химических факторов (гистамина, "медленно реагирующей субстанции" – SRS-A или лейкотриена D_4 , и др.), способствующих бронхоспазму и явлениям воспаления. Обладает выраженными бронхолитическими свойствами, вызывает учащение и усиление сокращений сердца, увеличивает сердечный выброс. Снижает ОПСС, диастолическое АД, уменьшает наполнение желудочков сердца, почечный кровоток. Повышает потребность сердца в кислороде. Расширяет сосуды брюшной полости, кожи, слизистых оболочек, тормозит сокращения матки.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Кардиогенный шок (применяют относительно редко – только при нормолемической форме на фоне повышенного ОПСС и низкого сердечного выброса), приступы бронхиальной астмы (купирование и профилактика), хронический бронхит с бронхообструктивным синдромом, пневмосклероз, брадикардия (при неэффективности атропина), пароксизмальная двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия (при тяжелом течении).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Острый инфаркт миокарда. Стенокардия, тиреотоксикоз, беременность (I триместр и перед родами).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Тахикардия, аритмии, тошнота, тремор рук, сухость во рту. Передозировка проявляется тахикардией, активацией эктопических очагов возбуждения, желудочковой экстрасистолией, фибрилляцией желудочков.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Частично снижает антиаритмический эффект амиодарона и уменьшает на его фоне продолжительность периода рефрактерности дополнительного пути проведения у больных с синдромом WPW.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

В качестве бронхорасширяющего средства – сублингвально, в виде таблеток (2,5–5 мг), 0,5% или 1% раствор для ингаляций с применением карманного или др. ингалятора (доза – 0,1–0,2 мл) 3–4 раза в сутки. При кардиогенном шоке – в/в капельно в 5% растворе глюкозы со скоростью 0,5–5 мкг/мин.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,005

ИЗОНИАЗИД (*Isoniazidum*)**СИНОНИМЫ**

ГИНК, Тубазид

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Является основным представителем производных изоникотиновой кислоты, ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу и останавливает синтез миколовых кислот микобактерий туберкулеза. Изониазид обладает высокой бактериологической активностью в отношении микобактерий туберкулеза. На других распространенных возбудителей инфекционных заболеваний он выраженного химиотерапевтического действия не оказывает. Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, легко проникает через ГЭБ и обнаруживается в различных тканях и жидкостях организма. Выводится главным образом почками.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Все формы и локализации туберкулеза у детей и взрослых.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Эпилепсия, склонность к судорожным припадкам, полиемилит в анамнезе, нарушение функций печени и почек, флебит.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Головная боль, головокружение, тошнота, рвота, боли в области сердца, кожные аллергические проявления. Со стороны ЦНС: эйфория, нарушение сна. Редко – психозы, периферический неврит с возникновением атрофии мышц и паралича конечностей, гепатит, гинекомастия, меноррагия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Усиливает (взаимно) эффект других противотуберкулезных препаратов. При смешанной инфекции нужно одновременно с изониазидом принимать другие антибактериальные препараты (антибиотики широкого спектра действия). Для уменьшения побочных явлений назначают пиридоксин и тиамин.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Применяют внутрь, в/в, в/м, ингаляционно.

Внутрь – детям в суточной дозе 5–15 мг на 1 кг массы тела в 1–3 приема (после еды). Максимальная суточная доза – 500 мг. Взрослым –

300 мг 2 –3 раза в сутки, максимальная разовая доза – 600 мг, суточная – 900 мг.

Для профилактики туберкулеза – принимают только внутрь по 5–10 мг/кг в сутки в 1–2 приема; профилактический курс – 2 мес.

Следует учитывать, что изониазид в организме инактивируется с разной быстротой. К “быстрым инактиваторам” относят больных, выделяющих в сутки с мочой до 10% активного изониазида по отношению к принятой дозе, а к “медленным (слабым)” – выделяющих менее 10%.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,1; 0,15; 0,2; 0,3

Р-р д/ин 10% амп. 5 мл

ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА* (*Interferonum alfa*)

СИНОНИМЫ

Альфаферон, Интерферон, Реальдирон, Реаферон, Реколин, Роферон А

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препятствует вирусному инфицированию клеток, изменяет свойства клеточной мембраны, предотвращает адгезию и проникновение вируса внутрь клетки. Иницирует синтез ряда специфических ферментов, нарушает синтез вирусной РНК и белков вируса в клетке. Изменяет цитоскелет мембраны клетки, метаболизм, предотвращая пролиферацию опухолевых (особенно) клеток. Оказывает модулирующее влияние на синтез некоторых онкогенов, приводящее к нормализации неопластической трансформации клеток и ингибированию опухолевого роста. Стимулирует процесс презентации антигена иммунокомпетентным клеткам, модулирует активность киллеров, участвующих в противовирусном иммунитете. При в/м введении скорость абсорбции из места введения неравномерна. В системном кровотоке распространяется 70% введенной дозы. Выводится в основном почками путем клубочковой фильтрации.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Волосатоклеточный лейкоз, хронический миелолейкоз, вирусный гепатит В, вирусный активный гепатит С, первичный (эссенциальный) и вторичный тромбоцитоз, переходная форма хронического гранулоцитарного лейкоза и миелофиброза, множественная миелома, рак почки; связанная со СПИДом саркома Капоши, грибовидный микоз, ретикуло-саркома, рассеянный склероз, профилактика и лечение гриппа и острой респираторной вирусной инфекции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, тяжелые заболевания сердца (в т.ч. в анамнезе), острый инфаркт миокарда, выраженные нарушения функции печени, почек или системы кровотока, эпилепсия и/или др. наруше-

ния функций ЦНС; хронический гепатит на фоне декомпенсированного цирроза печени; хронический гепатит у больных, получающих или незадолго до этого получавших терапию иммунодепрессантами (за исключением кратковременного предварительного лечения стероидами).

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Беременность, лактация (следует приостановить грудное вскармливание).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Вялость, лихорадка, озноб, потеря аппетита, мышечные боли, головная боль, боли в суставах, потливость, тошнота, рвота, изменение вкусовых ощущений, сухость во рту, потеря массы тела, диарея, боли в животе, запоры, метеоризм, повышенная перистальтика, изжога, нарушение функции печени, гепатит, головокружение, расстройства зрения, ишемическая ретинопатия, депрессия, сонливость, нарушение сознания, нервозность, нарушение сна, кожные аллергические реакции (сыпь, зуд).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Нарушает метаболизм циметидина, фенитоина, варфарина, теофиллина, диазепама, пропранолола.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

В/м, п/к, интраназально.

Волосатоклеточный лейкоз – начальная доза 3 млн. МЕ в сутки в течение 16–24 нед., поддерживающее лечение – 3 млн. МЕ 3 раза в неделю.

Кожная Т-клеточная лимфома – 1–3 день – 3 млн. МЕ в сутки, 4–6 день – 9 млн. МЕ в сутки, 7–84 день – 18 млн. МЕ в сутки; поддерживающее лечение – максимально переносимая доза (не более 18 млн. МЕ) 3 раза в неделю.

Саркома Капоши на фоне СПИДа – начальная доза 3 млн. МЕ в сутки в первые 3 дня, 4–6 день – 9 млн. МЕ в сутки, 7–9 день – 18 млн. МЕ в сутки, при переносимости дозу увеличивают до 36 млн. МЕ в течение 10–84 дня; поддерживающее лечение – максимально переносимая доза (но не более 36 млн. МЕ) 3 раза в неделю.

Почечноклеточный рак – 36 млн. МЕ в сутки при монотерапии или 18 млн. МЕ 3 раза в неделю в комбинации с винбластином. Дозу повышают постепенно, по схеме, начиная с 3 млн. МЕ в течение 84 дней.

Меланома – 18 млн. МЕ 3 раза в неделю в течение 8–12 нед.

Хронический миелолейкоз и тромбоцитоз при хроническом миелолейкозе – 1–3 день – 3 млн. МЕ в сутки, 4–6 день – 6 млн. МЕ в сутки, 7–84 день – 9 млн. МЕ в сутки, курс – 8–12 нед.

Тромбоцитоз при миелопролиферативных заболеваниях, кроме хронического миелолейкоза – 1–3 день – 3 млн. МЕ в сутки, 4–30 день – 6 млн. МЕ в сутки.

Хронический активный гепатит В – 4,5 млн. МЕ 3 раза в неделю в течение 6 мес. Хронический гепатит С – начальная доза 6 млн. МЕ 3 раза в неделю в течение 3 мес.; поддерживающая доза – 3 млн. МЕ 3 раза в неделю в течение еще 3 мес. При первичном и вторичном тромбоцитозе назначают в начале лечения по 2 млн. МЕ в день 5 дней в неделю в течение 4–5 нед. Если число тромбоцитов через 2 нед. не уменьшится, дозу увеличивают до 3 млн. МЕ в день, при отсутствии эффекта к концу третьей недели дозу повышают до 6 млн. МЕ в день. При исходной тромбоцитопении (менее 15 G/л) начальная доза – 0,5 млн. МЕ. При переходной фазе хронического гранулоцитарного лейкоза и миелофиброза назначают по 1–3 млн. МЕ в день по схеме, при множественной миеломе – по 1 млн. МЕ через день в комбинации с цитостатиками и кортикостероидами не менее 2 мес.

Интраназально – для лечения гриппа и ОРВИ: в первые часы заболевания закапывают в каждый носовой ход по 3–4 капли каждые 15–20 мин в течение 3–4 часов, затем каждые 4–5 раз/сут. в течение 3–4 сут. Для профилактики гриппа и ОРВИ – по 5 капель 2 раза/сут. до тех пор, пока сохраняется опасность инфицирования.

ФОРМА ВЫПУСКА

Пор. лиоф. 1000 МЕ 4 доз. амп.

Пор. лиоф. амп. 0,5 мл

Супп. рект. 30000 МЕ

Супп. рект. 40000 МЕ

КАЛИЙ-НОРМИН (*Kalium-normin*)

Калия хлорид*

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нормализует водно-электролитное равновесие и восполняет дефицит калия. Активирует многие цитоплазматические ферменты, регулирует внутриклеточное осмотическое давление, синтез белка, транспорт аминокислот, проведение нервных импульсов, сокращение скелетных мышц. Ионы калия вызывают урежение ЧСС, снижают сократительную активность, уменьшают проводимость, автоматизм и возбудимость миокарда. В малых дозах они расширяют коронарные сосуды, в больших – суживают. Калий способствует повышению содержания Ацх и возбуждению симпатического отдела ЦНС. Оказывает умеренное диуретическое действие. Увеличение уровня калия снижает риск развития токсического действия сердечных гликозидов на сердце. Калия хлорид после приема внутрь легко и практически в любом количестве пассивно абсорбируется, т.к. его концентрация (как пищевого, так и освобожденного из лекарственных форм) выше в просвете тонкой кишки, чем в крови. В подвздошной и толстой кишках калий выделяется в просвет кишки по принципу сопряженного обмена с ионами Na и выводится с фекалиями (10%).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Гипокалиемия: заболевания сердечно-сосудистой системы, нефропатии, сахарный диабет, длительные поносы, кишечные свищи и др., терапия гипотензивными и некоторыми мочегонными средствами, сердечными гликозидами, глюкокортикостероидами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Острая и хр. почечная недостаточность, полная блокада сердца, лечение калийсберегающими диуретиками, гиперкалиемия, метаболические нарушения (ацидоз, гиповолемия с гипонатриемией), заболевания ЖКТ, беременность и кормление грудью. Осторожно назначают пациентам с нарушением AV проводимости.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Диспепсические расстройства, метеоризм, боли в животе, диарея, изъязвления, кровотечения, перфорации и непроходимость кишечника, парестезии, снижение АД. При передозировке (при концентрации калия в сыворотке более 8 ммоль/л) развивается – мышечный гипотонус, парестезии конечностей, нарушение сердечной деятельности (изменение проводимости, аритмии, остановка сердца).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Калийсберегающие диуретики, НПВС, ингибиторы АПФ повышают вероятность развития гиперкалиемии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь. Дозу устанавливают индивидуально, в зависимости от заболевания и концентрации калия в плазме крови. Назначают по 1–2 г/сут. (из расчета на калияхлорид), при необходимости дозу увеличивают до 6 г/сут. Во время лечения необходим периодический контроль концентрации калия в сыворотке крови. Диета с большим содержанием натрия хлорида увеличивает выделение калия из организма.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. ретард 1,0 фл. 30

**КАЛИЯ ЙОДИД 200 БЕРЛИН-ХЕМИ
(Kalii Iodid 200 Berlin-Chemie)****СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА**

упаковки по 50 и 100 таблеток.

в 1 таблетке содержится 262 мкг калия йодида, что соответствует 200 мкг йода.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Восполняет недостаток поступления йода в организм, обеспечивая нормальную продукцию гормонов щитовидной железы, необходимых для физического и умственного развития ребенка.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение и профилактика заболеваний, связанных с дефицитом йода, особенно в группах повышенного риска по их развитию (дети, подростки, кормящие и беременные женщины).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперфункция щитовидной железы, повышенная чувствительность к йоду.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Редко возможно развитие йодиндуцированного тиреотоксикоза, аллергических реакций на йод.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Необходимо проинформировать врача в случае, если одновременно принимаются мочегонные, калийсберегающие препараты или препараты, подавляющие функцию щитовидной железы.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Профилактика йоддефицитных заболеваний:

для детей: 50–100 мкг йода в день (1/4–1/2 таблетки Калия йодида 200 Берлин-Хеми); для взрослых: 100–200 мкг йода в день (1/2–1 таблетка препарата)

Беременным и кормящим: 150–200 мкг йода в день (1 таблетка препарата).

Лечение зоба:

для детей: 100–200 мкг йода в день (1/2–1 таблетки Калия йодида 200 Берлин-Хеми);

для взрослых: 300–500 мкг йода в день (1,5–2 таблетки в день).

Препарат принимают после еды с жидкостью. Профилактическое применение Калия йодида 200 Берлин-Хеми должно проводиться, как правило, в течение нескольких лет, нередко – в течение всей жизни. Для детей обычно требуется прием препарата в течение 6–12 месяцев и более.

КАЛИЯ ОРОТАТ (*Potassium orotate*)**Оротовая кислота*****ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Анаболическое, нестероидное. Стимулирует обмен веществ. Оротовая кислота является одним из предшественников пиримидиновых нуклеотидов, входящих в состав нуклеиновых кислот, которые участвуют в синтезе белковых молекул. Оротовая кислота и ее соли рассматриваются поэтому, как вещество анаболического действия и применяются при нарушениях белкового обмена, как общие стимуляторы обменных процессов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Заболевания печени (в т.ч. интоксикационные), дистрофия миокарда, экстрасистолия и мерцательная аритмия, гипотрофия у детей (алиментарная и алиментарно-инфекционная); тяжелая и постоянная физическая нагрузка.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, цирроз печени с асцитом.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Диспепсия, кожные аллергические реакции.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, за 1 ч до еды или через 4 ч после еды.

Детям при гипотрофии и анемии – 0,01–0,02 г/кг в сутки в 2–3 приема в течение 3–5 нед.

Взрослым – по 0,5–1,5 г (в исключительных случаях – до 3 г) в сутки в 2–3 приема в течение 20–40 дней (при необходимости через месяц курс повторяют).

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,5

КАЛЬЦИЯ ПАНТОТЕНАТ* (Calcii pantothenas)**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Наиболее богатыми пищевыми источниками ее являются печень, почки, яичный желток, икра рыб, горох, дрожжи. В организме пантотеновая кислота входит в состав кофермента А, который играет важную роль в процессах ацетилирования и окисления. Пантотеновая кислота участвует в углеводном и жировом обмене и в синтезе ацетилхолина. Она содержится в значительных количествах в коре надпочечников и стимулирует образование кортикостероидов. Потребность человека в пантотеновой кислоте составляет 10–12 мг в сутки. При тяжелом физическом труде и у кормящих женщин она повышается до 20 мг. Улучшая энергетическое обеспечение сократительной функции миокарда и усиливая кардиотонический эффект сердечных гликозидов, пантотенат кальция повышает их терапевтическую эффективность.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Полиневрит, невралгия, бронхит, бронхиальная астма, атония кишечника, экзема, трофические язвы, ожоги, аллергические реакции, токсикозы беременных, недостаточность кровообращения, абстинентный синдром (в составе комбинированной терапии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Возможны тошнота, изжога, рвота. При в/м введении – болезненность и в единичных случаях появление инфильтрата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Уменьшает токсичность стрептомицина и др. туберкулостатических препаратов, мышьяка. Усиливает кардиотонический эффект сердечных гликозидов.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Вводят кальция пантотенат внутрь, в/м или в/в. Внутрь назначают детям 2 раза в день от 1 года до 3 лет – по 0,005–0,1 г на прием, от 3 до 14 лет – 0,1–0,2 г на прием; взрослым по 0,1–0,2 г 2–4 раза в день. Суточная доза для детей 0,1–0,4 г; для взрослых 0,4–0,8 г. В дерматологической практике применяют в больших дозах: у детей по 0,1–0,3 г 2–3 раза в день, у взрослых по 1,5 г в сутки. При послеоперационной атонии кишечника назначают взрослым по 0,3 г каждые 6 ч. Парентерально вводят детям до 3 лет вводят в разовой дозе 0,05–0,1 г (0,5–1 мл 10% раствора), от 3 до 14 лет – по 0,1–0,2 г (1–2 мл 10% раствора) 1–2 раза в день. Взрослым по 0,2–0,4 г (2–4 мл 10% раствора или 1–2 мл 20% раствора) 1–2 раза в день.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,1

Р-р д/ин 10% амп. 2 и 5 мл

Р-р д/ин 20% амп.

КАЛЬЦИЯ ХЛОРИД (*Calcii chloridum*)**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Восполняет дефицит ионов кальция, обладает противоаллергическим, противовоспалительным, гемостатическим, дезинтоксикационным свойствами. Восполняет дефицит ионов кальция, необходимых для передачи нервных импульсов, сокращения скелетных и гладких мышц, деятельности сердца, формирования костной ткани, свертывания крови. Кальций снижает проницаемость клеточных мембран и сосудистой стенки, предотвращает развитие воспалительных реакций, повышает сопротивляемость организма инфекциям и может значительно усиливать фагоцитоз. При в/в введении стимулирует симпатический отдел вегетативной нервной системы, усиливает выделение надпочечниками адреналина, оказывает умеренное диуретическое действие.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Повышенная потребность в кальции (беременность, лактация, период усиленного роста организма), кровотечения различной этиологии и локализации (легочные, желудочно-кишечные, носовые, маточные и др.), аллергические заболевания и проявления (сывороточная болезнь, крапивная лихорадка, зуд, отек Квинке), бронхиальная астма, дистрофические алиментарные отеки, спазмофилия, тетания, легочный туберкулез, рахит и остеомалация, свинцовые колики, гипопаратиреоз, гипокальциемия, повышенная проницаемость сосудов (геморрагический васкулит, лучевая болезнь), гепатит паренхиматозный, гепатит токсический, нефрит, эклампсия, отравление солями магния, щавелевой и фтористой кислотами, экзема, псориаз, гиперкалиемическая форма пароксизмальной миоплегии, слабость родовой деятельности, воспалительные и экссудативные процессы (пневмония, плеврит, аднексит, эндометрит и др.).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперкальциемия, атеросклероз, склонность к тромбозам.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

При приеме внутрь – боли в эпигастрии, изжога. При в/в введении – ощущение жара, гиперемия лица, брадикардия; при быстром введении – фибрилляция желудочков сердца.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Нельзя вводить п/к или в/м – возможен некроз тканей (высокие концентрации кальция хлорида, начиная с 5%, вызывают сильное раздражение). При в/в введении кальция хлорида появляется ощущение жара сначала в полости рта, а затем по всему телу.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

В/в медленно (6 капель/мин) – по 5–15 мл 10% раствора, разбавляя перед введением в 100–200 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Внутрь, после еды, в виде 5–10% раствора 2–3 раза в сутки: детям – 5–10 мл, взрослым – 10–15 мл на прием.

ФОРМА ВЫПУСКА

Р-р д/ин 2,5% амп. 20 мл

Р-р д/ин 10% амп. 10 мл

Р-р орал 10% фл. 100 и 250 мл

Р-р орал. детск. 5%

КАПТОПРИЛ* (Captopril)**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Антигипертензивное. Блокирует АПФ, катализирующий переход ангиотензина I в ангиотензин II, и снижает уровень последнего. Снижает ОПСС, АД, уменьшает секрецию альдостерона и антидиуретического гормона. Вызывает регрессию гипертрофических изменений миокарда и стенок сосудов при гипертонической болезни, улучшает гемодинамические показатели при хронической недостаточности кровообращения. Не оказывает негативного влияния на липидный обмен. Лечебный эффект наступает через 15 мин после приема внутрь (всасывание замедляет пища) и достигает максимума через 1–2 ч. Общая продолжительность терапевтического действия составляет 6–10 ч. Полное восстановление активности АПФ происходит по истечении 12–14 ч.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Артериальная гипертензия (в качестве монотерапии или в составе комбинированного лечения); хроническая недостаточность кровообращения с застойными явлениями (у больных, не реагирующих на лечение мочегонными препаратами и сердечными гликозидами).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, сужение почечной артерии. Беременность и кормление грудью (проходит плацентарный барьер и оказывает токсич-

ческое влияние на плод, может вызвать тяжелую дисплазию и даже смерть плода).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Нарушения вкуса, сухость во рту, сухой кашель, ортостатические реакции, тахикардия, нейтропения, агранулоцитоз, нарушения водно-электролитного баланса, гиперкалиемия (особенно у больных с почечной недостаточностью), гипонатриемия (особенно при одновременном применении диуретиков), фотосенсибилизация, кожная сыпь, зуд, эритема, крапивница.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Гипотензивный эффект усиливают др. гипотензивные средства и уменьшение потребления натрия, ослабляют – НПВС. Увеличивает концентрацию лития в крови.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, за 1 ч до приема пищи. Детям (назначают только в случае неэффективности др. лекарственных средств): новорожденным – 0,05–0,1 мг/кг 1 раз в день (при необходимости 3 раза в сутки), грудным и детям младшего возраста – 0,3 мг/кг 1 раз в день; постепенно доза может быть увеличена до 3 мг/кг массы тела в сутки. Взрослым 12,5–25 мг 2 раза в сутки, при необходимости дозу увеличивают каждые 2 нед. до максимальной – 3 раза в сутки по 50 мг; при хр. недостаточности кровообращения с застойными явлениями – 6,25–12,5 мг 2–3 раза в сутки с постепенным увеличением дозы до 25 мг 3–4 раза в сутки; при почечной недостаточности – минимально эффективные дозы с большими, чем обычно, интервалами. До начала лечения следует отменить калийсберегающие диуретики и препараты калия (из-за риска развития гиперкалиемии).

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,0125; 0,025; 0,05

КАРБЕНИЦИЛЛИН* (Carbenicillin)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Пенициллин 3-й генерации. Препарат активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а также бактериоидов, синегнойной палочки и палочки инфлюэнцы, индолположительного протей. Оказывает бактерицидное действие, блокирует проницаемость для пептидогликанов (необходимых компонентов для синтеза клеточной стенки), делает микроорганизм осмотически неустойчивым. Препарат также взаимодействует с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ-1 и ПСБ-3), расположенными в цитоплазматической мембране, что также нарушает нормальную жизнедеятельность микробной клетки. Препарат кислотоустойчив. Разрушается бетта-лактамазами. После внутримышечного введения пик концентрации в крови через

1 час. В плазме крови с белками связывается 50–60% препарата. Биотрансформация в печени подвергается лишь незначительная часть вещества, около 2%. Период полувыведения 1–1,5 часа. Экскретируется, в основном, почками, причем 60–90% в неизменном виде.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Инфекции мочеполовых органов и мочевыводящих путей, перитонит, сепсис, пневмония, инфекционно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей, менингит, абсцесс мозга, средний отит, инфекции желчевыводящих путей.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к препарату и другим бета-лактамам антибиотикам, бронхиальная астма, экзема, ангионевротический отек, повышенная кровоточивость, язвенный колит, энтерит, инфекционный мононуклеоз, нарушение функций почек.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Диспепсические явления: тошнота, рвота, боли в животе, повышенная кровоточивость, интерстициальный нефрит, псевдомембранозный колит, эпилептиформные припадки, нейтропения, дисбактериоз, кандидоз, гиповитаминоз, реакция обострения, аллергические реакции: кожные высыпания и зуд, лихорадка, сывороточная болезнь, ангионевротический отек, анафилактический шок; гиперемия и болезненность на месте введения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Потенцирует эффекты антикоагулянтов прямого и непрямого типов действия, антиагрегантов и фибринолитиков, а также усиливает побочные эффекты нестероидных противовоспалительных средств.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Для детей: доношенных новорожденных в urgentных ситуациях – 100 мг/кг каждые 6 часов. При других нозологических формах 12,5–50 мг/кг в/м каждые 6 часов или 8,3–33,3 мг/кг каждые 4 часа. Перед парентеральным применением препарата обязательно производится внутрикожная проба на индивидуальную чувствительность к веществу с 0,1 мл препарата. Результаты пробы оценивают через 30 минут.

Для взрослых: в/м 50–83 мг/кг каждые 4–6 часов.

ФОРМА ВЫПУСКА

Порошок д/ин 1 г во флаконе

КАРФЕЦИЛЛИН (*Cephacillinum*)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик группы пенициллинов, 3-й генерации. Действует бактерицидно. Нарушает синтез пептидогликана клеточной стенки микро-

организма. По спектру действия соответствует карбенициллину. Активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, не образующих пенициллиназу стафилококков, стрептококков, пневмококков, кишечной и синегнойной палочек и др.

Хорошо всасывается при приеме внутрь.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Инфекций мочевыводящих путей, пневмония, перитонит, сепсис.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к пенициллинам.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Необходима осторожность при назначении пациентам с аллергическими реакциями на цефалоспорины, другие лекарственные средства и пищевые продукты в анамнезе.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Аллергические реакции (кожные высыпания, зуд, лихорадка, ангионевротический отек, анафилактический шок), диспепсические явления. Редко – снижение свертываемости крови, геморагии; лейкопения; псевдомембранозный колит.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Принимают внутрь (в виде натриевой соли).

Дозы для детей 2–10 лет – 30–60 мг/кг/сут.;

Для взрослых 0,5–1,0 г 3 раза/сут.

Длительность лечения определяется индивидуально.

КЕСТИН (Kestine)

Эбастин*

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Блокатор гистаминовых H₁-рецепторов. После приема препарата внутрь выраженное противоаллергическое действие начинается через 1 час и длится в течение 48 часов. После 5-дневного курса лечения антигистаминная активность сохраняется в течение 72 часов за счет действия активных метаболитов. Препарат не вызывает выраженный антихолинэргический эффект и седативный эффекты.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Аллергический ринит (сезонный и/или круглогодичный); идиопатическая хроническая крапивница.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с почечной или печеночной недостаточностью. Детям до 12 лет применять препарат по рекомендации врача. Применять препарат во время беременности и кормящим матерям не рекомендуется, так как не изучена безопасность кестина и выделение его в грудное молоко.

Кестин не влияет на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Головная боль, сухость во рту, сонливость.

Редко: боли в животе, диспепсия, тошнота, астения, бессонница, риниты, синуситы.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не следует назначать кестин одновременно с кетоназолом и эритромицином.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Взрослым при аллергическом рините и при идиопатической хронической крапивнице назначают 10 мг Кестина 1 раз в сутки; при выраженной симптоматике аллергического ринита – 20 мг 1 раз в сутки. Кестин принимают независимо от приема пищи.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. Покрытые оболочкой: в упаковке 10 штук, в 1 таблетке эбастин 10 мг.

КЕТОТИФЕН (*Ketotifenum*)

СИНОНИМЫ

Астафен, Задитен

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат обладает противогистаминной и антиаллергической активностью. Действие связано со способностью тормозить высвобождение гистамина и других медиаторных веществ («медленно реагирующей субстанции анафилаксии», лимфокинов и др.) из тучных клеток, подавлять вызываемое фактором активации тромбоцитов накопление в дыхательных путях эозинофилов, оказывать блокирующее действие на H_1 -рецепторы. Препарат хорошо всасывается, пик концентрации в плазме крови отмечается через 2–4 ч после приема внутрь, период полувыведения достигает 21 ч.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Бронхиальная астма (предупреждение приступов), аллергические бронхиты, сенная лихорадка, аллергические риниты, аллергические кожные реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат может оказывать седативное действие и должен назначаться с осторожностью водителям транспорта, операторам и т.д.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Возможно уменьшение количества тромбоцитов.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препарат усиливает действие снотворных, седативных препаратов и алкоголя. Не следует назначать его одновременно с пероральными антидиабетическими и другими препаратами, которые могут вызывать тромбоцитопению.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Детям от 6 месяцев до 3-х лет по 0,05 мг 2 раза в сутки, старше 6 лет по 1 мг 2 раза в сутки.

Внутри взрослым по 0,001–0,002 г (1–2 мг) в виде капсул или таблеток 2 раза в день (утром и вечером во время еды). Лицам, чувствительным к седативному действию, назначают препарат в первые недели лечения в уменьшенных дозах – 0,0005 г (0,5 мг) в день.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,001

Сироп 0,0002/мл фл. 100 мл

Сироп 0,001/5мл фл. 100 мл

КИСЛОТА АСКОРБИНОВАЯ (*Acidum ascorbinicum*)**ВИТАМИН С (*Vitaminum C*)****ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Витамин С содержится в значительных количествах в продуктах растительного происхождения (плоды шиповника, капуста, лимоны, апельсины, фрукты, ягоды, хвоя и др.), небольшие количества – в продуктах животного происхождения (печень, мозг, мышцы). Аскорбиновая кислота участвует в регулировании окислительно-восстановительных процессов углеводного обмена, свертываемости крови, регенерации тканей, образовании стероидных гормонов, в синтезе коллагена и проколлагена и нормализации проницаемости капилляров. Организм человека не способен сам синтезировать витамин С. Недостаток или отсутствие его приводят к развитию гипо- или авитаминоза (цинги). Суточная потребность в аскорбиновой кислоте составляет для взрослого человека около 70–100 мг; для детей в возрасте от 6 мес. до 1 года – 20 мг; от 1 года до 1,5 лет – 35 мг; от 1,5 до 2 лет – 40 мг; от 3 до 4 лет – 45 мг; от 5 до 10 лет – 50 мг; от 11 до 13 лет – 60 мг; для юношей 14–17 лет – 80 мг; для девушек 14–17 лет – 70 мг.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Авитаминоз и гиповитаминоз С; геморрагические диатезы, кровотечения (носовые, легочные, печеночные, маточные, вызванные лучевой болезнью); передозировка антикоагулянтов; инфекционные заболевания и интоксикации; болезнь Аддисона, нефропатия беременных; язвораживающие раны и переломы костей; дистрофия; умственное и физическое напряжение.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Не следует назначать большие дозы больным с повышенной свертываемостью крови, тромбофлебитами и склонностью к тромбозам, большим сахарным диабетом.

ЛОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

При длительном применении больших доз аскорбиновой кислоты возможно угнетение функции инсулярного аппарата поджелудочной железы, поэтому в процессе лечения необходимо регулярно контролировать функциональную способность последней.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь (после еды), в/м или в/в.

Детям назначают профилактически по 0,025 г 2–3 раза в день. В профилактических целях назначают взрослым по 0,05–0,1 г в сутки; во время беременности, в послеродовом периоде и в случае низкого содержания витамина С в молоке кормящих женщин назначают по 0,3 г в сутки в течение 10–15 дней, после чего профилактически по 0,1 г в день в течение всего периода лактации. Лечебные дозы для детей: внутрь по 0,05–0,1 г 2–3 раза в день; парентерально 1–2 мл 5% раствора. Для взрослых составляют при приеме внутрь 0,05–0,1 г 3–5 раз в день; парентерально вводят в виде раствора натриевой соли (аскорбинат натрия) по 1–3 мл 5% раствора.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,5

Р-р д/ин. 5% амп. 1; 2 и 5 мл

КИСЛОТА НИКОТИНОВАЯ (*Acidum nicotinicum*) ВИТАМИН РР***СИНОНИМЫ**

Витамин В₃

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Никотиновая кислота и никотинамид содержатся в органах животных (печени, почках, мышцах и др.), в молоке, рыбе, дрожжах, овощах, фруктах, гречневой крупе и других продуктах. Никотиновая кислота и ее амид являются простетическими группами ферментов НАД и НАДФ, являющихся переносчиками водорода и осуществляющих окислительно-восстановительные процессы. Суточная потребность в никотиновой кислоте (и в никотинамиде) составляет для взрослого около 20 мг, при тяжелом физическом труде – около 25 мг, для детей от 6 мес. до 1 года – 6 мг, от 1 года до 1,5 лет – 9 мг, от 1,5 до 2 лет – 10 мг, от 3 до 4 лет – 12 мг, от 5 до 6 лет – 13 мг, от 7 до 10 лет – 15 мг, от 11 до 13 лет – 19 мг, для юношей 14–17 лет – 21 мг, для девушек 14–17 лет – 18 мг. Недостаточность вита-

мина РР у человека приводит к развитию пеллагры. Никотиновая кислота улучшает углеводный обмен, действует положительно при легких формах диабета, заболеваниях печени, сердца, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и энтероколитах, вяло заживающих ранах и язвах, оказывает также сосудорасширяющее действие и обладает липопротеидемической активностью.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Пеллагра, спазм сосудов конечностей, головного мозга, вяло заживающие раны, язвы, неврит лицевого нерва, инфекционные заболевания, гастрит с пониженной кислотностью, колиты, гиперхолестеринемия в сочетании с гипертриглицеридемией.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в стадии обострения), выраженные нарушения функции печени, подагра, гиперурикемия.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Покраснение лица и верхней половины туловища (особенно при приеме натошак и у лиц с повышенной чувствительностью), головокружение, чувство прилива крови к голове, парестезии, крапивница. При быстром в/в введении и при повышенной чувствительности – ортостатическая гипотония. При длительном применении – дистрофия печени, повышение содержания мочевой кислоты в крови, снижение толерантности к глюкозе.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Применяют никотиновую кислоту внутрь (после еды) и парентерально. Для профилактических целей назначают внутрь детям по 0,005–0,02 г в день взрослым по 0,015–0,025 г. При пеллагре детям назначают внутрь от 0,005 до 0,05 г 2–3 раза в день. Взрослым внутрь по 0,1 г 2–4 раза в день в течение 15–20 дней; парентерально вводят 1% раствор по 1 мл 1–2 раза в день в течение 10–15 дней. При других заболеваниях никотиновую кислоту назначают детям – по 0,005–0,03 г 2–3 раза в день. Взрослым по 0,02–0,05 г (до 0,1 г) 2–3 раза в день.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,05

Р-р д/ин 1% амп. 1 мл

КЛАЦИД (Klacid)

Кларитромицин*

СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит кларитромицина 250 мг; в упаковке 10 и 14 шт.

1 флакон с порошком для приготовления инъекционного раствора – 500 мг.

1 флакон с порошком для приготовления суспензии для приема внутрь – 1,5 г (флакон 60 мл) или 2,5 г (флакон 100 мл).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибактериальное, бактериостатическое. Подавляет синтез белка, связывая 50S субъединицу рибосомальной мембраны бактерий. При приеме внутрь полностью и быстро всасывается. Высокоактивен в отношении широкого спектра аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Инфекции верхних отделов дыхательных путей (ларингит, фарингит, тонзиллит, синуситы), инфекции нижних отделов дыхательных путей (бронхит, бактериальная пневмония, атипичная пневмония); инфекции кожи и мягких тканей (фолликулит, фурункулез, импетиго, раневая инфекция); инфекции, вызванные *Mycobacterium avium*; инфекции, вызванные *Helicobacter pylori*.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность (в т.ч. к др. макролидам).

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

В I триместре беременности – только по абсолютным показаниям. С осторожностью назначают больным с нарушением функции печени и/или почек.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, диарея, транзиторное повышение уровня печеночных трансаминаз в сыворотке крови, головная боль, аллергические реакции (кожная сыпь).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Повышает содержание в плазме крови теофиллина и карбамазепина.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь. Детям – 7,5 мг/кг/сутки (но не более 500 мг), курс – 7–10 дней; взрослым – по 250–500 мг 2 раза в сутки в течение 6–14 дней; для лечения инфекций, вызванных *Mycobacterium avium*, – по 1 г 2 раза в сутки в течение 6 мес. и более. При тяжелых инфекциях (или при отсутствии возможности приема внутрь) вводят в/в 500 мг/сутки в течение 2–5 дней, а затем переходят на пероральное применение той же дозы (длительность курса – 10 дней). У больных с почечной недостаточностью (при С1 креатинина менее 30 мл/мин) дозу уменьшают в 2 раза (курс – не более 2 нед.).

КЛИНДАМИЦИН (*Clindamycin*)

СИНОНИМЫ

Далацин Ц, Климицин

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Производное линкомицина. Связывается с 50S субъединицей рибосомальной мембраны и ингибирует синтез белков в микроорганизме.

Относится к антибиотикам резерва, подавляющим грамположительные кокки в т.ч. вырабатывающие пенициллиназу, а также возбудители сибирской язвы, газовой гангрены, столбняка. Клиндамицина гидрохлорид назначают внутрь, а клиндамицина фосфат – в/м и в/в. При приеме внутрь хорошо всасывается. После в/м введения максимум концентрации в крови отмечается через 2–2,5 ч. Препарат хорошо проникает в жидкости и ткани организма, в костную ткань. Через ГЭБ проходит плохо, но при воспалении мозговых оболочек концентрация в спинномозговой жидкости значительно возрастает. Из организма выводится с мочой и желчью. При нарушении функций почек и печени выведение клиндамицина замедляется.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Инфекции костей и суставов (хр. и о. остеомиелит), верхних и нижних дыхательных путей, урогенитальной зоны, кожи и мягких тканей, органов брюшной полости, септицемия, бактериальный эндокардит.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, миастения, тяжелые заболевания печени и почек, грудной возраст до 1 месяца.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Беременность (применяется только по жизненным показаниям), лактация (следует приостановить грудное вскармливание).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

При приеме внутрь тошнота, рвота, понос, боли в животе; при быстром в/в введении – понижение артериального давления, остановка сердца, головокружение, общая слабость, расслабление скелетной мускулатуры, аллергические реакции, лейкопения, тромбоцитопения, нарушение функции печени, клостридиальный “псевдомембранозный” колит.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Усиливает (взаимно) действие рифампицина, аминогликозидов, усугубляет миорелаксацию, вызываемую N-холиноблокаторами. Несовместим с эритромицином, ампициллином, барбитуратами, кальция глюконатом и магния сульфатом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Применяют внутрь, в/м и в/в).

Новорожденным первого месяца жизни препарат не назначают.

Внутри детям назначают по 8–25 мг/кг (в 3–4 приема);

взрослым – по 0,15 г каждые 6 ч; при тяжелых инфекциях – по 0,3–0,45 г с теми же промежутками.

В/м и в/в детям вводят – по 10–30 мг/кг в сутки (в 3–4 введения), взрослым – по 0,6–2,4 г в сутки (также в 3–4 приема).

В/в капельно (необходимую дозу растворяют в 25 частях растворителя и вводят в течение 20–45 мин).

ФОРМА ВЫПУСКА

Капс. 0,15

Р-р д/ин. 0,15/2 мл амп. 2 мл

КОДЕИН (Codeine)**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Препарат является природным наркотическим анальгетиком из группы агонистов. Оказывает анальгетический, противокашлевой и противодиарейный эффекты. Механизм обезболивающего действия связан с активацией опиатных рецепторов в различных отделах ЦНС, периферических тканях, что вызывает активацию антиноцептивной системы, препарат вызывает изменение эмоционального восприятия боли. Центральный противокашлевой эффект связан с подавлением кашлевого центра на уровне моста. Активация опиатных рецепторов в кишечнике вызывает расслабление гладких мышц, снижение перистальтики, и спазм всех сфинктеров. После приема, препарат быстро всасывается. Анальгетический эффект развивается через 10–30 минут после в/м и п/к введения и через 30–60 минут после энтерального. Продолжительность анальгетического эффекта 4 часа, а противокашлевого 4–6 часов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Болевой синдром при травмах, онкологических заболеваниях; почечные и печеночные колики, приступообразный непродуктивный кашель, диарея.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Бронхиальная астма, пневмония, дыхательная недостаточность, алкогольная интоксикация, черепно-мозговые травмы, гипотония, коллапс, аритмии, эпилепсия, нарушение функций печени и почек, интоксикационная диарея, гипокоагуляционные состояния, беременность, лактация, гиперчувствительность к препарату.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Дети до 2-х лет.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Привыкание, лекарственная зависимость, синдром отмены, угнетение дыхания, гипотония, тошнота, рвота, атония кишечника и мочевого пузыря, брадикардия, аритмии, аллергические реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препарат потенцирует эффекты нейролептиков, транквилизаторов, средств для наркоза, алкоголя, барбитуратов, гипотензивных средств. Налоксон и налтрексон являются специфическими антагонистами препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Детям как анальгетическое средство: внутрь 0,5 мг/кг 4–6 раз в сутки; как антидиарейное средство – 0,5 мг/кг 4 раза в сутки; как противокашлевое средство – 3–10 мг/кг 4–6 раз в сутки. В/м вводят дозы соответствующие таковым для энтерального введения. Взрослым как анальгетическое средство: внутрь 15–60 мг каждые 3–6 часов; как антидиарейное средство – 30 мг 4 раза в сутки; как противокашлевое средство 10–20 мг 4 раза в сутки.

КОДИПРОНТ (Codipront)**СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА**

1 капсула содержит 30 мг кодеина и 10 мг фенилтолоксамина; 100 г (90 мл) сиропа содержат 200 мг кодеина и 66 мг фенилтолоксамина. Капсулы в упаковке по 10 шт. Сироп во флаконах по 90 мл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный противокашлевый препарат, содержащий два активных вещества, эффективно дополняющие друг друга. Кодеин уменьшает возбудимость кашлевого центра, фенилтолоксамин оказывает противоаллергическое, а также слабо выраженное седативное действие. Прочие ингредиенты, входящие в состав препарата, медленно и равномерно высвобождаясь в ЖКТ, обеспечивают длительное действие активных веществ, что позволяет рекомендовать прием препарата 2 раза в сутки – утром и вечером.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Симптоматическое лечение сухого, непродуктивного кашля (в т.ч. при бронхите, гриппе, аллергических и инфекционно-воспалительных заболеваниях дыхательных путей).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Приступ бронхиальной астмы; доброкачественная гиперплазия предстательной железы с образованием остаточной мочи; глаукома; дыхательная недостаточность; повышенная чувствительность к компонентам препарата.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

С осторожностью назначают препарат пациентам с наркотической зависимостью; при угнетении дыхания, связанном с нарушениями функции дыхательного центра; повышении внутричерепного давления; хроническом запоре; при артериальной гипотонии вследствие сниженного ОЦК (при назначении высоких доз). Для больных диабетом: 1 мерная ложка сиропа содержит около 1,3 г сорбита или 0,11 д.е. Применение препарата в период беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. В период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Кодипронт не следует назначать перед родами или при угрозе преждевременных родов.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Тошнота, рвота, запор, головная боль, сонливость; редко – сухость во рту, расстройства сна, глаукома; очень редко – шум в ушах; при применении высоких доз и у особо чувствительных пациентов – падение АД, обморок, нарушение координации и остроты зрения; эйфория, нарушение мочеиспускания, нарушение периферической картины крови; в отдельных случаях – увеличение массы тела.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Капсулы: взрослые и дети старше 14 лет – 1 капсула два раза в сутки. Сироп: дети 2–4 года – 1/2 мерной ложки два раза в сутки, 4–6 лет – 1 мерная ложка два раза в сутки, 6–14 лет – 2 мерные ложки два раза в сутки, дети старше 14 лет и взрослые – 3 мерные ложки два раза в сутки.

КОКАРБОКСИЛАЗА* (Coccarboxylase)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Коферментное. Катализирует окислительное декарбоксилирование альфа-кетокислот (пировиноградной, альфа-кетоглутаровой и др.). Как и эндогенный кофермент, образующийся в организме из тиамин, играет важную роль в углеводном и жировом обмене. Улучшает усвоение глюкозы, трофику нервной ткани, способствует нормализации функции сердечно-сосудистой системы. Дефицит кокарбоксилазы вызывает повышение уровня пировиноградной и молочной кислот в крови, что приводит к ацидозу и ацидотической коме.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Метаболический ацидоз, гипергликемическая кома и ацидоз при сахарном диабете, печеночная и почечная недостаточность, дыхательный ацидоз при хронической, сердечно-легочной недостаточности, дыхательная недостаточность, хроническая недостаточность кровообращения, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда и постинфарктный кардиосклероз (в составе комплексной терапии), острое алкогольное отравление и хронический алкоголизм; отравление препаратами наперстянки, барбитуратами, интоксикации при инфекционных заболеваниях: дифтерия, скарлатина, тиф и паратифы (в комплексной терапии), периферические невриты.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Аллергические реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Усиливает кардиотоническое действие сердечных гликозидов и улучшает их переносимость.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

П/к, в/м. Дозу устанавливают индивидуально, в зависимости от характера заболевания и тяжести состояния больного. Детям, в сутки (в 1–2 приема): до 3-го месяца жизни – 25 мг, от 4 мес. до 7 лет – 25–50 мг, от 8 до 18 лет – 50–100 мг. Взрослым – 50–100 мг/сутки, однократно, при необходимости (диабетическая кома) – повторно через 1–2 ч; в дальнейшем переходят на поддерживающую дозу – 50 мг/сутки; при недостаточности кровообращения 50 мг вводят за 2 ч до применения препаратов наперстянки 2–3 раза в сутки.

ФОРМА ВЫПУСКА

Пор. д/ин. 0,05 амп. (с р-лем в амп.)

КОРГЛИКОН (*Corglyconum*)**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Препарат, содержащий сумму гликозидов из листьев ландыша. По характеру действия близок к строфантину. Не уступает ему по скорости действия; инактивируется в организме несколько медленнее, чем строфантин, и оказывает более продолжительный эффект. По сравнению со строфантином оказывает более выраженное влияние на блуждающий нерв.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Применяют при острой и хронической недостаточности кровообращения II и III степени; при сердечной декомпенсации, осложненной тахисистолической формой мерцания предсердий; для купирования приступов пароксизмальной тахикардии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Интоксикация сердечными гликозидами, острый инфаркт миокарда, АВ блокада II и III степени, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия и констриктивный перикардит, синдром каротидного синуса.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат вводят в вену: детям от 2 до 5 лет – по 0,2–0,5 мл, от 6 до 12 лет – по 0,5–0,75 мл; взрослым – по 0,5–1 мл на инъекцию. Вводить нередко приходится 2 раза в сутки (с интервалом 8–10 ч). Инъекции проводят медленно (в течение 5–6 мин) в 10–20 мл 20% или 40% раствора глюкозы. Высшие дозы для взрослых в вену: разовая 1 мл, суточная 2 мл.

ФОРМА ВЫПУСКА

Р-р д/ин. 0,06% амп. 1 мл

КО-ТРИМОКСАЗОЛ***Co-Trimoxazole***

Комбинированный препарат, содержащий сульфаметоксазол и триметоприм.

СИНОНИМЫ

Апосульфатрин, Бактекод, Бакторедукт, Бактрим, Берлоцид, Бисептол, Котрим, Котримоксазол, Новотримел, Орибакт, Ориприм, Селтрин, Синерсул, Сульфаметоксазол/триметоприм, Сульфатрим, Суметролим, Тримосул, Циплин.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Сочетание двух препаратов, каждый из которых оказывает бактериостатическое действие, обеспечивает высокую бактерицидную активность. Бактерицидный эффект связан с двойным блокирующим действием ко-тримоксазола на метаболизм бактерий. Сульфаметоксазол нарушает биосинтез дигидрофолиевой кислоты, а триметоприм блокирует следующую стадию метаболизма – восстановление дигидрофолиевой кислоты в необходимую для развития микроорганизмов тетрагидрофолиевую кислоту. Препарат эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе бактерий, устойчивых к сульфаниламидным препаратам (стрептококков, стафилококков, пневмококков, палочки дизентерии, брюшного тифа, кишечной палочки, протей), неэффективен в отношении микобактерий туберкулеза, спирохет, синегнойной палочки. Препарат быстро всасывается при приеме внутрь. Максимальная концентрация в крови отмечается через 1-3 ч после приема и сохраняется в течение 7 ч. Высокие концентрации создаются в легких и почках. Выделяется в значительном количестве с мочой (в течение 24 ч выделяется 40-50% триметоприма и около 60% сульфаметоксазола, главным образом в ацетилированной форме).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Инфекции дыхательных путей (острые и хронические бронхиты, эмпиема плевры, бронхоэктатическая болезнь, абсцесс легкого, пневмония), мочевыводящих путей (уретрит, цистит, пиелит, хронический пиелонефрит, простатит, гонококковый уретрит), инфекции ЖКТ, хирургическая инфекция, кожные инфекции, тиф, паратиф, воспаление среднего уха. Препарат эффективен также при септицемии, вызванной чувствительными к препарату бактериями.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к сульфаниламидам, заболевания кроветворной системы, нарушение функции печени и почек.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Недоношенные дети и новорожденным.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Тошнота, рвота, диарея, глоссит, аллергические реакции, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, желтуха, лейкопения, агранулоцитоз.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Назначают внутрь. Детям от 2 до 5 лет обычно назначают по 2 таблетки для детей 2 раза в день, от 5 до 12 лет – по 4 таблетки для детей каждые 12 часов.

Взрослым и детям старше 12 лет дают обычно по 2 таблетки (для взрослых) 2 раза в день (утром и вечером после еды); в тяжелых случаях назначают по 3 таблетки 2 раза в день; при хронических инфекциях – по 1 таблетке 2 раза в день.

Курс лечения продолжается от 5 до 12-14 дней, а при хронических инфекциях он более длительный и зависит от течения болезни.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,48; 0,96

Сусп. орал. 0,24/5 мл бут. 100 мл

Гран. д/ сусп. орал. 0,24/5 мл бут. 100 мл

ЛАЗОЛВАН (Lasolvan)

*Амброксол**

СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки 30 мг; раствор для инъекций (ампулы) 15 мг – 2 мл; раствор оральный (флаконы) 15 мг – 2 мл; раствор для ингаляций (флаконы) 15 мг – 2 мл; сироп (флаконы) 15 мг – 5 мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Оказывает муколитическое и отхаркивающее действие. Стимулирует образование трахеобронхиального секрета пониженной вязкости вследствие изменения структуры мукополисахаридов мокроты и повышает секрецию гликопротеидов (мукокинетическое действие). Стимулирует двигательную активность ресничек мерцательного эпителия и улучшает мукоцилиарный транспорт; повышает синтез, секрецию сурфактанта и блокирует его распад. Достаточно полно всасывается при любых путях введения. В печени подвергается биотрансформации, образует дибромантраниловую кислоту и гликуроновые конъюгаты. В виде водорастворимых метаболитов на 90% экскретируется с мочой; в неизменном виде выводится лишь 5%.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Бронхит, пневмония и бронхиальная астма с затруднением отхождения мокроты, бронхоэктатическая болезнь, респираторный дистресс-синдром у недоношенных детей и новорожденных.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, I триместр беременности, кормление грудью (на период лечения необходимо приостановить).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Слабость, головная боль, гастралгия, тошнота, рвота, диарея, экзантема; при быстром в/в введении – интенсивные головные боли, адинамия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Увеличивает проникновение в бронхиальный секрет амоксициллина, цефуроксима, эритромицина и доксицилина. Раствор для инъекций фармацевтически несовместим (в одном шприце) с растворами лекарственных препаратов, pH которых превышает 6,3. Не следует комбинировать с другими противокашлевыми средствами, затрудняющими выведение мокроты.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Таблетки: взрослым – внутрь после еды, в первые 2–3 дня 1 табл. 3 раза в сутки, затем 1 табл. 2 раза или 0,5 табл. 3 раза в сутки; детям в возрасте 5–12 лет – 0,5 табл. 2–3 раза в сутки. Капсулы ретард: взрослым и детям старше 12 лет – 1 капс. ежедневно. Раствор для приема внутрь и ингаляций: внутрь взрослым – 4 мл 3 раза в сутки 2–3 дня, затем – 4 мл 2 раза или по 2 мл 3 раза в сутки; детям до 2 лет – 1 мл 2 раза в сутки, 2–5 лет – 1 мл 3 раза в сутки, 5–12 лет – 2 мл 2–3 раза в сутки. Ингаляции: взрослым и детям старше 5 лет – 1–2 ингаляции в день по 2–3 мл, детям до 5 лет – 1–2 ингаляции в день по 2 мл. Сироп: взрослым в первые 2–3 дня – 10 мл 3 раза в сутки, затем 10 мл 2 раза в сутки или 5 мл 3 раза в сутки; детям до 2 лет – 2,5 мл 2 раза в сутки, 2–5 лет – 2,5 мл 3 раза в сутки, 5–12 лет – 5 мл 2–3 раза в сутки. Раствор для инъекций: в/м, п/к или в/в (медленно струйно или капельно): взрослым – 2 мл (в тяжелых случаях до 4 мл) 2–3 раза в сутки; в суточной дозе из расчета 1,2–1,6 мг/кг массы тела. В качестве растворителя применяют 0,9% раствор хлорида натрия, 5% раствор глюкозы и др. с pH не выше 6,3. Суппозитории: ректально, взрослым и детям старше 12 лет – по 1 супп. 3 раза в сутки, 2–3 дня, затем по 1 супп. 2 раза в сутки; максимальная суточная доза при ректальном введении для взрослых и детей старше 12 лет – 0,12 г; детям в возрасте 6–12 лет – по 1 супп. (15 мг) 2–3 раза в сутки.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Для больных сахарным диабетом необходимо учитывать, что 5 мл сиропа содержат сорбит и сахарин в количестве, соответствующем 0,18 ХЕ.

ЛАРИПРОНТ (Larypront)**Лизоцим*****СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА**

1 таблетка содержит гидрохлорида лизоцима 10 мг и хлорида деквалиния 0,25 мг. Таблетки в упаковке по 20 шт.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат местного действия для лечения воспалительных заболеваний полости рта и глотки. Входящий в его состав лизоцим обладает противомикробным действием в отношении грамположительных, а при дополнительном воздействии антисептических средств, и в отношении грамотрицательных бактерий. Оказывает противовирусное действие за счет способности образовывать комплекс с вирусами, обладает также противовоспалительным, гемостатическим и муколитическим эффектами. Хлорид деквалиния является антисептиком, эффективным в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а также грибов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Боль в горле и охриплость; воспаления слизистой оболочки рта и глотки, ларингит, ангина, молочница; до и после операции в области рта и глотки (зубоврачебные вмешательства, операции на челюсти, гайморовой пазухи и миндалинах); профилактика гингивита. В периоды беременности и лактации возможно применение препарата по показаниям.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

В отдельных случаях возможно появление аллергической реакции на компоненты препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не влияет на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. В связи с низкой системной абсорбцией препарата передозировка маловероятна.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

По 1 таб. каждые 2–3 часа. Таблетки следует держать во рту до полного растворения; нельзя разжевывать или глотать. После рассасывания таблетки в течение 30 мин следует воздерживаться от приема пищи или жидкости.

ЛЕВОМИЦЕТИН (*Levomycesinum*)**Хлорамфеникол****СИНОНИМЫ**

Хлороцид

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Левомецетин является антибиотиком широкого спектра действия; эффективен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, риккетсий, спирохет и некоторых крупных вирусов (возбудители трахомы, пситтакоза, пахового лимфогранулематоза и др.); действует на штаммы бактерий, устойчивые к пенициллину, стрептомицину, сульфаниламидам. Действует бактериостатически. Механизм ан-

тимикробного действия левомицетина связан с нарушением синтеза белков микроорганизмов. Лекарственная устойчивость к препарату развивается медленно, при этом, перекрестной устойчивости не возникает. Левомицетин легко всасывается из ЖКТ. После приема внутрь максимальная концентрация в крови создается через 2–3 ч; в течение 4–5 ч после однократного приема лечебной дозы в крови сохраняется терапевтически активная концентрация. Препарат хорошо проникает в органы и жидкости организма; проникает через ГЭБ, плаценту, обнаруживается в материнском молоке. Терапевтические концентрации левомицетина при назначении его внутрь или местно создаются в стекловидном теле, роговице, радужной оболочке, в водянистой влаге глаза; в хрусталик препарат не проникает. Выводится в основном с мочой, главным образом в виде неактивных метаболитов; частично – с желчью и калом. В кишечнике под действием кишечных бактерий происходит гидролиз левомицетина с образованием неактивных метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Брюшной тиф, паратифы, генерализованные формы сальмонеллеза, бруцеллез, туляремия, менингит, риккетсиоз, хламидиоз. При инфекционных процессах иной этиологии, вызванных возбудителями, чувствительными к действию левомицетина, препарат показан в случае неэффективности других химиотерапевтических средств. Местно для лечения глазных инфекционных заболеваний.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Угнетение кроветворения, гиперчувствительность, заболевания кожи (псориаз, экзема, грибковые поражения), беременность, новорожденные дети.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Нельзя назначать левомицетин при легких формах инфекционных процессов, особенно в детской практике. Не следует назначать левомицетин при острых респираторных заболеваниях, ангине и с профилактической целью.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Диспепсические явления (тошнота, рвота, жидкий стул), раздражение слизистых оболочек рта, зева, кожная сыпь, дерматиты, сыпь и раздражение вокруг заднего прохода и др. Дисбактериоз, вторичная грибковая инфекция. Ретикулоцитопения, гранулоцитопения, апластическая анемия, особенно у детей раннего возраста. Психозомоциональные расстройства (спутанность сознания, зрительные и слуховые галлюцинации), снижение остроты слуха и зрения. Кардиоваскулярный коллапс у детей до 1 года.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не назначают вместе с препаратами, угнетающими кроветворение (сульфаниламиды, производные пипразолона: анальгин, амидопирин;

цитостатики). Не рекомендуется сочетать с дифенином, неоидикумарином, бутамином, барбитуратами.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Детям левомицетин назначают в виде таблеток или капсул. Разовая доза препарата для детей до 3 лет составляет 10–15 мг/кг; от 3 до 8 лет – по 0,15–0,2 г; старше 8 лет – по 0,2–0,3 г (3–4 раза в сутки), принимают обычно за 30 мин до еды (в случае тошноты или рвоты – через час после еды). Курс лечения 7–10 дней.

Местно в виде линимента (1–10%) для лечения трахомы, гнойничковых поражений кожи, фурункулеза, ожогов, трещин и т.п.

Разовая доза для взрослых 0,25–0,5 г; суточная – 2 г.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,25; 0,5

ЛЕВОПРОНТ сироп (LEVOPRONT Syrup)

Леводропропизин*

СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА

1 мерный стаканчик (10 мл) сиропа содержит: 60 мг леводропропизина

Сироп во флаконах по 60 мл с мерным стаканчиком с метками, соответствующими 3, 5 и 10 мл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противокашлевое средство. Леводропропизин является новым соединением, обладающим преимущественно периферическим действием на трахеобронхиальное дерево.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Симптоматическое лечение сухого, непродуктивного кашля (в т.ч. при бронхите, гриппе, аллергических и инфекционно-воспалительных заболеваниях дыхательных путей).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Заведомое или возможное наличие у пациента повышенной чувствительности к данному препарату; избыточное отделение мокроты; снижение мукоцилиарной функции (синдром Картагенера, цилиарная дискинезия); выраженные нарушения функции печени; период беременности и грудного вскармливания

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Следует проявлять осторожность пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

В редких случаях: тошнота, рвота, изжога, чувство дискомфорта в животе, диарея; утомляемость, обмороки, сонливость, помутнение сознания, онемение, головокружение, головная боль; сердцебиение; кожные реакции.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Для больных сахарным диабетом: 1 мерный стаканчик (10 мл) сиропа содержит 3.5 г сахарозы, что эквивалентно 0,3 д.е.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Педиатрическая дозировка (детям старше 2 лет) составляет 1 мг/кг веса три раза в день. Для удобства можно использовать следующие приближенные дозы: дети 2–6 лет – 3 мл до трех раз в день, 6–12 лет – 5 мл до трех раз в день, дети старше 12 лет и взрослые – 10 мл до трех раз в день с промежутками не менее 6 часов. Длительность лечения не должна превышать 7 дней.

ЛЕВОРИН (Levorin)**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Является полиеновым противогрибковым антибиотиком. Активен в отношении дрожжеподобных грибов, а также некоторых простейших: амёбы, лейшмании, трихомонады. Оказывает фунгицидный эффект. Механизм действия обусловлен наличием в структуре препарата большого количества сопряженных двойных связей, которые обладают высокой активностью к стеринным структурам цитоплазматической мембраны грибов, что делает мембрану неконтролируемо проницаемой, обуславливая гибель клетки. После приема внутрь, препарат практически не всасывается из желудочно-кишечного тракта. Резорбтивного действия не оказывает.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Кандидоз слизистых оболочек ротовой полости, половых органов, желудочно-кишечного тракта, кожи.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нарушение функций печени, панкреатит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, беременность, гиперчувствительность к препарату.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Нет сведений об использовании препарата у кормящих грудью женщин и у детей до 3-х лет.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Диспепсические явления: тошнота, рвота, диарея, боли в животе; аллергические реакции: кожный зуд и гиперемия кожи.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь. Детям от 3 до 10 лет по 125000 ЕД 3–4 раза в сутки, от 10 до 15 лет по 250000 ЕД 2–4 раза в сутки.

Взрослым по 500000 ЕД 2–4 раза в сутки. Курс лечения 15–20 суток.

Для местного лечения кандидоза используют по 250000 ЕД препарата 2 раза в сутки. Курс лечения 14 дней.

ФОРМА ВЫПУСКА

Пор. д/сусп. орал. 4000000 ЕД

Табл. 250000 ЕД; 500000 ЕД

Табл. защечные 500000 ЕД

ЛИБЕКСИН (Libexin)**Преноксдиазин*****СИНОНИМЫ**

Глибексин

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Синтетический противокашлевой препарат. По противокашлевой активности примерно равен кодеину; не угнетает дыхания. Не вызывает пристрастия. Обладает местноанестезирующей и спазмолитической активностью. При хронических бронхитах отмечено противовоспалительное действие. Блокирует периферические звенья кашлевого рефлекса.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Применяют как противокашлевое средство при катарах верхних дыхательных путей, острых и хронических бронхитах, бронхопневмонии, бронхиальной астме, эмфиземе и др. Может применяться перед бронхоскопией и бронхографией (в сочетании с атропином).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Обильная бронхиальная секреция.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Онемение и сухость слизистой оболочки полости рта и горла, тошнота, диарея, аллергические реакции (кожная сыпь, ангионевротический отек).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Назначают внутрь детям в зависимости от возраста – по 0,025–0,05 г (1/4–1/2 таблетки) 3–4 раза в день, взрослым по 0,1 г (1 таблетка) 3–4 раза в день, в тяжелых случаях – по 0,2 г 3–4 раза в день.

Во избежание анестезии слизистой оболочки рта проглатывают не разжевывая.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,1

ЛИНКОМИЦИН (Lincosycinum)**СИНОНИМЫ**

Нелорен

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Линкомицин ингибирует синтез белков в микроорганизмах, оказывает бактериостатическое или бактерицидное действие в зависимости от концентрации в организме и чувствительности микроорганизмов. Эффективен

в отношении грамположительных микроорганизмов (стафилококков, стрептококков, пневмококков, палочки дифтерии) и некоторых анаэробов, в том числе возбудителей газовой гангрены и столбняка. Активен также в отношении микоплазм. На грамотрицательные бактерии, грибы и вирусы не действует. Активен в отношении микроорганизмов, особенно стафилококков, устойчивых к другим антибиотикам. Резистентность к линкомицину вырабатывается медленно. После приема линкомицин быстро всасывается, поступает в разные органы и ткани, в том числе в костную ткань. Через ГЭБ проникает трудно, но проницаемость повышается при менингите.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Является одним из наиболее эффективных препаратов при лечении острых и хронических остеомиелитов и других инфекционных поражений костей и суставов. Септические состояния, вызванные стафилококками и стрептококками, пневмонии, абсцесс легкого, эмпиема плевры, септический эндокардит, гнойные инфекции кожи и мягких тканей, рожистое воспаление, отиты, при инфекциях вызванных микроорганизмами, устойчивыми к пенициллинам и другим антибиотикам, а также при аллергии к пенициллинам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность (применяется только по жизненным показаниям), тяжелые заболевания печени и почек, грудной возраст до 1 месяца, лактация (грудное вскармливание следует прекратить).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Тошнота, рвота, понос, боли в животе; при быстром внутривенном введении – понижение артериального давления, флебит, головокружение, общая слабость, расслабление скелетной мускулатуры. Редко – аллергические реакции, обратимая лейкопения и тромбоцитопения, транзиторное повышение билирубина и печеночных трансаминаз. При длительном применении – кандидозы, псевдомембранозный колит.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Усиливает миорелаксацию, вызванную курареподобными средствами. Антидиарейные препараты левомицетин, эритромицин ослабляют эффект. Несовместим в одном шприце с канамицином и новобицином.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Применяют в/м, в/в, внутрь и местно.

Внутрь препарат принимают за 1–2 ч до или через 2–3 ч после еды, так как при наличии пищи он плохо всасывается.

Суточная доза для детей от 1 месяца до 14 лет 30–60 мг/кг в 2–3 приема с интервалами 8–12 ч (60 мг/кг – при тяжелых инфекциях).

Продолжительность лечения – 7–14 дней (при остеомиелите 3 нед. и более). Парентерально детям назначают в суточной дозе 10–20 мг/кг независимо от возраста.

При гнойно-воспалительных заболеваниях кожи применяют местно в виде 2% мази.

Разовая доза внутрь для взрослых 0,5 г, суточная 1,0–1,5 г.

Суточная доза для взрослых при парентеральном введении составляет 1,8 г, разовая – 0,6 г. При тяжелом течении инфекции, суточная доза может быть увеличена до 2,4 г. Препарат вводят 3 раза в сутки с интервалами 8 ч. Больным с почечно-печеночной недостаточностью для парентерального введения суточная доза, не более 1,8 г с интервалом между введениями 12 ч. В/в вводят только капельно со скоростью 60–80 капель в минуту. Продолжительность лечения 7–14 дней, при остеомиелите курс лечения до 3 нед. и более.

ФОРМА ВЫПУСКА

Р-р д/ин. 30% амп. 1 и 2 мл

Капс. 0,25

ЛОРАТАДИН (Loratadine)*

СИНОНИМЫ

Кларитин

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противогистаминный препарат. По структуре близок к ципрогептадину и кетотифену. Блокирует гистаминовые H_1 -рецепторы. Препарат оказывает относительно длительное действие, что дает возможность применять его один раз в сутки. Препарат относительно хорошо переносится. Не оказывает выраженного седативного эффекта. В связи с этой особенностью и длительностью действия его относят к противогистаминным препаратам второго-третьего «поколения».

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Аллергический ринит (сезонный и круглогодичный), аллергический конъюнктивит, псевдоаллергические реакции на гистаминолибераторы, острая крапивница, отек Квинке, аллергические реакции на укусы насекомых, зудящие дерматозы (контактные аллергодерматиты, хронические экземы).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, беременность, лактация (на период лечения следует приостановить грудное вскармливание).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Ангioneвротический отек, боль в спине, астения, нарушение зрения, боль в груди, конъюнктивит, боль в глазах и ушах, лихорадка, судороги икроножных мышц, озноб, инфекции верхних дыхательных путей, увеличение веса; изменение слезоотделения и саливации, потливость, жажда; гипертензия, гипотензия, сердцебиение; головная боль, сонливость, утомляемость, возбудимость (у детей), блефароспазм, дисфония, ги-

перкинезия, парестезии, тремор, головокружение; тошнота, рвота, сухость во рту, изменение вкуса, анорексия, запор, диарея, диспепсия, гастрит, метеоризм, повышение аппетита, стоматит, зубная боль; амнезия, беспокойство, депрессия, бессонница, снижение либидо; бронхит, бронхоспазм, кашель, фарингит, ларингит, сухость в носу, синусит, изменение цвета мочи, болезненные позывы на мочеиспускание, дисменоррея, меноррагия, вагинит, боль в молочных железах, артралгия, миалгия; дерматит, фотосенсибилизация, зуд, крапивница.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Эритромицин, кетоконазол и циметидин увеличивают концентрацию в крови. Снижает уровень эритромицина в плазме на 15%.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Принимают внутрь в виде таблеток или сиропа.

Доза для детей от 2 до 12 лет – 5 мг 1 раз в сутки, при массе тела более 30 кг – 10 мг 1 раз в сутки. Для детей старше 12 лет и взрослых – 10 мг 1 раз в день.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,01

ЛОРАТАДИН (Loratadine)*

СИНОНИМЫ

Кларотадин

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Блокатор гистаминовых H1-рецепторов. Оказывает противоаллергическое, противозудное, антиэкссудативное действие. Уменьшает проницаемость капилляров, предупреждает развитие отека тканей. После приема препарата внутрь действие начинается через 30 минут и продолжается в течение 24 часов. Препарат не вызывает сонливости, не оказывает седативного и антихолинэргического действия.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Аллергический ринит и конъюнктивит (сезонный и/или круглогодичный); крапивница, в том числе и идиопатическая хроническая крапивница; отек Квинке, псевдоаллергические реакции, вызванные высвобождением гистамина; зудящие дерматозы; аллергические реакции на укусы насекомых; зуд различной этиологии.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Дети до 2 лет, повышенная чувствительность к компонентам препарата, беременность и кормление грудью.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, тошнота, рвота, гастрит, нарушение функции печени.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, возбудимость (у детей).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия.

Прочие: кашель, аллергические реакции, редко – алопеция.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении Кларотадина с ингибиторами ферментов системы цитохрома P450. Больным с нарушениями печени назначать препарат в начальной дозе 5 мг/сут. В связи с возможным нарушением клиренса ларотадина.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Взрослым и детям старше 12 лет препарат назначают внутрь по 10 мг (1 таб. или 2 чайные ложки сиропа) 1 раз/сут.

Детям в возрасте от 2 до 12 лет с массой тела менее 30 кг назначают по 5 мг (1/2 таб. или 1 чайная ложка сиропа) 1 раз/сут.

Детям с массой тела более 30 кг назначают по 10 мг (1 таб. или 2 чайные ложки сиропа) 1 раз/сут.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл.: в упаковке 10, 20 и 30 штук, в 1 таблетке лоратадин 10 мг.

Сироп 0,1%: 100 мл во флаконе, в 5 мл содержится 5 мг лоротадина.

МЕТАЗИД (Metazide)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат оказывает противотуберкулезное действие. Обладает туберкулоцидным эффектом только в отношении активно делящихся микобактерий туберкулеза. Нарушает синтез фосфолипидов мембран, а также образованием хелатных комплексов с двухвалентными катионами металлов. Влияет на синтез нуклеиновых кислот. В случае монотерапии, к препарату быстро развивается устойчивость. После приема внутрь, быстро и полно всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в крови через 1 час. Хорошо проникает в различные органы и ткани, в том числе и в ликвор. Проходит через плаценту, секретируется в грудное молоко. Метаболизируется в печени с образованием неактивных ацетилированных метаболитов. Период полувыведения около 6 часов, туберкулостатическая концентрация в крови сохраняется в течение 24 часов. Экскретируется почками в виде метаболитов и в активной форме.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Туберкулез.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, нарушение функций печени и почек, органические заболевания центральной нервной системы и периферических нервов, нарушение зрения, эпилепсия и приступы тонико-клонических судорог в анамнезе, индивидуальная непереносимость препарата.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Беременность, кормление грудью.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Головокружение, мышечные подергивания, генерализованные судороги, нарушение координации движения, периферические полинейропатии, диспепсические явления: тошнота, рвота, диарея, боли в животе; ксеростомия, поражение печени и почек, атрофия зрительного нерва, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, метгемоглобинемия, аллергические реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Потенцирует эффекты других противотуберкулезных средств.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь. Детям из расчета 20–30 мг/кг в 2–3 приема. Высшая суточная доза для детей – 1 г.

Взрослым по 0,5 г 2 раза в сутки. Высшая суточная доза для взрослых – 2 г.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,5

МЕТАЦИКЛИНА ГИДРОХЛОРИД (*Metacycline*)**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Полусинтетический тетрациклин, активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а также спирохет, лептоспир, риккетсий, крупных вирусов и некоторых простейших. Оказывает бактериостатический эффект, связывается с 30S субъединицей рибосомы, что приводит к блокированию взаимодействия аминоацилтранспортной РНК с матричной РНК и нарушению синтеза белка. После приема внутрь, всасывается около 60% препарата, причем пища замедляет абсорбцию. Пик концентрации в крови через 2–4 часа. Связь с белками плазмы на 40%. Хорошо проникает в различные органы и ткани. Проникает через плаценту и секретируется в грудное молоко. Подвергается биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов. Период полувыведения 6–10 часов. Экскретируется, в основном, почками, причем 10% в неизменном виде.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Вульгарные угри, актиномикоз, бронхит, бруцеллез, конъюнктивит, инфекции мочевыводящих путей, гингивит, стоматит, паховая гранулема, мягкий шанкр, средний отит, фарингит, пневмония, синусит, пситтакоз, лихорадка Ку, лихорадка скалистых гор, тиф, сифилис, трахома, инфекционно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей, уретрит, тропическая гранулема, хламидиоз, гонококковый артрит, гонорея, инфекции желчевыводящих путей, энтероколит, розацея.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нарушение функций печени и почек, беременность, дети до 8 лет, несахарный диабет, кормление грудью, гиперчувствительность к препарату.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Головокружение, светобоязнь, неустойчивость походки, симптомы внутричерепной гипертензии, диспепсические явления: тошнота, рвота, диарея, боли в животе; поражение печени, панкреатит, несахарный диабет, пигментация зубов и слизистых оболочек, фотосенсибилизация кожи, кандидоз, дисбактериоз, гиповитаминоз, аллергические реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Антациды, соли кальция, магния, железа, натрия бикарбонат, холестирамин, уменьшают всасывание препарата. Метациклин понижает эффективность бактерицидных средств, усиливает нефротоксичность метоксифлурана. При совместном использовании с витамином А происходит повышение внутричерепного давления.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Детям от 8 до 12 лет: в легких случаях – 7,5–10 мг/кг, а в тяжелых до 15 мг/кг в 2–4 приема во время или сразу после еды.

Взрослым и детям старше 12 лет по 300 мг 2 раза в сутки во время или сразу после еды. При тяжелых состояниях дозу увеличивают до 900 мг/сутки. Курс лечения 7–10 дней.

ФОРМА ВЫПУСКА

Капс. 0,15; 0,3

МЕТРОНИДАЗОЛ (*Metronidazole*)**СИНОНИМЫ**

Апо-Метронидазол, Дефламон, Гинальгин, Клион, Медазол, Орвагил, Трихопол, Флагил, Эфлоран

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибактериальное, антипротозойное. Нитрогруппа препарат, являющаяся акцептором электронов, встраивается в дыхательную цепь простейших и анаэробных микроорганизмов, конкурируя с электронтранспортирующими белками (флавопротеинами и др.), что нарушает дыхательные процессы и вызывает гибель клеток. Помимо этого, метронидазол обладает способностью подавлять синтез ДНК у некоторых видов анаэробов, приводя к ее деградации. Препарат активен в отношении простейших (*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*) анаэробных грамотрицательных палочек (*Bacteroides*, включая группу *Bacteroides fragilis*), анаэробных грамположительных палочек (*Clostridium*, *Eubacterium*), анаэробных грамположительных кокков (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*), анаэробных грамотрицательных микроорганизмов (*Bacteroides fragilis*, *Prevotella*). После приема внутрь

препарат быстро и полно всасывается из ЖКТ (биодоступность около 100%). Максимальная концентрация достигается через 1–2 часа. Метронидазол хорошо проникает в различные ткани и жидкости организма, создавая бактерицидные концентрации в слюне, семенной жидкости, влагалищном секрете, проникает через ГЭБ и плацентарный барьер, секреторится в грудное молоко. При повторных приемах кумулирует. Подвергается биотрансформации в печени. Экскретируется почками (60–80% от принятой дозы) и с фекалиями (6–15%), причем около 20% в неизменном виде.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Амебиаз; трихомониаз; гiardиазис; лямблиоз; интраабдоминальные инфекции (перитонит, абсцессы), инфекции костей и суставов, кожи и мягких тканей, женских половых органов (эндометрит, тубоовариальный абсцесс), центральной нервной системы (менингит, абсцесс мозга), нижних дыхательных путей (пневмония, эмпиема, абсцесс легких), эндокардит – вызванные анаэробными микроорганизмами; псевдомембранозный колит; профилактика развития послеоперационной анаэробной инфекции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, лактация, гиперчувствительность к препарату или другим производным нитромидазола.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Заболевания печени с нарушением ее функций (возможна кумуляция препарата); заболевания центральной и периферической нервной системы.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Тошнота; рвота; боли в животе; диарея; неприятный металлический привкус во рту; головная боль; головокружение; синкопальные состояния; атаксия; нарушения сознания; эпилептические припадки; нейтропения (лейкопения); эритематозные высыпания; кожный зуд; окрашивание мочи в темный (коричнево-красноватый) цвет; реакции на месте введения: тромбозы (после внутривенного введения метронидазола); аллергические реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Совместим с антибиотиками и сульфаниламидам. Потенцирует эффекты антикоагулянтов непрямого типа действия и солей лития. Фенитоин, фенобарбитал – снижают эффективность препарата. Циметидин потенцирует эффекты метронидазола. При совместном приеме с алкоголем наблюдается антабусподобный синдром.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Амебиаз: дети – доза составляет 30–40 мг/кг/сутки, разделенная на 3 части, внутрь во время или после еды в течение 8–10 дней; взрослые – 600–800 мг внутрь во время или после еды 3 раза в сутки в течение 8–10 дней.

Трихомоназ: дети – 2–5 лет – 250 мг/сутки, от 5 до 10 лет – 250–375 мг/сутки, старше 10 лет – 500 мг/сутки внутрь, при этом суточную дозу делят на 3 приема; взрослые – внутрь 400 мг 2 раза в сутки в течение 5–8 дней, при необходимости повторный курс через 4–6 недель или однократно внутрь 2,0 г или внутрь 250 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. Лечение проводится одновременно обоих партнеров.

Лямблиоз: дети – 2–5 лет – 250 мг/сутки, от 5 до 10 лет – 250–375 мг/сутки, старше 10 лет – 500 мг/сутки внутрь, при этом суточную дозу делят на 3 приема; взрослые – 400 мг внутрь во время или после еды 3 раза в сутки в течение 5 дней или 250 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. После завершения лечения через 2–3 месяца производится контрольное исследование на полноту излечения.

Анаэробная инфекция: дети до 12 лет – 20–30 мг/кг/сутки в 3 приема внутрь во время или после еды; взрослые – 400 мг внутрь во время или после еды 3 раза в сутки в течение 7–10 дней. В тяжелых случаях препарат вводится парентерально (внутривенно капельно) детям из расчета 7,5 мг/кг в 100 мл раствора, взрослым 500 мг в том же количестве растворителя. Инфузию производят со скоростью 5 мл/минуту с интервалами в 8 часов.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,2; 0,25; 0,4; 0,6

Р-р д/инф. 0,5% амп. 20 мл; фл. 100 мл

Крем 1% туба 15,0

Гель 1% туба 15,0

МУКОПРОНТ (Mucopront)

Карбоцистеин*

СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА

1 капсула содержит 375 мг карбоцистеина; 1 мерная ложка сиропа (5 мл) содержит 280 мг карбоцистеина натрия, что эквивалентно 250 мг карбоцистеина. Капсулы в упаковке по 20 шт.; сироп во флаконах по 90мл и 200 мл.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Улучшает отток бронхиального секрета за счет влияния на качественный состав слизи.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Острые и хронические заболевания дыхательных путей и ЛОР-органов, сопровождающиеся нарушением образования и выведения слизи.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к карбоцистеину и парагидроксibenзоату (парабену) в анамнезе, беременность, лактация, возраст до 2 лет, язвенная болезнь в стадии обострения.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Хотя эксперименты на животных даже с высокими дозами препарата не выявили признаков эмбриотоксичности, Мукопронт не следует использовать у беременных и кормящих женщин по соображениям безопасности.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Со стороны ЖКТ: иногда отмечаются изжога, тошнота, рвота и диарея. Аллергические реакции: отмечены единичные случаи (зуд, крапивница, экзантема). Прочие: очень редко головная боль.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У пациентов с врожденной непереносимостью фруктозы применение возможно только после консультации с лечащим врачом. Для больных диабетом: 1 мерная ложка содержит 2,1 г сорбитола, что эквивалентно 0,18 д.е.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Капсулы: взрослые и дети старше 12 лет – 2 капсулы три раза в сутки, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Сироп: дети 2–4 лет – 1 мерная ложка два раза в сутки, 4–12 лет – 1 мерная ложка три раза в сутки, дети старше 12 лет и взрослые – 3 мерных ложки три раза в сутки.

НАТРИЯ САЛИЦИЛАТ (*Natrii salicylas*)**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Анальгезирующее, жаропонижающее, противовоспалительное, кератолитическое, раздражающее, отвлекающее действие.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Раны, ожоги, жирная себорея, обыкновенные угри, хроническая экзема, псориаз, дискератозы, ихтиоз, бородавки, мозоли.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, бронхиальная астма, повышенная кровоточивость, обильные менструации, гемофилия, геморрагический диатез, гипотромбинемия, авитаминоз К, выраженные нарушения функции почек, беременность, период кормления грудью (следует отказаться от грудного вскармливания), детский возраст (до 2 лет).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

НПВС-гастропатия, эрозивно-язвенные поражения и кровотечения в ЖКТ, тромбоцитопения, анемия, синдром Рейе, шум в ушах и ослабление слуха, аллергические реакции, повышение температуры, боль в области раны.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Как анальгезирующее и жаропонижающее средство назначают натрия салицилат внутрь детям в возрасте до 1 года – по 0,1–0,15 г; до 2 лет –

0,2 г; 3–4 лет – 0,25 г; 5–6 лет – 0,3 г; 7–9 лет – 0,4 г; 10–14 лет – 0,5 г 2–3 раза в день. Взрослым внутрь (после еды) по 0,5–1 г на прием. При остром ревматизме, ревматическом эндокардите и миокардите препарат применяют в первые дни в больших дозах: взрослым назначают по 6–10 г в сутки, затем, при улучшении состояния – по 4 г в сутки. В/в по 5–10 мл 10% раствора 1–2 раза в день медленно. Детям при острых приступах ревматизма назначают по 0,5 г на каждый год жизни в сутки, но не больше общей суточной дозы 6 г. Курсовая доза для взрослых достигает 300–350 г.

ФОРМА ВЫПУСКА

Р-р д/ин. 10% амп.

Табл. 0,25; 0,5

НЕОМИЦИН (Neomycin)

СИНОНИМЫ

Колимицин, Мицерин, Софрамицин, Фрамицин

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик из группы аминогликозидов, активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Не влияет на стрептококки, патогенные грибы, вирусы, анаэробную микрофлору. Устойчивость к препарату развивается медленно. Оказывает бактерицидное действие. Механизм этого эффекта обусловлен его проникновением через цитоплазматическую мембрану в микробную клетку и связыванием со специфичными белками-рецепторами на 30S субъединице рибосом, что вызывает синтез дефектных белков и диссоциации полирибосом и невозможности синтеза протеинов, а поступление неомицина внутрь клетки приводит к повреждению мембраны и гибели микробной клетки. При энтеральном введении препарат всасывается медленно и неполно, при парентеральном легко и полно. Максимальная концентрация в крови через 0,5–1,5 часов. В плазме связывается с белками 10% вещества. Хорошо проникает во все органы и ткани, за исключением желчи, молока, мозга, костей, мышц, жировой ткани. Проникает через плаценту. Метаболизму не подвергается. Период полувыведения 2–4 часа. Выводится почками.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Блефарит, блефароконъюнктивит, конъюнктивит, кератит, кератоконъюнктивит, в предоперационной подготовке при операциях на кишечнике, печеночная энцефалопатия, инфекционно-воспалительные заболевания кожи.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, поражение вестибулярного нерва, нарушение функции почек, паркинсонизм, миастения, ботулизм, гиперчувствительность.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Поражения почек, нейротоксические эффекты: сонливость, слабость, мышечные подергивания, параличи, эпилептические припадки, покалывание и онемение конечностей; снижение слуха (шум в ушах и их заложенность), вестибулярные расстройства (неустойчивость и шаткость походки, головокружение, тошнота, рвота), блокада нервно-мышечной передачи (затруднение дыхания), аллергические реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Потенцирует эффект антикоагулянтов непрямого типа действия, снижает эффективность сердечных гликозидов, метотрексата, феноксиметилпенициллина, витаминов А и В-12 при совместном использовании. Усиливает побочные эффекты ото- и нефротоксичных препаратов.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

В настоящее время из-за высокой токсичности, парентерально не используется. Кратность и способ местного применения зависит от лекарственной формы и количественного содержания в ней неомидина.

Для приема внутрь для детей 6–12 лет разовая доза – 250–500 мг, для детей старше 12 лет и взрослых разовая доза – 1 г.

ФОРМА ВЫПУСКА

Мазь 0,5%; 2% туба 15,0

НЕОМИЦИНА СУЛЬФАТ

Табл. 0,1; 0,25

НИСТАТИН (Nystatin)

Смесь стереоизомеров нистатина А-1, нистатина А-2 и других нистатинов

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Является полиеновым противогрибковым антибиотиком. Активен в отношении дрожжеподобных грибов и аспергиллы. Оказывает фунгицидное действие. Механизм данного эффекта связан с наличием в структуре антибиотика большого количества двойных связей, которые обладают высокой тропностью к стеринным структурам цитоплазматической мембраны грибов, что способствует встраиванию молекулы препарата в мембрану клетки и образованию множества каналов, через которые осуществляется неконтролируемый транспорт электролитов. Это делает клетку неустойчивой к воздействию внешних осмотических сил, обуславливая ее гибель. После приема внутрь, препарат практически не всасывается из желудочно-кишечного тракта. Резорбтивное действие не выражено.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Кандидоз слизистых оболочек ротовой полости, половых органов, желудочно-кишечного тракта, кожи.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нарушение функций печени, панкреатит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, беременность, гиперчувствительность.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Нет сведений о применении препарата у кормящих грудью женщин.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Диспепсические явления: тошнота, рвота, диарея, боли в животе; аллергические реакции: кожный зуд и высыпания, лихорадка, озноб.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Детям: до 1 года – 100000 ЕД, от 1 года до 5 лет – 250000 ЕД 3–4 раза в сутки, старше 13 лет – 250000–500000 ЕД 3–4 раза в сутки. Курс лечения 10–14 дней. При необходимости повторный курс через 2–3 недели.

Взрослым: 500000 ЕД внутрь 3–4 раза в сутки. Суточная доза 1500000–3000000 ЕД, а в тяжелых случаях 4000000–6000000 ЕД.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 250000 ЕД; 500000 ЕД

Табл. ваг. 100000 ЕД

НОРСУЛЬФАЗОЛ (*Norsulfazolum*)**Сульфатиазол****ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Оказывает антибактериальное действие, является сульфаниламидом короткого действия. Действует бактериостатически, блокирует акцепцию микроорганизмами ПАБК и останавливает синтез фолата (сульфаниламид захватывается микробной клеткой вместо ПАБК). Норсульфазол эффективен при инфекциях, вызванных гемолитическим стрептококком, пневмококком, гонококком, стафилококком, а также кишечной палочкой. Препарат легко всасывается из желудочно-кишечного тракта и быстро выделяется из организма. Выводится преимущественно с мочой, главным образом в свободном, неацетилированном виде.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Пневмония, менингит, стафилококковый и стрептококковый сепсис и другие инфекционные заболевания.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к сульфаниламидам, заболевания кровеносной системы, нарушение функции печени и почек, беременность.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат не следует назначать недоношенным детям и новорожденным.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Возможна тошнота, в редких случаях – рвота, аллергические реакции.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Детям норсульфазол назначают каждые 4–6–8 ч в следующих разовых дозах: в возрасте от 4 мес. до 2 лет – по 0,1–0,25 г; от 2 до 5 лет – по 0,3–0,4 г; от 6 до 12 лет – по 0,4–0,5 г. На первый прием дают двойную дозу.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 2 г, суточная 7 г.

При применении норсульфазола рекомендуется поддерживать усиленный диурез (введение в организм в день по 2–3 л жидкости: после каждого приема препарата выпивают 1 стакан воды с добавлением 1/2 чайной ложки натрия гидрокарбоната или стакан боржома). В связи с появлением более эффективных химиотерапевтических средств применение норсульфазола относительно ограничено.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,25; 0,5

ОКСАТАМИД* (Oxatamide)**СИНОНИМЫ**

Тинсет

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат оказывает антиаллергическое действие, блокируя высвобождение медиаторных веществ (гистамина, серотонина и др.) из тучных клеток и препятствуя их связыванию со специфическими рецепторами.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Аллергический ринит, конъюнктивит, крапивница, пищевая аллергия и другие аллергические заболевания. Для купирования острых аллергических реакций (приступы бронхиальной астмы, аллергический шок) препарат не назначают.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат не следует назначать в амбулаторных условиях больным, работа которых требует быстрой физической и психической реакции.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Седативный эффект, сонливость, сухость во рту. При передозировке возможны экстрапирамидные расстройства.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Запрещается при лечении оксатамидом прием алкогольных напитков.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Принимают оксатамид внутрь: для детей с массой тела 15–35 кг – по 1/2 таблетки 1 раз в день, при большей массе тела – по 1 таблетке 1 раз в день (перед сном).

Доза для взрослых 1–2 таблетки (30–60 мг) 1–2 раза в день.

ФОРМА ВЫПУСКА

ТИНСЕТ

Табл. 0,03

ОКСАЦИЛЛИН (*Oxacillinum*)**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Оксациллин является полусинтетическим пенициллином. Действует бактерицидно. Нарушает синтез пептидогликана клеточной стенки микроорганизма. Активен в отношении грамположительных (стафилококков, стрептококков, пневмококков, палочек дифтерии и сибирской язвы, анаэробных спорообразующих штаммов) и некоторых грамотрицательных микроорганизмов (гонококков, некоторых актиномицетов). Не эффективен в отношении большинства грамотрицательных микроорганизмов, риккетсий, вирусов, простейших, грибов. Основной особенностью оксациллина является его эффективность в отношении штаммов микроорганизмов, резистентных к пенициллину, что связано с его устойчивостью к пенициллиназе. Оксациллин сохраняет активность в кислой среде желудка, хорошо всасывается из ЖКТ, относительно быстро выделяется почками.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Инфекции, вызванные пенициллиназообразующими стафилококками, устойчивыми к бензилпенициллину и феноксиметилпенициллину (септицемия, пневмония, эмпиема, абсцесс, флегмона, остеомиелит, инфицированные ожоги, раневые инфекции и др.).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к пенициллину и аллергические заболевания.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Аллергические реакции, тошнота, рвота, диарея.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Назначают внутрь, в/м или в/в. Внутрь назначают за 1 ч до еды или через 2–3 ч после еды.

Новорожденным по 90–150 мг/кг/сутки, детям в возрасте до 3 мес. назначают в среднем по 200 мг/кг в сутки, от 3 мес. до 2 лет – 1 г в сутки, от 2 до 6 лет – 2 г в сутки; суточную дозу делят на 4–6 приемов. Разовая доза для детей старше 6 лет и взрослых составляет 0,25–0,5 г, средняя суточная доза – 3 г. При тяжелых инфекциях дозу увеличивают (до 6–8 г).

При невозможности приема препарата внутрь назначают в/м или в/в.

Суточная доза для новорожденных и недоношенных детей – 20–40 мг/кг; до 3 мес. – 60–80 мг/кг; от 3 мес. до 2 лет – 1 г; от 2 до 6 лет – 2 г. При тяжелых инфекциях дозы могут быть удвоены.

Для детей старше 6 лет и взрослых, вводимая в/м или в/в, составляет 2–4 г.

Курс лечения – 7–10 дней, а при тяжелых заболеваниях (сепсис, септический эндокардит и др.) – 2–3 нед. или более.

ФОРМА ВЫПУСКА

Пор. д/ин. 0,25; 0,5

ОКСАЦИЛЛИНА НАТРИЕВОЙ СОЛИ

Табл. 0,25; 0,5

ОКСИДЕВИТ (*Oxidevitum*)**СИНОНИМЫ**

Оксивитамин D₃, Оксиколекальциферол

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Оксидевит является природным метаболитом витамина D₃. Подобно другим витаминам группы D оксидевит регулирует обмен кальция и фосфора, стимулирует их всасывание из кишечника и реабсорбцию в почках. Обладает более выраженной антирахитической активностью, чем эргокальциферол.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Применяют при рахите и рахитоподобных заболеваниях, требующих коррекции фосфорно-кальциевого обмена, несовершенном костеобразовании, остеопорозе и остеомалации различного происхождения (в том числе постменопаузальном, стероидном остеопорозе и др.), а также при заболеваниях почек, сопровождающихся нарушением метаболизма витамина D и минерального обмена.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Оксидевит противопоказан больным с гиперкальциемией (уролитиазом). В случае развития в процессе лечения явлений гиперкальциемии прием препарата прекращают, затем назначают в уменьшенных дозах.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Подобно витамину D, оксидевит в дозах, превышающих физиологическую потребность, может оказывать токсическое действие. Препарат токсичнее витамина D, однако в отличие от него не накапливается в организме, а подвергается быстрому катаболизму и выведению, поэтому при прекращении поступления препарата гиперкальциемия обычно проходит самостоятельно.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Применяют оксидевит внутрь независимо от времени приема пищи. Детям при рахитоподобных заболеваниях назначают 0,0005–0,003 мг в сутки в зависимости от возраста и массы тела в течение 2–3 мес. и до 1 года. При рахите применяют по 0,001 мг в сутки ежедневно в течение 10 дней. Проводят 3 курса с 2-недельным перерывом между ними. При костной патологии (остеопороз, остеомалация) различного генеза доза составляет от 0,0005 до 0,003 мг в сутки в течение длительного времени (от 2–3 мес. до 1 года и более). При хронической почечной недоста-

точности (ХПН) детям, которым проводят гемодиализ, с целью купирования остеодистрофии назначают по 0,001 мг в сутки с одновременным применением эргокальциферола по 2000 МЕ ежедневно в течение длительного времени. Взрослым больным с ХПН, находящимся на гемодиализе, назначают 0,001–0,002 мг в сутки ежедневно или через день с последующим снижением дозы до 0,0005 мг в зависимости от нормализации содержания кальция в крови и активности щелочной фосфатазы. При ХПН требуется предварительная коррекция гиперфосфатемии. Больным после трансплантации почек с профилактической целью назначают по 0,00025–0,001 мг в сутки ежедневно или через день.

ФОРМА ВЫПУСКА

Р-р масл. капс. 0,25; 0,5; 1,0 мкг

Р-р масл. 0,0009% фл. 5 и 10 мл

ОЛЕАНДОМИЦИН (*Oleandomycinum*)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат относится к группе природных антибиотиков-макролидов. Подавляет рост и развитие грамположительных (стафилококки, стрептококки, пневмококки, палочки дифтерии и др.) и некоторых грамотрицательных (гемококки, менингококки и др.) бактерий, а также риккетсий и крупных вирусов. Малоактивен в отношении кишечной палочки и других грамотрицательных бактерий кишечной группы. Активен в отношении стафилококков, устойчивых к пенициллину и другим антибиотикам. В терапевтических дозах действует бактериостатически, блокирует 50S субъединицу рибосомальной мембраны и подавляет РНК-зависимый синтез белка в микробной клетке. Хорошо всасывается при приеме внутрь, быстро проникает во многие органы и биологические жидкости. Через неповрежденный ГЭБ не проходит.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Пневмония, плеврит, абсцессы легких, эмпиема плевры, бронхоэктазы, тонзиллит, отит, затяжной эндокардит, менингит, сепсис, остеомиелит, фурункулез, гонорея, энтероколит, инфекции мочевых и желчных путей (если не поражена паренхима печени).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная индивидуальная чувствительность, поражения паренхимы печени.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Тошнота, рвота, понос, аллергические реакции: кожный зуд, крапивница, ангионевротический отек, дисбактериоз, кандидоз, гиповитаминоз.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При лечении олеандомицином микрофлора может быстро приобрести устойчивость к нему, поэтому его комбинируют с другими антибиотиками, особенно с тетрациклинами.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Назначают внутрь после еды.

Высшие суточные дозы для детей:

до 3 лет – 0,02 г/кг (20 мг = 20 000 ЕД);

от 3 до 6 лет – 0,25–0,5 г (250 000–500 000 ЕД);

от 6 до 14 лет – 0,5–1,0 г;

старше 14 лет – 1,0–1,5 г.

Суточную дозу делят на 4–6 приемов.

Средняя разовая доза для взрослых 0,25 г (250 000 ЕД). Принимают каждые 4–6 ч. Высшие дозы для взрослых: разовая 0,5 г; суточная 2 г.

ФОРМА ВЫПУСКА

Пор. д/ин. 0,25; 0,5

ОЛЕАНДОМИЦИНА ФОСФАТ

Табл. 125000 ЕД

ОЛЕТЕТРИН (*Oletetrium*)

Комбинированный препарат, состоящий из олеандомицина фосфата и тетрациклина (1:2).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

При приеме внутрь олететрин всасывается и проникает во многие органы и биологические жидкости. Эффективен в отношении грамположительных (стафилококки, стрептококки, пневмококки, палочки дифтерии и др.) и грамотрицательных (гонококки, менингококки, палочка дизентерии, кишечная палочка и др.) микроорганизмов, риккетсий, спирохет, крупных вирусов; не действует на грибы и мелкие вирусы, микобактерии туберкулеза. Устойчивость к препарату развивается медленнее, чем к отдельным его компонентам.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Пневмония, тяжелый бронхит, ангина, синусит, отит, бруцеллез, туляремия, некоторые риккетсиозы, холецистит, панкреатит, перитонит, фурункулез, карбункулы, остеомиелит, воспалительные гинекологические и урологические заболевания, гонорея. Профилактика инфекционных послеоперационных осложнений.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная индивидуальная чувствительность, нарушение функций печени и почек, беременность, лактация.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Дети до 8 лет.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Диспепсические явления (тошнота, рвота, понос), головокружение, светобоязнь, шаткость походки, фотосенсибилизация кожи, пигментация кожи, слизистых оболочек, зубной эмали у детей, повышение внут-

ричерепного давления, дисбактериоз, гиповитаминоз, аллергические реакции (кожный зуд, крапивница, ангионевротический отек).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Антациды, соли кальция, магния, железа, холестирамин – снижают всасывание препарата из желудочно-кишечного тракта. Препарат снижает эффективность оральных контрацептивов и увеличивает риск маточных кровотечений, понижает активность бактерицидных препаратов. Увеличивает нефротоксичность метоксифлурана. При совместном использовании с витамином А – увеличивается риск развития внутричерепной гипертензии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Назначают внутрь в виде таблеток или капсул.

Суточная доза препарата для детей с массой тела до 10 кг составляет 0,025 г/кг (25 мг/кг);

от 10 до 15 кг – 250 мг;

от 15 до 20 кг – 375 мг;

от 20 до 30 кг – 500 мг;

от 30 до 40 кг – 725 мг.

При массе тела 40–50 кг назначают по 1 г в сутки.

Разовая доза для взрослых 0,25 г (250000 ЕД), суточная 1,0–1,5 г (1000000–1500000 ЕД). Высшая суточная доза для взрослых 2 г (2000000 ЕД). Суточную дозу принимают в 4–6 приемов (за 30 мин до еды). Курс лечения – 5–14 дней и более.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Олеандомицина фосфат обычно хорошо переносится. В отдельных случаях наблюдаются тошнота, рвота, понос. Возможны аллергические реакции: кожный зуд, крапивница, ангионевротический отек.

ФОРМА ВЫПУСКА

Капс. 0,02

Табл. 125000 ЕД; 250000 ЕД

ОМНОПОН (Отпоронит)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Угнетает межнейронную передачу болевых импульсов в центральной части афферентного пути, снижает эмоциональную оценку боли, реакцию на нее, вызывает эйфорию (повышается настроение, возникает ощущение душевного комфорта, благодушия и радужных перспектив вне зависимости от реального положения вещей), которая способствует формированию зависимости (физической и психической). Уменьшает возбудимость центра терморегуляции, стимулирует выделение вазопрессина. В высоких дозах проявляет седативную активность, угнетает дыхательный, кашлевой и, как правило, рвотный центры, возбуждает центры глазодвигательного (миоз) и блуждающего (брадикардия) нервов. Легко проходит барьеры, в т.ч. ГЭБ, плацентар-

ный (может вызвать угнетение дыхательного центра у плода и поэтому не применяется для обезболивания родов). Выводится почками. Небольшие количества выделяются всеми железами внешней секреции.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Болевой синдром сильной интенсивности: инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, травмы, послеоперационный период, онкологические больные. Лихорадочный синдром (высокая резистентность к терапии НПВС).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Угнетение дыхательного центра, тяжелая кахексия, детский возраст (до 2 лет). Бронхиальная астма, пневмония, дыхательная недостаточность, алкогольная интоксикация, черепно-мозговые травмы, гипотония, коллапс, аритмии, эпилепсия, нарушение функций печени и почек, интоксикационная диарея, гипокоагуляционные состояния, беременность, лактация, гиперчувствительность к препарату.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Угнетение дыхательного центра, привыкание, психическая и физическая зависимость, синдром отмены, гипотония, тошнота, рвота, атония кишечника и мочевого пузыря, брадикардия, аритмии, аллергические реакции.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Назначают внутрь или п/к. Детям старше 2 лет назначают по 0,001–0,0075 г омнопона на прием в зависимости от возраста. Назначают омнопон взрослым в дозе 0,01–0,02 г на прием; п/к вводят взрослым по 1 мл 1% или 2% раствора. Высшие дозы для взрослых (внутри или п/к): разовая 0,03 г, суточная 0,1 г.

ФОРМА ВЫПУСКА

Р-р д/ин. п/к 2% амп. 1 мл

ОТРИВИН (Otrivin)

Ксилометазолин*

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиконгестивное, сосудосуживающее. Возбуждает альфа-адренорецепторы.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Риниты и синуситы, средний отит (уменьшение отека слизистой устья евстахиевого канала и носоглотки), риноскопия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, состояния после трансфеноидальной гипофизэктомии или хирургических вмешательств с обнажением твердой мозговой оболочки.

ОГРАНИЧЕНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ

С осторожностью при беременности. В период лактации (следует отказаться на период лечения от грудного вскармливания) – только по на-

значению врача. Не следует применять постоянно в течение длительного времени (в частности, при хроническом рините). Пациенты с повышенной чувствительностью к адренергическим средствам должны проконсультироваться с врачом.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

В редких случаях тошнота, головная боль. Иногда сухость слизистой носа, местное раздражение, жжение в носу и носоглотке.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Интраназально. Взрослым и детям старше 6 лет – по 2–3 капли 0,1% раствора в каждую ноздрию 4 раза в сутки (не чаще); детям до 6 лет и грудным (с 3-месячного возраста – по 1–2 капли 0,05% раствора в каждую ноздрию 1–2 (не более 3) раза в сутки.

СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА

1 мл капле для носа содержит ксилометазолина гидрохлорида 0,5 или 1 мг; во флаконах по 10 мл.

ПЕНТОКСИЛ (*Pentoxylum*)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат ускоряет процессы клеточной регенерации; ускоряет заживление ран, стимулирует клеточные и гуморальные факторы защиты, обладает также противовоспалительным действием, стимулирует эритро- и особенно лейкопоз, в связи, с чем метилурацил обычно относят к группе стимуляторов лейкопоза (целесообразно применять при легких формах лейкопении). При поражениях средней тяжести применение стимуляторов кроветворения показано лишь в случае возобновлении нарушенной регенерации кровяных клеток; при тяжелых поражениях кроветворной системы не применяют.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Агранулоцитарная ангина, алиментарно-токсическая алейкия, хр. бензольное отравление, при лейкопении в результате химиотерапии злокачественных новообразований, при рентгено- и радиотерапии, и др. состояниях, сопровождающихся лейкопенией, также при вяло заживающих ранах, ожогах, переломах костей. В комплексной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хр. гастрита, при гепатитах, панкреатитах. Больные с инфекционно-воспалительными заболеваниями органов дыхания, протекающими с нейтропенией и угнетением фагоцитоза.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Острые и хронические лейкемические формы лейкоза (особенно миелоидные), лимфогранулематоз, злокачественные заболевания костного мозга.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

В связи с раздражающим действием, при приеме внутрь – диспепсические явления, местно не применяют.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Назначают внутрь. Продолжительность лечения 15–20 дней и больше в зависимости от эффективности и переносимости препарата (при хроническом панкреатите до 1–1,5 мес.). Дозы: для детей до 1 года 0,015 г; от 1 года до 3 лет – 0,025 г; 3–8 лет – 0,05 г; 8–12 лет – 0,075 г; старше 12 лет – 0,1–0,15 г на прием; для взрослых: 0,2–0,3 г (до 0,4 г) на прием. Препарат принимают 3–4 раза в день после еды.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,2

ПИРИДОКСИН* (Pyridoxinum)**ВИТАМИН В₆ (Vitaminum В₆).****ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Витамин В₆ содержится в неочищенных зернах злаковых культур, в овощах, мясе, рыбе, молоке, печени трески и крупного рогатого скота, яичном желтке, в дрожжах. Потребность в витамине В₆ удовлетворяется продуктами питания; частично он синтезируется также микрофлорой кишечника. Играет важную роль в метаболизме триптофана, глутаминовой кислоты, цистеина, метионина, а также в транспорте аминокислот через клеточную мембрану. Необходим для активации фосфорилазы, для образования нейромедиаторов, гамма-аминомасляной кислоты, глицина, серотонина. Участвует в обмене витамина В₁₂, фолиевой кислоты, в синтезе порфиринов, в обмене ненасыщенных жирных кислот. Применяется с целью активации метаболических процессов в миофибриллах, особенно при гипоксии миокарда. Суточная потребность для взрослых составляет 2–2,5 мг, для детей от 6 мес. до 1 года – 0,5 мг, 1–1,5 лет – 0,9 мг, 1,5–2 лет – 1 мг, 3–4 лет – 1,3 мг, 5–6 лет – 1,4 мг, 7–10 лет – 1,7 мг, 11–13 лет – 2 мг, для юношей 14–17 лет – 2,2 мг, для девушек 14–17 лет – 1,9 мг.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Гиповитаминоз, токсикоз беременных, сидеробластная анемия, лейкопении, заболевания ЦНС: паркинсонизм, малая хорея, болезнь Литтля, радикулиты, невриты, невралгии, болезнь Меньера, морская и воздушная болезни, атеросклероз, сахарный диабет, себорейноподобный и несекорейный дерматиты, опоясывающий герпес, нейродермит, псориаз, экссудативный диатез, применение препаратов группы изониазида.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Аллергические реакции, повышение кислотности желудочного сока.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Эффект снижают изониазид, циклосерин, пеницилламин. Фармацевтически несовместим с витаминами В₁ и В₁₂. Ослабляет противопаркинсоническую активность леводопы.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Назначают пиридоксин внутрь (после еды), п/к, в/м или в/в. Детям внутрь и в/м по 0,02 г в сутки. Курс 2 недели. Внутрь, для лечения гиповитаминоза взрослым назначают по 80 мг 4 раза в день; парентерально (в/м, в/в, п/к) в суточной дозе – 50–150 мг. Для профилактики недостаточности витамина В₆ назначают до 40 мг/сутки.

ФОРМА ВЫПУСКА

ПИРИДОКСИНА ГИДРОХЛОРИД

Табл. 0,002; 0,005; 0,01

Р-р д/ин. 1%; 2,5%; 5% амп. 1 мл

Р-р д/ин. 1% амп. 2 мл

ПОЛИМИКСИНА М СУЛЬФАТ (Polymyxini M sulfas)**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Полимиксинами называют группу родственных антибиотиков, продуцируемых спорообразующими почвенными бактериями *Bacillus polymyxa* или другими родственными микроорганизмами. Полимиксин М является одним из видов полимиксина. Активность препарата определяется биологическим путем и выражается в единицах действия (ЕД); в 1 мг содержится 8000 ЕД. Полимиксин М действует преимущественно на грамотрицательные микроорганизмы: задерживает рост кишечной и дизентерийной палочек, палочек брюшного тифа и паратифов; эффективен в отношении синегнойной палочки. Не действует на протей, грамположительные кокки, микобактерии, грибы. Полимиксин М малотоксичен при местном применении. При приеме внутрь слабо всасывается из желудочно-кишечного тракта и не оказывает токсического действия на организм. При парентеральном введении препарат токсичен: оказывает нефро- и нейротоксическое действие.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Местно: вяло заживающие раны, инфицированные ожоги, некротические язвы, пролежни, гнойный отит, воспалительные болезни глаз и уха, абсцессы и другие гнойные заболевания, вызванные синегнойной палочкой и грамотрицательными микроорганизмами.

Внутрь: желудочно-кишечные заболевания (колиты, энтероколиты, гастроэнтероколиты), вызванные грамотрицательными бактериями и синегнойной палочкой; острая и хроническая дизентерия в случаях, когда другие антибиотики неэффективны. Препарат может применяться для подготовки больных к операциям на желудочно-кишечном тракте.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нарушения функций печени и почек, гиперчувствительность.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Аллергические реакции, в больших дозах нефротоксическое действие, поэтому анализы мочи надо производить не реже одного раза в 2 дня. Линимент может оказывать местно-раздражающее действие (покраснение кожи, сыпь).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Полимиксин М можно назначать в сочетании с другими антибиотиками, действующими на грамположительные микроорганизмы.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Назначают полимиксина М сульфат наружно и внутрь; парентеральное введение не допускается. Растворы используют для смачивания тампонов, повязок, для орошения и в виде капель. Линимент наносят тонким слоем на пораженную поверхность (после удаления гноя и некротических масс) 1–2 раза в день, а при ожогах 2–3 раза в неделю. Суточная доза при местном применении составляет не более 20 000 ЕД (2 мг) на 1 кг массы тела. Продолжительность лечения 7–10 дней.

Внутрь назначают полимиксина М сульфат в таблетках.

Суточная доза для детей в возрасте

до 4 лет – 100 000 ЕД на 1 кг массы тела, дают в 3–4 приема;

в возрасте 5–7 лет разовая доза 350000 ЕД, суточная 1400000 ЕД;

в 8–10 лет – разовая 400000 ЕД, суточная 1600000 ЕД;

в 11–14 лет – разовая 500000 ЕД суточная 2000000 ЕД.

Длительность лечения 5–10 дней. При рецидивах, после перерыва (3–4 дня) можно назначить второй курс лечения.

Доза для взрослых 500000 ЕД 4–6 раз в день; суточная доза 2000000–3000000 ЕД.

ФОРМА ВЫПУСКА

Мазь 20000 ЕД/г бан. 10, 15, 25, 30, 50 г; туба 15, 25, 30 г.

ПОЛИМИКСИНА-В СУЛЬФАТ

Пор. д/ин. 0,025; 0,05; 250000 ЕД; 500000 ЕД

ПОЛИМИКСИНА-М СУЛЬФАТ

Линим. 10000 ЕД/г

Табл. 500000 ЕД

ПРЕДНИЗОЛОН* (Prednisolon)**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Противовоспалительное, антиэкссудативное, противоаллергическое, противоэдематозное. Как и другие глюкокортикостероиды, повышает синтез пептидных ингибиторов фосфолипазы А₂, уменьшает уровень простагландинов, снижает выделение макрофагального хемотаксического фак-

тора, тормозит миграцию макрофагов и лимфоцитов в очаг воспаления, стабилизирует мембраны лизосом (предотвращая выделение лизосомальных ферментов), препятствует высвобождению из сенсibilизированных тучных клеток и базофилов гистамина и других биологически активных веществ.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Парентерально: шок, тяжелые аллергические реакции, астматический статус, острая недостаточность надпочечников, печеночная кома. Энтерально: системная красная волчанка, дерматомиозит, системные васкулиты, ревматоидный артрит, острый ревмокардит, болезнь Аддисона, адреногенитальный синдром, бронхиальная астма, острые и хронические аллергические заболевания, гепатит, нефрит, агранулоцитоз, тромбоцитопеническая пурпура, гемолитическая анемия, лимфогранулематоз, пузырчатка, эксфолиативный дерматит, симпатическая офтальмия, иридоциклит, хориоретинит.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, синдром Кушинга, остеопороз, психозы, предрасположенность к тромбоэмболиям, почечная недостаточность, тяжелая артериальная гипертензия, ветряная оспа, простой герпес, период вакцинации, беременность.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Язвообразование в ЖКТ, гипергликемия, сахарный диабет, ятрогенный синдром Кушинга, артериальная гипертензия, остеопороз, гипокалиемия, недостаточность функции коры надпочечников, отрицательный азотистый баланс, понижение сопротивляемости к инфекциям.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Барбитураты, ускоряя метаболизм, ослабляют эффект. Снижает эффективность оральных гипогликемизирующих препаратов, усиливает гипокалиемию на фоне диуретиков, повышает риск развития желудочно-кишечных кровотечений при приеме НПВС и антикоагулянтов.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

В/в или в/м при шоке — 30—90 мг, по другим показаниям — 30—45 мг; детям 2—12 мес. — 3—2 мг/кг, 1—14 лет — 2—1 мг/кг. Внутрь при острых состояниях — по 20—30 мг в сутки, поддерживающая доза — 5—10 мг в день; детям — по 1—2 мг/кг/сутки.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,005

Р-р д/ин. 0,03/мл амп. 1 мл

Сусп. д/ин. 0,025/мл амп. 1 мл

Мазь 0,5% туба 10,0

Капли глазн. 0,3% фл.

ПРЕДНИЗОН (*Prednisonum*)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Обладает противовоспалительным, противоаллергическим, антиоксическим действием. При приеме внутрь легко всасывается. Влияет на углеводный, белковый, жировой и водно-солевой обмен. Повышает уровень глюкозы в крови, способствует накоплению гликогена в печени, усиливая глюконеогенез. Активирует процессы катаболизма, замедляет регенерацию, контролирует дезаминирование аминокислот в печени, способствует перераспределению жировой ткани, задерживает в организме натрий и воду, усиливает выведение калия; стимулирует сердечно-сосудистую систему, повышает тонус артериол и сократительную способность миокарда, увеличивает ударный и минутный объем, возбуждает ЦНС, обладает антиоксическим и иммунодепрессивным действием, вызывает повышение секреции слизистой оболочки желудка и кислотности желудочного сока.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Ревматизм, ревматоидный артрит, дерматомиозит, узелковый периартериит, склеродермия, болезнь Бехтерева; бронхиальная астма, аллергические заболевания; болезнь Аддисона, острая недостаточность коры надпочечников, аденогенитальный синдром; гепатит, печеночная кома, гипогликемические состояния, липоидный нефроз; агранулоцитоз, различные формы лейкемии, лимфогранулематоз, тромбоцитопеническая пурпура, гемолитическая анемия, инфекционный мононуклеоз; острый панкреатит; пузырьчатка, экзема, зуд, эксфолиативный дерматит, псориаз, чесотка, себорейный дерматит, красная волчанка, эритродермия, алопеция; профилактика и лечение шока.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, остеопороз, болезнь Иценко-Кушинга, склонность к тромбоэмболии, почечная недостаточность, тяжелая артериальная гипертония, системные микозы, вирусные инфекции, период вакцинации, активная форма туберкулеза, продуктивная симптоматика при психических заболеваниях, повышенная чувствительность к препарату.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Сахарный диабет, неспецифические инфекции, латентные формы туберкулеза, беременность (особенно I триместр).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Снижение сопротивляемости к инфекции, гипергликемия вплоть до развития стероидного диабета, отрицательный азотистый баланс, остеопороз, асептический некроз костей, повышение кислотности желудочного сока, язвеногенное действие на ЖКТ, гипокалиемия, задержка натрия и воды, отеки, артериальная гипертония, повышение свертыв-

ваемости крови, синдром Иценко-Кушинга, увеличение массы тела, «лунообразное» лицо, стероидная катаракта, латентная глаукома, нарушение менструального цикла у женщин, бессонница, мышечная слабость; синдром отмены, связанный с угнетением функции или атрофией коры надпочечников.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Ускоряет элиминацию барбитуратов, дигитоксина, пенициллина, левомицетина. Фенобарбитал, дифенин, димедрол, эфедрин повышают скорость биотрансформации. Опасность гипокалиемии возрастает при сочетании с амфотерицином и сердечными гликозидами. НПВС увеличивают (взаимно) ульцерогенность. При сочетании с ацетилсалициловой кислотой возможно развитие гипопротромбинемии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь. Для детей начальная доза составляет 1–2 мг/кг массы тела в сутки в 4–6 приемов, поддерживающая – 300–600 мкг/кг в сутки. Для взрослых начальная доза – 20–30 мг в сутки, поддерживающая доза – 5–10 мг в сутки. При необходимости начальная доза может составлять 15–100 мг в сутки, поддерживающая – 5–15 мг в сутки. Суточную дозу следует снижать постепенно. Высшая разовая доза для взрослых – 15 мг, суточная – 100 мг. При неотложных состояниях используются большие дозы препарата в течение короткого времени.

ФОРМА ВЫПУСКА

ПРЕДНИЗОНА АЦЕТАТ

Табл. 1, 1; 5, 6

ПУЛЬМЕКС (*Pulmex*)

СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА

1 г мази для взрослых и детей старше 3 лет содержит перуанского бальзама (не содержащего смолы) 60 мг, камфоры 125 мг, масла эвкалиптового эфирного 50 мг и масла розмаринового эфирного 50 мг; в тубах по 40 г.

1 г мази для детей младшего возраста – перуанского бальзама (не содержащего смолы) 60 мг, масла эвкалиптового эфирного 50 мг и масла розмаринового эфирного 50 мг; в тубах по 20 г.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антисептическое, противовоспалительное, отхаркивающее.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Простудные заболевания, бронхит, кашель.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, судороги в анамнезе; грудной и ранний возраст – до 6 мес. (мазь Пульмекс для детей младшего возраста) и до 3 лет (мазь Пульмекс).

ОГРАНИЧЕНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ

Беременность и лактация. Нельзя наносить мазь на слизистые оболочки, в частности, глаз, носа и рта (если это произошло – немедленно промывают холодной водой), на ожоговые поверхности или поврежденную кожу.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Кожные аллергические реакции.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Наружно. Наносят небольшое количество (мазь Пульмекс для взрослых и детей старше 3 лет – 2–3 раза, мазь Пульмекс для детей младшего возраста – 2 раза в день) на верхнюю часть груди и спины, вдоль средней линии, слегка втирают до полного впитывания и прикрывают места втирания фланелью или теплой сухой тканью.

«РЕВИТ» ДРАЖЕ (Dragee «Revitum»)**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Восполнение абсолютного или относительного дефицита витаминов. Регуляция обмена веществ. Содержат ретинола ацетата 0,00086 г или ретинола пальмитата 0,00138 г, т.е. 2500 МЕ, тиамин хлорида 0,001 г, литиамин бромид 0,00129 г, рибофлавин 0,001 г, кислоты аскорбиновой 0,035 г.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Применяют в качестве профилактического средства при повышенной физической и психической нагрузке, беременности, общих нарушениях питания, в период выздоровления после инфекционных заболеваний и др.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Не выявлены.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Нет.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Назначают внутрь взрослым по 1 драже 3 раза в день за 10–15 мин до еды. Детям в возрасте до 3 лет назначают по 1 драже в день, в возрасте от 3 до 7 лет – по 1–2 драже в день, от 7 до 15 лет – по 2–3 драже в день.

ФОРМА ВЫПУСКА

Драже

РЕКОЛИН**ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2 РЕКОМБИНАНТНЫЙ ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ
ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ*****ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Реколин обладает противовирусной, противоопухолевой, иммуномодулирующей активностью. Препятствует вирусному инфицированию кле-

ток, изменяет свойства клеточной мембраны, предотвращает адгезию и проникновение вируса внутрь клетки. Иницирует синтез ряда специфических ферментов, нарушает синтез вирусной РНК и белков вируса в клетке. Изменяет цитоскелет мембраны клетки, метаболизм, предотвращая пролиферацию опухолевых (особенно) клеток. Оказывает модулирующее влияние на синтез некоторых онкогенов, приводящее к нормализации неопластической трансформации клеток и ингибированию опухолевого роста. Стимулирует процесс презентации антигена иммунокомпетентным клеткам, модулирует активность киллеров, участвующих в противовирусном иммунитете. При в/м введении скорость абсорбции из места введения неравномерна. В системном кровотоке распространяется 70% введенной дозы. Выводится в основном почками путем клубочковой фильтрации.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Волосато-клеточный лейкоз, хронический миелолейкоз, вирусный гепатит В, вирусный активный гепатит С, эссенциальной тромбоцитопении, рак почки IV стадии; саркома Капоши, грибовидный микоз, ретикулосаркома, рассеянный склероз, профилактика и лечение гриппа и острой респираторной вирусной инфекции. В комплексной терапии у детей: при остром лимфобластном лейкозе в период ремиссии после окончания индуктивной химиотерапии (на 4–5 месяце ремиссии), при респираторном папилломатозе гортани, начиная со следующего дня после удаления папиллом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, тяжелые заболевания сердца (в т.ч. в анамнезе), острый инфаркт миокарда, выраженные нарушения функции печени, почек или системы кроветворения, эпилепсия и/или др. нарушения функций ЦНС; хронический гепатит на фоне декомпенсированного цирроза печени; хронический гепатит у больных, получающих или незадолго до этого получавших терапию иммунодепрессантами (за исключением кратковременного предварительного лечения стероидами).

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Беременность, лактация (следует приостановить грудное вскармливание).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Вялость, лихорадка, озноб, кожные аллергические реакции (сыпь, зуд), а также лейко- и тромбоцитопения. При местном применении – гиперемия слизистой глаза, единичные фолликулы, отек конъюнктивы нижнего свода.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Нарушает метаболизм циметидина, фенитоина, варфарина, теофиллина, диазепама, пропранолола.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

В/м, перифокально, в очаг или под очаг поражения, субконъюнктивально или местно.

В/м. Острый лимфобластный лейкоз у детей. В период ремиссии после окончания индуктивной химиотерапии (на 4–5-м месяце ремиссии) вводят по 1 млн. МЕ 1 раз в неделю в течение 6 месяцев, затем 1 раз в 2 недели в течение 24 месяцев. Одновременно проводят поддерживающую химиотерапию. Ювенильный респираторный папилломатоз – по 100–150 тыс. МЕ на 1 кг веса тела ежедневно в течение 45–50 дней, затем в той же дозировке 3 раза в неделю в течение 1 месяца. 2-й и 3-й курсы проводят с интервалом в 2–6 месяцев. Острый гепатит В – по 1 млн. МЕ 2 раза/сут. в течение 5–6 дней, затем снижают до 1 млн. МЕ в сут. и вводят еще в течение 5 дней. После контрольных биохимических исследований крови, курс лечения может быть продолжен по 1 млн. МЕ 2 раза в неделю в течение 2 недель. Курсовая доза – 15–21 млн. МЕ. Острый тяжелой и хр. активный гепатит С (без признаков цирроза печени) – вводят по 3 млн. МЕ 3 раза в неделю в течение 6–8 месяцев, при отсутствии эффекта – до 12 месяцев, повторный курс через 3–6 месяцев. Рак почки – по 3 млн. МЕ ежедневно в течение 10 дней. Повторные курсы (3–9 и более) с интервалами в 3 недели. Волосато-клеточный лейкоз – 3–6 млн. МЕ ежедневно в течение 2 мес. После нормализации гемограммы суточную дозу снижают до 1–2 млн. МЕ. Поддерживающая терапия – по 3 млн. МЕ 2 раза в неделю в течение 6–7 недель. Общее количество препарата 420–600 млн. МЕ. Хр. миелолейкоз – по 3 млн. МЕ ежедневно или по 6 млн. МЕ через день. Срок лечения от 10 недель до 6 месяцев. Сублейкемический миелоз и эссенциальная тромбоцитопения – по 1 млн. МЕ ежедневно или через 1 сутки в течение 20 дней. Злокачественные лимфомы и саркома Капоши – по 3 млн. МЕ в сутки ежедневно в течение 10 дней в сочетании с цитостатиками и глюкокортикоидами. При опухолевой стадии грибовидного микоза и ретикулосаркоматозе чередуются в/м введение по 3 млн. МЕ и внутриочаговое по 2 млн. МЕ в течение 10 дней. Рассеянный склероз – по 1 млн. МЕ при пирамидном синдроме 3 раза/сут., при мозжечковом синдроме 1–2 раза/сут. в течение 5–6 месяцев. Общее количество препарата составляет 50–60 млн. МЕ. У лиц с высокой пирогенной реакцией (39°C и выше) на введение реколина рекомендуется одновременное применение индометацина.

Перифокальное введение. При базально-клеточном и плоскоклеточном раке, кератоакантоме под очаг поражения по 1 млн. МЕ 1 раз в сутки ежедневно в течение 10 дней, в случае выраженных местных реакций через 1–2 дня. По окончании курса, при необходимости, проводят криодеструкцию.

Субконъюнктивальное введение. При стромальных кератитах и кератоиридоциклитах назначают субконъюнктивальные инъекции реколина

в дозе по 60 тыс. МЕ в объеме 0,5 мл ежедневно или через день. Инъекции проводят под местной анестезией 0,5% раствором дикаина. Курс лечения – от 15 до 25 инъекций.

РЕКОРД В₁₂ СИГМА-ТАУ (Rekord B₁₂ Sigma-Tau)

**Аргинин*+Глутаминовая кислота*+Кальция фолинат*+Коэнзим В₁₂+
+ Фосфосерин+Фосфотреонин**

СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА

жидк. орал. фл. 2-х емк. 10 мл

жидк. орал. фл. 2-х емк. 10 мл кор. 10

Двухемкостный флакон с компонентами для приготовления раствора для приема внутрь. Пробка-контейнер с гранулятом содержит L-фосфотреонина 20 мг, L-глутамин 75 мг, коэнзима В₁₂ 500 мг и кальция фолината пентагидрата 1,27 мг (соответствует 1 мг фолиевой кислоты). Флакон с 10 мл раствора содержит L-фосфосерина 60 мг и L-аргинина гидрохлорида 150 мг, в коробке 5 или 10 шт.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Метаболическое, адаптогенное. Стимулирует энергетические процессы и активирует синтез белков, в т.ч. при повышенной усталости, в стрессовых ситуациях и период реконвалесценции. Коэнзим В₁₂ (ферментная активная форма витамина В₁₂) регулирует процессы клеточного роста и нормального созревания клеток крови. Улучшает функцию печени и нервной системы (миелинизация волокон), активизирует свертывающую систему крови. L-фосфотреонин и L-фосфосерин (аминокислоты) стимулируют энергетический обмен. L-глутамин и L-аргинин (основные аминокислоты клеточного метаболизма) необходимы для синтеза важнейших аминокислот, нейтрализации и выведения шлаков. Фолиевая кислота необходима для созревания мегабластов и их трансформации в нормобласты.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Состояние повышенной усталости, период реконвалесценции, астения; макроцитарная В₁₂ дефицитная анемия (обусловленная глистной инвазией, патологией тонкого кишечника и печени, длительным приемом нейролептиков), дефицит фолиевой кислоты; отставание умственного развития у детей, острая и хроническая лучевая болезнь;

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, анемия неизвестной этиологии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, перед едой. Дети до 5 лет – содержимое 1 флакона в день (утром), старше 5 – 1–2 флаконов в день. Готовить раствор, а также – при желании – смешивать его с водой или с другими продуктами питания следует непосредственно перед употреблением. Раствор приготавли-

ливается при смешивании гранулята из пробки-контейнера и жидкости во флаконе (путем надавливания на пробку для разрыва внутренней перепонки) и последующего энергичного взбалтывания.

РЕТИНОЛ (*Retinolum*) **Витамин А (*Vitaminum A*)**

СИНОНИМЫ

Аксерофтол

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

По химической природе ретинол относят к группе ретиноидов, поскольку он является производным ретиноевой кислоты. Витамин А (ретинол) содержится в продуктах животного происхождения. Источниками витамина А являются сливочное масло, яичный желток, печень. Особенно много витамина А содержится в печени некоторых рыб (треска, морской окунь и др.), в морских животных (кит, морж, тюлень). В растительных пищевых продуктах витамин А как таковой не встречается. Многие из них (морковь, шпинат, салат, петрушка, зеленый лук, щавель, красный перец, черная смородина, черника, крыжовник, персики, абрикосы и др.) содержат каротин, являющийся провитамином А. В организме из каротина образуется витамин А. Суточная потребность в витамине А составляет для взрослого человека 1,5 мг, или 5000 МЕ (1 мг витамина А соответствует 3300 МЕ, или ИЕ (международные, или интернациональные, единицы действия; 1 МЕ = 0,3 мкг); для беременных – 2 мг, или 6600 МЕ; для кормящих женщин – 2,5 мг, или 8250 МЕ; для детей до 1 года – 0,5 мг, или 1650 МЕ; от 1 года до 6 лет – 1 мг, или 3300 МЕ; от 7 лет и старше, а также для юношей и девушек – 1,5 мг, или 5000 МЕ. В условиях Крайнего Севера дозы для беременных и кормящих женщин повышаются на 50%, повышаются также дозы для детей.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Гиповитаминоз и авитаминоз А, инфекционные заболевания (корь, дизентерия, трахеит, бронхит, пневмония), заболевания кожи (ожоги, обморожения, раны, туберкулез кожи, гиперкератозы, ихтиоз, псориаз, пиодермия, некоторые формы экзем и другие воспалительные и дегенеративные патологические процессы), заболевания глаз (пигментный ретинит, гемералопия, ксерофтальмия, кератомалация, экземазные поражения век, конъюнктивиты), рахит, гипотрофии, острые респираторные заболевания, хронические бронхо-легочные заболевания, эрозивно-язвенные и воспалительные поражения ЖКТ, цирроз печени, эпителиальные опухоли и лейкозы (для повышения устойчивости кроветворной ткани к действию цитостатиков), мастопатия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Желчнокаменная болезнь, хронический панкреатит, беременность (I триместр).

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Острый и хронический нефрит, декомпенсация сердечной деятельности.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Головная боль, вялость, тошнота, рвота, лихорадка, сонливость, шелушение кожи, расстройства походки, болезненность в костях нижних конечностей, гипервитаминоз А. У детей возможно повышение температуры, сонливость, потливость, рвота, кожные высыпания, повышение давления спинномозговой жидкости (у детей грудного возраста может развиваться гидроцефалия и выпячивание родничка). При в/м инъекциях возможны местная болезненность и образование инфильтратов. При остром гипервитаминозе – сильнейшая головная боль, головокружение, сонливость, спутанность сознания, расстройство зрения, судороги, неукротимая рвота, профузный понос, тяжелое обезвоживание организма; на второй день появляется распространенная сыпь с последующим крупнопластинчатым шелушением, начиная с лица; прощупывание длинных трубчатых костей резко болезненно вследствие поднадкостничных кровоизлияний, изменений кости, мягких тканей. У детей острый гиповитаминоз характеризуется беспокойством, волнением, бессонницей в течение первых суток; иногда появляется сонливость, повышение температуры до 39°C, рвота, выбухание большого родничка, признаки удушья. Лечение симптоматическое; в качестве антагониста назначают тироксин, а также аскорбиновую кислоту.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Эффект усиливает токоферол и его препараты. Уменьшает (взаимно) опасность гипервитаминоза D. Всасывание ретинола нарушают нитриты, холестирамин.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, в/м, наружно. Лечебные дозы при авитаминозах легкой и средней степени: взрослым – до 33000 МЕ в сутки, при гемералопии, ксерофтальмии, пигментном ретините – 50000–100000 МЕ в сутки. Детям – 1000–5000 МЕ в сутки, в зависимости от возраста. При заболеваниях кожи: взрослым – 50000–100000 МЕ в сутки, детям – 5000–10000–20000 МЕ в сутки. Масляные растворы можно также применять наружно при ожогах, язвах, отморожениях, смазывая 5–6 раз в сутки и прикрывая марлевой повязкой; одновременно.

ФОРМА ВЫПУСКА

РЕТИНОЛА АЦЕТАТ

Драже 3300 МЕ

Капс. 33000 МЕ

Р-р д/ин. масл. 25000; 50000; 100000 МЕ/мл амп. 1 мл

Р-р масл. орал. 3,44% фл. 10 мл

Р-р масл. орал. 8,6% фл. 10, 15, 50 мл

РИБОФЛАВИН (Riboflavinum)**ВИТАМИН В₂ (Vitaminum В₂)****ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Витамин В₂ содержится в дрожжах, молочной сыворотке, яичном белке, мясе, рыбе, печени, горохе, зародышах и оболочках зерновых культур. Рибофлавин принимает участие в процессах углеводного, белкового и жирового обмена; он играет также важную роль в поддержании нормальной зрительной функции глаза и в синтезе гемоглобина. При гипорибофлавинозе отмечаются понижение аппетита, падение массы тела, слабость, головная боль, чувство жжения кожи, резь в глазах, нарушение сумеречного зрения, болезненность в углах рта и на нижней губе. При развитии заболевания появляются трещины и корочки в углах рта (так называемый угловой стоматит), язык становится сухим, ярко-красным, развивается себорейный дерматит носогубных складок; появляются светобоязнь, конъюнктивит, блефарит. Витамин В₂ необходим для поддержания нормальной микрофлоры кишечника. Способствует улучшению гликогенофиксирующей, синтетической, антиоксической функции печени, повышает чувствительность печеночных клеток к действию инсулина, способствует инкреции инсулина. Нормализует уровень билирубина в крови (гепатит А). Суточная потребность в витамине В₂ составляет для взрослого человека около 2,5 мг, при тяжелом физическом труде – около 3 мг; для детей от 6 мес. до 1 года – 0,6 мг; от 1 года до 1,5 лет – 1,1 мг; от 1,5 до 2 лет – 1,2 мг; от 3 до 4 лет – 1,4 мг; от 5 до 6 лет – 1,6 мг; от 7 до 10 лет – 1,9 мг; от 11 до 13 лет – 2,3 мг; для юношей 14–17 лет – 2,5 мг; для девушек 14–17 лет – 2,2 мг. Выделяется из организма почками. После приема внутрь (или в виде инъекций) рибофлавин окрашивает мочу в светло-желтый цвет.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Гипо- и арибофлавиноз экзо- и эндогенного происхождения. Гемералопия, конъюнктивит, ирит, кератит, помутнение роговицы, катаракта, длительно не заживающие раны и язвы, лучевая болезнь, астения, хейлит, угловой стоматит (заеды), глоссит, зудящий дерматоз, экзема, нейродерматит, фотодерматоз, себорея, красные угри, кандидоз, вирусный гепатит А, хронический гепатит, цирроз печени, нарушения функции ЖКТ, спру, гипотрофия, анемия, лейкозы. В профилактических целях – снижение всасывания из ЖКТ, интенсивная элиминация и повышение потребности в рибофлавине (острая и хроническая гипоксия, дыхательная и сердечная недостаточность, ожоговая болезнь, обморожения, недостаточность белкового и избыточность углеводного питания, острые инфекционные заболевания, в т.ч. при лечении противомикробными средствами, подавляющими грамотрицательную флору кишечника, фототерапия).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, нефролитиаз.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Нарушения зрения, функции почек, аллергические реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Аминазин, имизин, амитриптилин нарушают (блокада флавинокиназы) включение рибофлавина в флавинмононуклеотид, флавин-адениндинуклеотид и увеличивают его выведение с мочой. При сочетании применения с тиреоидными гормонами ускоряется метаболизм. Под влиянием м-холиноблокаторов увеличиваются всасывание и биодоступность (из-за замедления перистальтики кишечника). Совместим с противоанемическими средствами, антигипоксантами, анаболиками. Предупреждает или уменьшает нежелательные эффекты хпорамфеникола (нарушение гемопоеза, неврит зрительного нерва). Возможно снижение активности тетрациклинов.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Назначают рибофлавин внутрь в порошках, таблетках, драже и в виде глазных капель (0,01% раствор). Детям назначают по 0,002–0,005 г 1–3 раза в день в течение 1–1,5 мес. и до 0,01 г в день в зависимости от возраста. Разовая лечебная доза при приеме внутрь составляет для взрослых 0,005–0,01 г (5–10 мг) в день, при более тяжелых случаях – по 0,01 г 3 раза в день (в течение 1–1,5 мес.). В/м – по 1 мл 1% раствора 1 раз в день в течение 10–15 дней (детям – 3–5 дней), затем 2–3 раза в неделю, всего – 15–20 инъекций. При заболеваниях глаз – по 0,2–0,5 мл 1% раствора в течение 10–15 дней.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,002; 0,005; 0,01

РЕМАНТАДИН (*Remantadinum*)**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Противовирусное. Блокирует включение вируса в клетку хозяина, ингибирует высвобождение вирусного генома в клетке. Он оказывает профилактическое действие в отношении гриппозной инфекции, вызванной определенными штаммами вирусов (типа А2), относящихся к РНК-содержащим. Он эффективен в отношении различных вирусов гриппа А; а также оказывает антитоксическое действие при гриппе; вызванном вирусом В, но не эффективен при других ОРВИ.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Раннее лечение и профилактика гриппа в период эпидемий, особенно гриппозная инфекция, вызванная вирусом типа А2.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Острые заболевания печени и почек, беременность, тиреотоксикоз.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Эпилепсия, церебральный атеросклероз.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Боли в желудке, диспепсия, депрессия, сонливость, кожная сыпь.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Принимают внутрь (после еды), запивая водой по следующей схеме: детям от 7 до 10 лет назначают по 50 мг (1 таблетка) 2 раза в день; 11–14 лет – по 50 мг 3 раза в день. Принимают в течение 5 дней.

Для профилактики гриппа назначают по 0,05 г (50 мг) 1 раз в день ежедневно в течение 10–15 дней в зависимости от очага инфекции.

Взрослым дают в 1-й день заболевания по 100 мг (2 таблетки) 3 раза; во 2-й и 3-й дни – по 100 мг 2 раза; в 4-й день – 100 мг 1 раз. В 1-й день заболевания можно принять препарат однократно в дозе 300 мг (6 таблеток).

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,05

РИНОПРОНТ сироп (Rhinopront Syrup)**СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА**

Сироп: 90 мл во флаконе.

В 1 мерной ложке (5 мл) содержится:

карбиноксамин малеат. 1,33 мг;

фенилпропаноламин гидрохлорид. 16,7 мг.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат для системного применения при заболеваниях ЛОР-органов. Фенилпропаноламин – α -адреномиметик – оказывает сосудосуживающее действие, что приводит к уменьшению отека и гиперемии слизистой оболочки носа. Карбиноксамин оказывает антигистаминное действие, обладает умеренно выраженной холинолитической активностью. Ринопронт на 10–12 ч устраняет симптомы ринита, чувство жжения в глазах и тяжести в голове.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Острый ринит различного генеза (инфекционно-воспалительный, аллергический, вазомоторный); синусит; сенная лихорадка.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тиреотоксикоз, феохромоцитома, закрытоугольная глаукома, аденома предстательной железы с остаточной мочой, артериальная гипертензия, одновременный прием ингибиторов MAO, повышенная чувствительность к компонентам препарата.

ОГРАНИЧЕНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ

Применение в период беременности возможно только в случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

В редких случаях могут наблюдаться жалобы на сухость во рту, тошноту, рвоту, отсутствие аппетита; головную боль, головокружение, нарушение сна, могут наблюдаться нервозность, беспокойство, тремор, седативное действие; временное нарушение зрения, глаукома; нарушение мочеиспускания; крапивница, кожная сыпь.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Для больных диабетом: 1 мерная ложка содержит 1,3 г сорбитола, что эквивалентно 0,11 д.е.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Дети 1–6 лет – 1 мерная ложка 2 раза в день;
 6–12 лет – 2 мерные ложки 2 раза в день;
 старше 12 лет – 3 мерные ложки 2 раза в день.

СЕДУКСЕН (Seduxen)**Диазепам*****ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Транквилизирующее, седативное, миорелаксирующее, противосудорожное, спазмолитическое. Стимулирует бензодиазепиновые рецепторы, повышает чувствительность ГАМК-рецепторов, усиливает тормозное влияние ГАМК в ЦНС, особенно в лимбической системе, активизирует гиппокамп. Быстро всасывается из ЖКТ, связывается с белками плазмы (до 80%), метаболизируется в печени. Выводится в основном с мочой, частично – калом. Проникает через плацентарный барьер, поступает в околоплодную жидкость, в небольшом количестве выделяется с материнским молоком.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Неврозы (особенно в сочетании с тревожным синдромом), нервное напряжение, тревога и беспокойство при психосоматических заболеваниях, эндогенные психозы, эпилепсия, эпилептический статус, спазмы, ригидность мышц, контрактуры, эклампсия, столбняк и другие судорожные состояния, психические болезни, сопровождающиеся двигательным беспокойством, возбуждением, резкой тревогой; симптомы невротии в педиатрической практике, болезнь Литтля, заболевания, сопровождающиеся повышенным мышечным тонусом, спастичностью и гиперкинезией, премедикация, угрожающие преждевременные роды и спастические состояния с риском аборта (только после I триместра беременности).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелая миастения, открытоугольная глаукома, I триместр беременности, детский возраст (до 6 лет). Парентеральное введение исключается при остром приступе глаукомы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Утомляемость, слабость, сонливость, лекарственная зависимость, синдром "отмены", снижение скорости реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Усиливает эффекты препаратов, угнетающих ЦНС, трициклических антидепрессантов, миорелаксантов, алкоголя. Раствор седуксена нельзя вводить в одном шприце с др. лекарственными средствами.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, средняя суточная доза у детей в возрасте от 6 мес. до 2 лет составляет – 1,25–5 мг, 2–6 лет – 2,5–7,5 мг, 7–14 лет – 5–15 мг, пожилым и ослабленным больным – 2,5–7,5 мг. Парентерально, при эпилептическом статусе в/в – 10–30 мг (детям – 2–10 мг), повторно – через 1/2–1 ч, затем – через 4 ч. Суточная доза может достигать 30–100 мг. Средние дозы парентерально вводимого препарата для детей: 6–12 мес. – 0,3–0,5 мл; 1–6 лет – 0,5–1 мл; 7–13 лет – 1–2 мл. Пожилым и ослабленным больным назначают 1/2 или 2/3 средней дозы взрослых. При психомоторном возбуждении, тревоге взрослым – 10–20 мг в/м, при выраженных симптомах можно ввести в/в, однократно, до 30 мг, затем – по 10 мг 3–4 раза в день. При невротических состояниях, психосоматических заболеваниях – 5–10 мг в/м (в тяжелых случаях – в/в). Для премедикации – 10 мг в/м за 30 мин до хирургического вмешательства. При спазме, мышечной ригидности – 10 мг 1–2 раза в день в/м. В начале приступа эклампсии в/в вводят 20 мг (струйно или капельно, разводя 50 мг препарата в 5% растворе глюкозы). При угрожающих преждевременных родах – 10 мг в/в, затем 3 раза в день – по 10 мг (реже – 20 мг) в/м в течение 3 дней. Поддерживающая терапия – внутрь по 5 мг 3 раза в день в сочетании с гестагеном.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,005

Р-р д/ ин. 0,01/2 мл амп. 2 мл

СИЗОМИЦИН (*Sisomicin*)**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Антибиотик из группы аминогликозидов. Эффективен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, кишечной палочки, клебсиеллы, протей, синегнойной палочки. Оказывает бактерицидный эффект. Механизм действия связан с проникновением препарата внутрь микробной клетки, где он связывается со специфическими белками-рецепторами на 30-S субъединице рибосомы, что затрудняет синтез белка. В результате этого ускоряется транспорт препарата внутрь клетки, что обуславливает повреждение мембраны и цитотоксический эффект. Энтерально препа-

рат не используется из-за плохой всасываемости из просвета желудочно-кишечного тракта. Высокие концентрации создаются в почках, легких, печени, экстрацеллюлярных жидкостях. Проникает через плаценту и в грудное молоко. Костная и жировая ткань обладают незначительной тропностью к веществу. Через неповрежденный гематоэнцефалический барьер не проникает. Биотрансформации не подвергается. Период полувыведения 2–4 часа для взрослых, 5–8 часов для новорожденных и 2,5–4 часа для детей. При повторных введениях способен к кумуляции. Более 95% препарата экскретируется почками в активной форме.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Инфекции желчевыводящих путей, остеомиелит, артрит, менингит, вениткулит, пневмония, перитонит, сепсис, инфекции мочевыводящих путей, инфекционно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Ботулизм, миастения, паркинсонизм, патология кохлео-вестибулярного нерва, нарушения функции почек, гипокоагуляция, гиперчувствительность к препарату.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Беременность, лактация (на время лечения грудное вскармливание прекращают).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Поражение почек, судороги, снижение слуха, шум в ушах и их заложенность, головокружение, тошнота, рвота, шаткость походки, затруднение дыхания, повышенная кровоточивость, аллергические реакции; гиперемия и болезненность в месте введения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препарат усиливает побочные эффекты ото- и нефротоксичных средств, миорелаксантов, полимиксинов, метоксифлурана. Снижает активность антимиастенических средств. Индометацин при парентеральном использовании замедляет выведение препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Вводят в/м или в/в.

Новорожденным – детям до 1 года – 4 мг/кг 2 раза в сутки, от 1 года до 14 лет – 3 мг/кг 3 раза в сутки. Для в/в введения разовую дозу разбавляют 5% раствором глюкозы или изотоническим раствором хлорида натрия 30–50 мл для детей. Вводят со скоростью 8–10 капель в минуту – детям.

Взрослым и детям старше 14 лет в/м 1 мг/кг 2–3 раза в сутки. Для в/в введения разовую дозу разбавляют 5% раствором глюкозы или изотоническим раствором хлорида натрия 50–100 мл для взрослых и вводят со скоростью 60 капель в минуту.

ФОРМА ВЫПУСКА

сизомицина сульфат

Р-р д/ин. 1% амп. 2 мл

Р-р д/ин. 5% амп. 1; 1,5; 2 мл

СИНЕКОД (Sinecod)**Бутамират*****СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА:**

1 мл капле для приема внутрь для детей содержит бутамирата дигидрогенцитрата 5 мг; во флаконах по 20 мл. 1 мл сиропа – 1,5 мг; во флаконах по 200 мл.

1 таблетка депо – 50 мг; в упаковке 10 шт.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противокашлевое. Снижает раздражение слизистой оболочки бронхов, оказывает бронхолитическое и отхаркивающее влияние, уменьшает возбудимость кашлевого центра.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Кашель (в т.ч. в пред- и послеоперационном периодах при хирургических вмешательствах и бронхоскопии; коклюш).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, ранний детский и подростковый возраст – до 3 лет (сироп), до 12 лет (депо-таблетки).

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Не рекомендуется в 1 триместре беременности. При кормлении грудью применяют с осторожностью (лучше приостановить грудное вскармливание).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Головокружение, тошнота, диарея, сыпь.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, перед едой (желательно). Депо таблетки проглатывают целиком, взрослым – по 1 табл. 2–3 раза в день, детям старше 12 лет – по 1 табл. 1–2 раза в день. Капли для детей (4 раза в сутки), детям от 2 мес. до 1 года – 10 капель, от 1 до 3 лет – 15 капель, старше 3 лет – 25 капель; сироп (используют градуированный мерный стаканчик), детям (3 раза в сутки) от 3 до 6 лет – по 5 мл, от 6 до 12 лет – по 10 мл, 12 лет и старше – по 15 мл; взрослым – по 15 мл 4 раза в день.

СТРЕПТОМИЦИН (Streptomycin)**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Препарат активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, клебсиеллы, протей, кишечной палочки, микобактерии туберкулеза. Оказывает бактерицидный эффект.

Механизм действия связан с проникновением препарат внутрь микробной клетки, где он связывается со специфическими белками-рецепторами на 30-S субъединице рибосом, что приводит к синтезу неполноценных белков, приводящее, в свою очередь, к усилению поступления препарата внутрь, повреждению мембраны и гибели микробной клетки. Из-за плохой всасываемости из желудочно-кишечного тракта, препарат применяется только парентерально. При внутримышечном введении, быстро и полно всасывается в кровь. Создает высокие концентрации в почках, легких, печени и внеклеточных жидкостях, обладает слабой тропностью к костной и жировой тканям. Проникает через плаценту и в грудное молоко. Через неповрежденный гематоэнцефалический барьер не проходит. Метаболизму не подвергается. Период полувыведения, в среднем, 2–4 часа. Экскретируется, в основном (95%), почками в неизменном виде.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Туберкулез.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Ботулизм, миастения, патология VIII пары черепно-мозговых нервов, нарушение функций почек, склонность к кровотечениям, индивидуальная непереносимость препарата.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Беременность, лактация (на время лечения грудное вскармливание прекращают).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Нарушение функций почек, судорожные сокращения мышц, глухота, поражение вестибулярного нерва: головокружение, тошнота, рвота, неустойчивость походки; замедление нервно-мышечной передачи: затруднение дыхания, ночные апноэ; склонность к кровотечениям, полинейропатия, аллергические реакции; покраснение и боль на месте введения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препарат усиливает побочные эффекты ото- и нефротоксических средств, миорелаксантов, метоксифлурана, снижает эффективность антимиастенических средств. Парентеральное введение индометацина замедляет выведение стрептомицина из организма.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Для детей и подростков суточная доза 15–20 мг/кг внутримышечно, однократно. Высшая суточная доза для детей 0,5 г, а для подростков – 1 г.

Взрослым: внутримышечно 0,5–1 г однократно. Высшая суточная доза 2 г.

ФОРМА ВЫПУСКА

Пор. д/ин. 1,0 фл.

СТРЕПТОЦИД (*Streptocidum*) СУЛЬФАНИЛАМИД

СИНОНИМЫ

Стрептоцид белый

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Сульфаниламидный препарат короткого действия, оказывает противомикробное действие по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам (стрептококкам, менингококкам, гонококкам, пневмококкам, кишечной палочке и некоторым другим бактериям). Действует бактериостатически, блокирует усвоение микроорганизмами ПАБК, нарушает синтез фолиевой кислоты, необходимый для синтеза пуринов и пиримидинов. Останавливает рост и развитие микроорганизмов. При введении в организм стрептоцид быстро всасывается. Наивысшая концентрация препарата в крови создается через 1–2 ч после приема. Через 4 ч он обнаруживается в спинномозговой жидкости. Выделяется преимущественно (90–95%) почками.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Ангина, рожистое воспаление, цистит, пиелит, энтероколит; профилактика и лечение раневой инфекции и при других инфекционных заболеваниях.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Анемия, лейкопения, нефроз, нефрит, базедова болезнь, беременность, лактация, гиперчувствительность.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Головная боль, головокружение, тошнота, рвота, понос; цианоз, лейкопения, агранулоцитоз, парестезии, тахикардия, а также дерматиты. При длительном лечении стрептоцидом следует производить анализ периферической крови.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Назначают внутрь детям в возрасте до 1 года – по 0,05–0,1 г на прием; от 2 до 5 лет – по 0,2–0,3 г; от 6 до 12 лет – по 0,3–0,5 г.

Взрослым по 0,5–1,0 г 5–6 раз в день, всего в сутки 3–6 г. Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 2 г, суточная 7 г.

При бессознательном состоянии и рвоте можно назначить в/м введение, п/к или в/в стрептоцида растворимого. При поверхностных инфекционных заболеваниях кожи и слизистых оболочек полости носа и уха, при ожогах, язвах и т.п. применяют стрептоцид в виде мази (10%) или линимента (5%). При глубоких ранениях, стрептоцид вносят в полость раны в виде тщательно измельченного порошка (5–15 г); одновременно назначают сульфаниламидные (или другие антибактериальные) препараты внутрь.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,3; 0,5

Линим. 5%

Мазь 10%

СУЛЬФАДИМЕТОКСИН (Sulfadimethoxinum)**СИНОНИМЫ**

Депосул, Мадрибон, Мадроксин

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Относится к группе сульфаниламидных препаратов длительного действия. Действует бактериостатически, блокирует усвоение микроорганизмами ПАБК, нарушает синтез фолиевой кислоты, необходимый для синтеза пуринов и пиримидинов. Останавливает рост и развитие микроорганизмов. Сульфаниламид захватывается микробной клеткой вместо ПАБК. Эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий: действует на пневмококки, стрептококки, стафилококки, кишечную палочку, палочку клебсиеллы (палочку Фридлиндера), возбудителей дизентерии; менее активен в отношении протей; активен в отношении вируса трахомы, не действует на штаммы бактерий, устойчивые к другим сульфаниламидным препаратам. Препарат относительно медленно всасывается из желудочно-кишечного тракта. После приема внутрь обнаруживается в крови через 30 мин, максимальная концентрация достигается через 8–12 ч.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Острые респираторные заболевания, пневмония, бронхит, ангина, гайморит, отит, менингит, дизентерия, воспалительные заболевания желчных и мочевых путей, рожистое воспаление, пиодермия, раневые инфекции, трахома, гонорея.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, заболевания крови, нарушение функции почек, беременность и период лактации (следует приостановить грудное вскармливание), дефицит глюкозо-6-фосфатной дегидрогеназы, болезни печени, декомпенсация сердечной деятельности.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Головная боль, диспепсические явления, кожные высыпания, лекарственная лихорадка, лейкопения. Эти явления отмечаются относительно редко.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Снижают эффективность бактерицидных антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины). Антимикробная активность падает в присутствии новокаина.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Применяют внутрь. Суточную дозу дают в один прием. Интервалы между приемами 24 ч.

Детям назначают 25 мг/кг в 1-й день и по 12,5 мг/кг в последующие дни.

Взрослым при легких формах заболевания назначают в 1-й день 1 г, в последующие дни по 0,5 г; при среднетяжелых формах – соответственно 2 г и по 1 г.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,5

СУЛЬФАДИМЕЗИН (*Sulfadimezinum*)**СУЛЬФАДИМИДИН****ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Сульфаниламидный препарат короткого действия, оказывает противомикробное действие по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам (стрептококкам, менингококкам, гонококкам, пневмококкам, кишечной палочке и некоторым другим бактериям, в том числе анаэробов). Действует бактериостатически, блокирует усвоение микроорганизмами ПАБК, нарушает синтез фолиевой кислоты, необходимый для синтеза пуринов и пиримидинов. Останавливает рост и развитие микроорганизмов. Сульфаниламид захватывается микробной клеткой вместо ПАБК. Быстро всасывается из ЖКТ, хорошо проникает в ткани (в том числе легкие, ликвор), быстро выводится из организма, в печени ацетируется.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Пневмококковые, стрептококковые, менингококковые инфекции, сепсис, гонорея, инфекции, вызванные кишечной палочкой и другими микроорганизмами (ангина, бронхит, пневмония, гайморит, отит, менингит, дизентерия, инфекции желчных и мочевыводящих путей, раневая инфекция, пиодермия, токсоплазмоз).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Заболевания крови, нарушение функции почек, гиперчувствительность, беременность и период лактации (следует приостановить грудное вскармливание), дефицит глюкозо-6-фосфатной дегидрогеназы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Тошнота, рвота, отсутствие аппетита, понос, боли живота, кристаллурия, аллергические реакции (обычно сыпь, крапивница, значительно реже полиморфная эритема, зуд, дерматит, светобоязнь), повышение температуры, дрожь, головная боль и головокружение. Со стороны крови – лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Снижают эффективность бактерицидных антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины). Высокие дозы Витамина С и уротропина усиливают риск кристаллообразования. Антимикробная активность падает в присутствии новокаина.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Суточная доза детям до 1 года – 0,15 г/кг, старше 1 года 0,1–0,15 г/кг. Детям назначают 0,1 г/кг на первый прием, затем 0,025 г/кг каждые 4–6–8 ч.

Детям сульфадимезин назначают при дизентерии в следующих дозах: до 3 лет – до 0,2 г/кг в день; суточную дозу делят на 4 приема и дают в течение дня, не нарушая ночного сна. В указанной дозе препарат принимают в течение 7 дней. Детям старше 3 лет назначают 4 раза в сутки в разовой дозе от 0,4 до 0,75 г в зависимости от возраста.

Высшая доза для взрослых внутрь разовая 2 г, суточная 7 г.

При лечении сульфадимезином назначают обильное щелочное питье. Необходимо систематически производить исследование крови, как и при лечении другими сульфаниламидными препаратами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,25; 0,5

СУЛЬФАЗИН (Sulfazinum)**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Сульфаниламидный препарат средней продолжительности действия, оказывает противомикробное действие по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам (стрептококкам, менингококкам, гонококкам, пневмококкам, кишечной палочке и некоторым другим бактериям, в том числе анаэробов). Действует бактериостатически, блокирует усвоение микроорганизмами ПАБК, нарушает синтез фолиевой кислоты, необходимый для синтеза пуринов и пиримидинов. Останавливает рост и развитие микроорганизмов. Сульфаниламид захватывается микробной клеткой вместо ПАБК.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Пневмония, менингит, неспецифический язвенный колит, стафилококковый и стрептококковый сепсис и другие инфекционные заболевания.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Заболевания крови, нарушение функции почек, гиперчувствительность, беременность и период лактации (следует приостановить грудное вскармливание), дефицит глюкозо-6-фосфатной дегидрогеназы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Тошнота и рвота, изменения в кровяной системе (лейкопения, агранулоцитоз); гематурия, олигурия, анурия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Сульфазин в сочетании с основными противомаларийными препаратами замедляется развитие лекарственной устойчивости и взаимно усиливается противомаларийный эффект.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Назначают внутрь.

Детям дают 0,1 г/кг на первый прием, затем по 0,025 г/кг (25 мг/кг) каждые 4–6 ч.

Взрослым на первый прием дают 2 г (при тяжелых инфекциях до 4 г), затем, в течение 1–2 дней, по 1 г каждые 4 ч, а в дальнейшем по 1 г каждые 6–8 ч. Лечение проводят до нормализации температуры тела и в последующие 3 сут.

При дизентерии назначают также сульфадимезин (см).

При лечении сульфазинем необходимо поддерживать усиленный диурез, обильное щелочное питье может предупредить развитие нарушения функции почек.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,5

СУЛЬФАМОНОМЕТОКСИН (*Sulfamonomethoxine*)**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Сульфаниламидный препарат длительного действия. Препарат активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, хламидий, плазмодия, токсоплазмы. Оказывает бактериостатический эффект. Механизм действия на конкурентном антагонизме препарата с парааминобензойной кислотой и конкурентным ингибированием фермента дигидроптероат синтетазы, который необходим для перевода парааминобензойной кислоты в дигидрофолиевую. Снижение количества дигидрофолиевой кислоты и ее активного метаболита (тетрагидрофолиевой) приводит к нарушению синтеза пуринов, пиримидинов и ДНК. После приема внутрь, препарат быстро и полно всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность составляет 70–100%. Хорошо проникает в различные органы и ткани. Проникает через плацентарный барьер, выделяется через грудное молоко. Через неповрежденный ГЭБ не проникает. Экскретируется почками в виде метаболитов. При кислой реакции мочи способствует камнеобразованию.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Бронхит, фарингит, трахеит, ларингит, средний отит.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, нарушение функций печени и почек, мегалобластная анемия, порфирия, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Беременность, лактация, дети до 14 лет.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Головная боль, головокружение, летаргия, диспепсические явления: тошнота, рвота, диарея; интерстициальный нефрит, тубулярный некроз, кристаллурия, гематурия, поражение печени, фотосенсибилизация кожи, нарушение функций щитовидной железы, гипокоагуляция, агранулоцитоз, лейкопения, метгемоглобинемия, анемия, аллергические реакции: синдром Лайела, синдром Стивенс-Джонсона, крапивница, анафилактический шок.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Усиливает эффекты антикоагулянтов, противосудорожных и оральных гипогликемических средств, метотрексата, фенилбутазона, а также побочные эффекты депрессантов костного мозга, оральных контрацептивов, гемолитических и гепатотоксических лекарственных средств. Препарат снижает эффективность циклоспорина и бактерицидных веществ.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Детям: в первые сутки 25 мг/кг, а в последующие дни 12,5 мг/кг внутрь 1 раз в сутки. Курс лечения 7–14 дней.

Для взрослых: в первый день 1 г, а в последующие дни 0,5 г внутрь 1 раз в сутки.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,5

СУЛЬФАПИРИДАЗИН (Sulfapyridazinum)**СИНОНИМЫ**

Квиносептил, Кинекс, Спофадазин, Суламин

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Сульфапирдазин относится к группе длительно действующих сульфаниламидных препаратов. Действует бактериостатически, блокирует усвоение микроорганизмами ПАБК, нарушает синтез фолиевой кислоты, необходимый для синтеза пуринов и пиримидинов. Останавливает рост и развитие микроорганизмов. Сульфаниламид захватывается микробной клеткой вместо ПАБК. Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и проникает в разные органы и ткани. Препарат эффективен в отношении грамположительных (пневмококки, стрептококки, энтерококки, стафилококки) и грамотрицательных (кишечная и дизентерийная палочки, некоторые штаммы протей, гонококк, менингококк) бактерий, высокоактивен в отношении вируса трахомы, действу-

ет на некоторые простейшие (токсоплазмы, плазмодии малярии). Выделяется сульфамиридазин с мочой в неизменном виде (30–60%) и в ацетилированной форме (40–70% от принятой дозы). При нарушении функции почек выделение препарата резко замедляется.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Пневмония, бронхит, тонзиллит, фарингит, гнойный отит, гнойные инфекции мочеполовых путей, дизентерия, энтероколит, инфекции желчных путей, гнойный менингит (в первую очередь менингококковый и пневмококковый); профилактика и лечение гнойных хирургических инфекций, трахома.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

Заболевания крови, нарушение функции почек, гиперчувствительность, беременность и период лактации (следует приостановить грудное вскармливание), дефицит глюкозо-6-фосфатной дегидрогеназы, болезни печени, декомпенсации сердечной деятельности.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Головная боль, диспепсические явления, кожные высыпания, лекарственная лихорадка, лейкопения. Следует учитывать, что в связи с медленным выведением сульфамиридазина из организма и возможностью кумуляции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Усиливает действие антикоагулянтов, противосудорожных, оральных гипогликемических средств.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Назначают сульфамиридазин внутрь. Суточную дозу дают в один прием (с интервалами между очередными приемами 24 ч).

Детям назначают 25 мг/кг в 1-е сутки (начальная доза), затем по 12,5 мг/кг (поддерживающая доза).

Взрослым в 1-й день назначают в зависимости от тяжести болезни 1–2 г. На следующий день дают 0,5 или 1 г и проводят весь курс лечения на этой поддерживающей дозе. Курс лечения – 5–7 дней.

При лечении сульфамиридазином следует регулярно производить анализы крови и мочи.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,5

СУЛЬФАЭТИДОЛ (Sulfaethidole)

СИНОНИМЫ

Этазол

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Сульфаниламидный препарат короткого типа действия. Препарат активен в отношении стрептококков, менингококков, гонококков, возбудителей дизентерии и некоторых анаэробов. Оказывает бактериоста-

тическое действие. Механизм действие связан со структурным сходством препарата с парааминобензойной кислотой и на конкурентном с ней антагонизме. В результате этого возникает дефицит дигидрофолиевой и тетрагидрофолиевой кислот в микробной клетке, что нарушает синтез пуриновых и пиримидиновых оснований. После приема внутрь, препарат быстро и полно всасывается из желудочно-кишечного тракта. В крови с белками плазмы связывается на 95%. Подвергается биотрансформации в печени с образованием неактивных ацетилированных метаболитов. Период полувыведения 7 часов. Экскретируется почками, в основном, в активной форме.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Инфекции мочевыводящих путей (пиелит, цистит), рожа, ангина, пневмония, дизентерия, перитонит, раневая инфекция.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нарушение функций печени и почек, болезни крови, порфирия, врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, мочекаменная болезнь, индивидуальная непереносимость препарата и других сульфаниламидных средств.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

На время использования препарата следует прекратить кормление грудью. Нет сведений об использовании препарата у беременных женщин.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Головная боль, головокружение, диспепсические явления: тошнота, рвота, боли в животе, диарея; интерстициальный нефрит, лекарственный гепатит, кристаллурия, метгемоглобинемия, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, аллергические реакции: синдром Лайела, синдром Стивенс-Джонсона, анафилактический шок.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препарат усиливает эффекты антикоагулянтов, противосудорожных и гипогликемических средств, а также побочные эффекты цитостатиков, иммунодепрессантов, гепато- и нефротоксичных средств.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Детям: до 2-х лет – 0,1–0,3 г 6 раз в сутки, от 2 до 5 лет – 0,3–0,4 г 6 раз в сутки, от 6 до 12 лет – 0,5 г 6 раз в сутки.

Взрослым: внутрь 1,0 г 4 раза в сутки. Высшие дозы для взрослых: разовая – 2,0 г, суточная – 7,0 г.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,25; 0,5

Гран. детск. 60,0 бан.

ЭТАЗОЛ-НАТРИЯ

Р-р д/ин. 20% амп. 5 мл

Р-р д/ин. 10% амп. 10 мл

СУПРАСТИН (Suprastin)**Хлоропирамин*****ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Обладает противогистаминной, а также периферической антихолинэргической активностью (блокирует м-холинорецепторы). Препарат оказывает седативный эффект.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Аллергические дерматозы (крапивница, экзема, зуд, дерматит), аллергический ринит и конъюнктивит, сенная лихорадка, отек Квинке, медикаментозные аллергии, начальная стадия бронхиальной астмы.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Не следует назначать супрастин больным глаукомой, гипертрофией предстательной железы, язвенной болезнью желудка.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Сонливость, общая слабость, желудочно-кишечные расстройства.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Усиливает эффекты препаратов, угнетающих ЦНС. Несовместим с алкоголем.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Детям в зависимости от возраста назначают внутрь

1–12 мес. – по 6,25 мг (1/4 таблетки) 2–3 раза в день;

1–6 лет – по 8,33 мг (1/3 таблетки) 2–3 раза в день;

7–14 лет – по 12,5 мг (1/2 таблетки) 2–3 раза в день.

Взрослым внутрь во время еды по 0,025 г (1 таблетка) 2–3 раза в день; при необходимости увеличивают суточную дозу до 6 таблеток, в/м или в/в по 1–2 мл 2% раствора.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,025

Р-р д/ин. 0,02/мл амп. 1 мл

ТАВЕГИЛ (Tavegil)**СИНОНИМЫ**

Клемастин

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противогистаминный препарат, действующий на H_1 -рецепторы. По строению и фармакологическим свойствам близок к димедролу, но более активен и действует более продолжительно (8–12 ч после однократного приема). Препарат оказывает умеренный седативный эффект.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Аллергические заболевания (острая и хроническая крапивница, сывороточная болезнь, поллинозы, вазомоторный ринит, контактный дерматит, нейродермит, отек Квинке, аллергические реакции на прием ле-

карств и др.), мигрень (в связи с антисеротониновым эффектом), потеря аппетита различной этиологии (нейрогенная анорексия, хронические заболевания и др.).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Глаукома, задержка мочи, предрасположенность к отекам.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Следует соблюдать осторожность в назначении препарата лицам, работа которых требует напряженной физической и психической деятельности. Не следует назначать тавегил при беременности и кормлении грудью. Не рекомендуется применять вместе с ингибиторами МАС.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Возможны головная боль, тошнота, сухость во рту, запоры.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препарат усиливает действие снотворных и алкоголя. В процессе лечения препаратом нельзя принимать алкогольные напитки.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Детям в возрасте 6–12 лет назначают по 1/2–1 таблетке 2 раза в день.

Взрослым по 1 таблетке (1 мг) 2 раза в день (утром и вечером): суточная доза может быть увеличена до 3–4 таблеток.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,001

Р-р д/ин. 0,001/мл амп. 2 мл

ТЕРПИНГИДРАТ (*Terpinum hydratum*)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Отхаркивающее, муколитическое. Частично экскретируется бронхиальными железами, стимулирует их секрецию и несколько увеличивает продукцию жидкой составляющей мокроты, тем самым, облегчая ее выделение. При приеме внутрь всасывается в кровь, выделяется железами бронхиального дерева, одновременно повышая их секрецию. Позитивно действует в малых дозах (до 0,5), большие дозы (до 3,0 г в сутки) уменьшают отделение жидкой мокроты. Терапия эффективна в начальных стадиях острых респираторных заболеваний, сопровождающихся сухим кашлем. Сочетание перорального приема с ингаляционной терапией др. муколитическими и отхаркивающими средствами оказывает более выраженное действие. По сравнению с др. отхаркивающими средствами в меньшей степени раздражает слизистую оболочку желудка. Малотоксичен.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Затрудненное отделение мокроты (в т.ч. при хроническом бронхите).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь.

Дети (до 1 года) – 0,025–0,05 г; до 2 лет – 0,05 г; 3–4 лет – 0,1 г; 5–6 лет – 0,15 г; 7–9 лет – 0,2 г; 10–14 лет – 0,25–0,3 г 3–4 раза в день.

Взрослые – по 0,25–0,5 г.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,25; 0,5

ТЕРФЕНАДИН (Terfenadine)**СИНОНИМЫ**

Бронал, Рапидал, Ритер, Телдан, Терфед, Терфена, Тофрин, Трексил

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противогистаминный препарат, блокатор H_1 -рецепторов. Подобно фенкаролу, терфенадин не оказывает выраженного седативного эффекта; не проникает через ГЭБ. Оказывает слабое антихолинергическое (холинолитическое) действие. При приеме внутрь хорошо всасывается, действие развивается через 1–2 ч, достигает максимума через 3–4 ч. Продолжительность действия после разового применения около 12 ч.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Аллергический ринит, конъюнктивит, отек Квинке, аллергические реакции при приеме лекарственных средств и др.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Индивидуальная повышенная чувствительность, беременность, лактация.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Головная боль, усталость, головокружение, сухость слизистых оболочек, тошнота, рвота. Иногда возможна небольшая сонливость.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Детям от 6 до 12 лет назначают по 30 мг 2 раза в день, детям старше 12 лет и взрослым по 60 мг (0,06 г) 2 раза в день или по 120 мг однократно утром.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,06

ТЕТРАЦИКЛИН (Tetracycline)**СИНОНИМЫ**

Десхлорбиомицин

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Обладает широким спектром антибактериального действия. Активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, воздействует на спирохеты, лептоспиры, риккетсии, крупные вирусы. Оказывает бактериостатический эффект. Механизм

данного действия связан с нарушением образования комплекса между транспортной РНК и рибосомальным комплексом (30S субъединицей рибосомы и матричной РНК), что приводит к нарушению синтеза белка. После приема внутрь, всасывается до 66% от принятой дозы. Препарат хорошо проникает в различные органы и ткани, а также биологические жидкости: желчь, синовиальную, асцитическую, цереброспинальную. В цереброспинальной жидкости концентрация препарата составляет 10–25% от таковой в плазме. Избирательно накапливается в костях, печени, селезенке, опухолях, зубах. Проникает через плаценту и в грудное молоко. Метаболизму не подвергается. Экскретируется почками и желчью в виде активного вещества.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Актиномикоз, бронхит, пневмония, бруцеллез, конъюнктивит, инфекции мочеполовых путей, гингивит, стоматит, средний отит, фарингит, синусит, пситтакоз, лихорадка скалистых гор, лихорадка Ку, сифилис, трахома, дизентерия, ангина, коклюш, скарлатина, гонорея, туляремия, тиф, бактериальный эндокардит, гнойный менингит, холецистит, инфекции кожи и мягких тканей.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нарушение функций печени и почек, беременность, лактация (следует приостановить грудное вскармливание), гиперчувствительность.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Дети до 8 лет.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Диспепсические явления, поражения печени и почек, панкреатит, головокружение, светобоязнь, шаткость походки, фотосенсибилизация кожи, пигментация кожи, слизистых оболочек, зубной эмали у детей, повышение внутричерепного давления, дисбактериоз, гиповитаминоз, аллергические реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Антациды, соли кальция, магния, железа, холестирамин – снижают всасывание препарата из желудочно-кишечного тракта. Препарат снижает эффективность оральных контрацептивов и увеличивает риск маточных кровотечений, понижает активность бактерицидных препаратов. Увеличивает нефротоксичность метоксифлурана. При совместном использовании с витамином А – увеличивается риск развития внутричерепной гипертензии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Для детей старше 8 лет – 6,25–12,5 мг/кг каждые 6 часов или 12,5–2,5 мг/кг каждые 12 часов.

Для взрослых 500 мг 4 раза в сутки.

Курс лечения – 5–7 дней.

ФОРМА ВЫПУСКА

Капс. 0,25; 100000 ЕД; 200000 ЕД

Табл. 0,1; 100000 ЕД; 250000 ЕД

Мазь 30000 ЕД/г туба 15; 30 г

Мазь глазн. 1%

ТИАМИНА БРОМИД (*Thiaini bromidum*)**Витамин В₁ (*Vitaminum B₁*), Тиамин*****ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Тиамин фосфорилируется, образуя тиаминпирофосфат, который реализует многочисленные эффекты тиамин. После введения внутрь всасывается, главным образом, в двенадцатиперстной и тонкой кишке. Быстро и полно абсорбируется при в/м инъекции. Распределяется по всем тканям. Ежедневно метаболизируется приблизительно около 1 мг. Суточная потребность в витамине В₁ для взрослых мужчин – от 1,2 до 2,1 мг; для лиц пожилого возраста – 1,2–1,4 мг; для женщин – 1,1–1,5 мг с добавлением у беременных – 0,4 мг и у кормящих – 0,6 мг; для детей, в зависимости от возраста, – 0,3–1,5 мг. В виде тиаминпирофосфата, как кофермент многочисленных декарбоксилаз, участвует в метаболизме пирувата, альфа-кетоглутарата и играет важную роль в обмене углеводов. Защищает мембраны клеток от токсического воздействия продуктов перекисного окисления.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Гиповитаминоз и авитаминоз В₁ (в т.ч. у пациентов, находящихся на зондовом питании, на гемодиализе, страдающих синдромом малабсорбции). Сниженное поступление витамина в организм – нарушение всасывания в кишечнике, голодание; хронический алкоголизм; выраженные нарушения функции печени; тиреотоксикоз. Повышенная потребность в витамине – беременность, лактация, период интенсивного роста. Неврит, радикулит, невралгия, периферический парез или паралич, атония кишечника, миокардиодистрофия, дерматозы, лишай, псориаз, экзема, интоксикация.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Аллергические реакции – отек Квинке, крапивница, кожный зуд.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Ослабляет эффект деполаризующих миорелаксантов (дитилина и др.). Пиридоксин тормозит превращение тиамин в цианокобаламин, усиливает аллергизацию. Фармацевтически несовместим (в одном шприце) с пенициллином, стрептомицином, никотиновой кислотой.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь (после еды) и парентерально. Доза при приеме внутрь составляет для взрослых 10 мг 1–3 (до 5) раза в день. Детям в возрасте до

3 лет назначают по 5 мг через день; 3–3 лет – по 5 мг 3 раза в день через сутки; старше 3 лет – по 10 мг 1–3 раза в день. Курс лечения – 30 дней. Парентеральное введение рекомендуется начинать с малых доз (не более 0,5 мл 5% или 6% раствора), и только при хорошей переносимости вводят более высокие дозы. Детям – по 0,0125 г тиамин хлорида (0,5 мл 2,5% раствора) или по 0,015 г тиамин бромид (0,5 мл 3% раствора). В/м взрослым – по 0,02–0,05 г тиамин хлорида (1 мл 2,5% или 5% раствора) или 0,03–0,06 г тиамин бромид (1 мл 3% или 6% раствора) 1 раз в день ежедневно. Курс – 10–30 инъекций.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,00258; 0,0129; 0,0645

Р-р д/ин. 3%; 6% 1 и 2 мл

ТИМЕНТИН (Timentin)**Sterile ticarcillin disodium and clavulanate potassium****СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА:**

Лиофилизированный порошок для внутривенных инъекций: 3,1 г во флаконах, в упаковке 10 штук.

1 флакон

динатрия тикарциллин 3 г

клавуланат калия 100 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Тиментин представляет собой комбинацию полусинтетического антипсевдомонадного антибиотика группы пенициллинов и ингибитора бета-лактамаз, активную в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий. *In vitro* было выявлено синергическое действие Тиментина, гентамицина, тобрамицина или амикацина на мультирезистентные штаммы *Pseudomonas aeruginosa*. Среднее время полувыведения тикарциллина и клавулановой кислоты у здоровых лиц после введения 3,1 г Тиментина составляет 1,1 час. У детей после введения Тиментина в дозе примерно 50 мг/кг (соотношение тикарциллина и клавуланата 30:1) среднее время полувыведения тикарциллина составляет 4,4 часа у новорожденных и 1,0 час у детей. Соответствующие показатели для клавулановой кислоты составляют 1,9 час у новорожденных и 0,9 час у детей. После парентерального введения Тиментина следы тикарциллина и клавулановой кислоты можно обнаружить в тканях и интерстициальной жидкости, в желчи и плевральном выпоте.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Септицемия, инфекции нижних отделов дыхательных путей внебольничной и внутрибольничной этиологии, инфекционные поражения костей и суставов, кожные инфекции, инфекции мочевыводящих путей (осложненные и не осложненные), гинекологические инфекции, интрааб-

доминантные инфекции. Смешанных инфекций и для проведения эмпирической терапии до идентификации патогена.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к любым пенициллинам.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

В настоящее время недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать применение Тиментина у детей моложе 3 месяцев или для лечения септицемии и/или инфекций у детей в тех случаях, когда подозреваемым патогеном является *Haemophilus influenzae* тип В.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Кожная сыпь, зуд, крапивница, боли в суставах и мышцах, лекарственная лихорадка, озноб, болезненные ощущения в груди, анафилактические реакции, головная боль, головокружение, повышенная нервно-мышечная возбудимость или судороги, нарушения вкусовых и обонятельных ощущений, стоматит, метеоризм, тошнота и рвота, диарея, боли в эпигастральной области, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, эозинофилия, снижение уровня гемоглобина, увеличение протромбинового времени и времени кровотечения, повышение уровней сывороточной аспаратаминофосфатазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и билирубина, преходящий гепатит и холестатическая желтуха, повышение концентрации сывороточного креатинина, гипернатриемия, снижение концентраций в плазме крови калия и мочевой кислоты, боль, припухлость в месте инъекции и тромбофлебит при внутривенном введении.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Смешивание с аминогликозидом в может привести к значительной инаktivации последнего. Для избежания подобного эффекта введение данных препаратов должно проводиться в разных флаконах. Пробенцид замедляет выведение тикарциллина. Высокая концентрация тикарциллина в моче может вызвать ложноположительные реакции на белок (псевдопротеинурия). Наличие в Тиментине клавулановой кислоты может явиться причиной ложноположительного теста с красителем Кумбса.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

30-минутные в/в инфузии.

Дети (3 мес. и старше): детям весом менее 60 кг назначают в разовой дозе 50 мг/кг (по тикарциллину). При инфекциях легкой и средней тяжести назначают препарат в дозе 200 мг/сут. дробными дозами каждые 6 часов, при тяжелых инфекциях назначают 300 мг/кг в день дробными дозами каждые 4 часа. Детям весом 60 кг и более в дозе 3,1 г каждые 6 часов; при тяжелых инфекциях назначают 3,1 г каждые 4 часа.

Взрослые: 3,1 г каждые 4–6 часов. При гинекологических инфекциях средней тяжести инфекций 200 мг/кг в день дробными дозами каждые 6 часов, при тяжелых инфекциях 300 мг/кг в день дробными дозами каждые 4 часа, с весом тела менее 60 кг рекомендуемая доза составляет 200–300 мг/кг в день (по тикарциллину) дробными дозами каждые 4–6 часов. При инфекциях, сопровождаемых почечной недостаточностью, после введения начальной дозы 3,1 г лечение продолжать с учетом клиренса креатинина и используемого типа диализа.

ТОБРАМИЦИН* (*Tobramycinum*)

СИНОНИМЫ

Бруламицин, Небцин, Обрацин

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик из группы аминогликозидов. Блокирует 30S субъединицу рибосомальной мембраны, останавливает синтез белка в бактериальных клетках. Обладает широким спектром антибактериального действия, активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. По степени антибактериальной активности в отношении штаммов *Ps.aeruginosa* является одним из наиболее активных в ряду аминогликозидов. При в/м введении быстро всасывается. Максимальная концентрация в сыворотке крови обнаруживается через 30–40 мин после введения. Однократное в/в или в/м введение обеспечивает терапевтическую концентрацию в организме на 6–8 ч. Выделяется в основном почками, причем в моче отмечается высокая концентрация препарата.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Сепсис, менингит, перитонит, гнойный отит, инфекции нижних дыхательных путей, пневмония, эмпиема, плеврит, инфекции мочевых путей, послеоперационные нагноения; интраабдоминальные инфекции, инфекции костей и кожи (включая ожоговые).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, беременность

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Необратимая двусторонняя глухота – может развиваться даже после отмены препарата, головокружение, шум и посторонние звуки в ушах, тугоухость; нарушения функции почек (олигоурия, цилиндрурия, протеинурия), анемия, лейкопения, тромбоцитопения, лихорадка, зуд, крапивница, головная боль, спутанность сознания, нарушение ориентации, повышение уровня билирубина, печеночных ферментов, нервно-мышечная блокада, респираторная недостаточность, боль в месте введения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Повышает нейро- и нефротоксичность др. препаратов. Вероятность побочных эффектов увеличивается на фоне сильных диуретиков.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Вводят обычно 2–5 мг/кг в 2–4 приема в/м или в/в.

Для детей 2–5 мг/кг (в 2–4 приема), максимальная суточная доза для взрослых 5 мг/кг (в 3–4 приема). Курс лечения 7–10 дней.

При нарушении выделительной функции почек дозу уменьшают. По экстренным показаниям препарат вводят в обычных дозах, однако, при этом тщательно следят за функцией почек и состоянием слуха (учитывая нефро- и ототоксичность препарата).

В/в вводят больным с тяжелым течением инфекционного заболевания.

ФОРМА ВЫПУСКА

тобрамицина сульфат

Пор. д/ин. 0,08 фл. 10 мл

ТОКОФЕРОЛ (Tocopherol)**Витамин E (Vitaminum E)*****ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Обладает антиоксидантной активностью, участвует в процессах тканевого метаболизма, предупреждает гемолиз эритроцитов, повышение проницаемости и ломкости капилляров, нарушение функции семенных канальцев и яичек, плаценты, нормализует репродуктивную функцию; препятствует развитию атеросклероза, дегенеративно-дистрофических изменений в сердечной мышце и скелетной мускулатуре, улучшает питание и сократительную способность миокарда, снижает потребление миокардом кислорода. Из ЖКТ медленно всасывается примерно 50%, максимальный уровень в крови создается через 4 ч. Для абсорбции необходимо наличие желчных кислот. В процессе всасывания образует комплекс с липопротеидами, являющимися внутриклеточными переносчиками витамина E. Депонируется в надпочечниках, гипофизе, семенниках, жировой и мышечной ткани, эритроцитах, печени. Подвергается метаболизму и выделяется из организма (в неизмененном виде и в виде метаболитов) с желчью (свыше 90%) и мочой (около 6%).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Гиповитаминоз, мышечная дистрофия, дегенеративные изменения связочного аппарата (в том числе позвоночника), суставов и мышц, посттравматическая и постинфекционная вторичная миопатия, дерматомиозит, состояние реконвалесценции после заболеваний, протекающих с лихорадочным синдромом, дисменорея, угрожающий аборт, климакс, гипофункция половых желез у мужчин, астенический и невратенический синдром, невращения при переутомлении, красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит, миокардиодистрофия,

спазм периферических сосудов, атеросклероз, гипертоническая болезнь, сердечно-сосудистая недостаточность, стенокардия, заболевания печени, дерматозы, трофические язвы, псориаз, пожилой возраст, гипотрофия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, кардиосклероз, инфаркт миокарда.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Повышенный риск тромбоземболии.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Аллергические реакции. При в/м инъекциях возможны болезненность, инфильтраты в месте введения. Передозировка: креатинурия, диарея, боли в эпигастрии, снижение работоспособности.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Усиливает эффект стероидных и НПВС, сердечных гликозидов, уменьшает токсичность последних, а также витаминов А и D.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь и в/м грудным детям – по 5–10 мг/сутки, взрослым при заболеваниях нервно-мышечной системы – по 50–100 мг/сутки в течение 1–2 мес., повторно – через 2–3 мес.; мужчинам при нарушении сперматогенеза и потенции – 100–300 мг/сутки в течение 1 мес.; при угрожающем аборте – по 100–150 мг/сутки в течение 1 мес., при привычном аборте и ухудшении внутриутробного развития – по 100–150 мг/сутки в первые 2–3 мес. ежедневно или через день; при заболеваниях периферических сосудов, миокардиодистрофии, атеросклерозе – по 100 мг/сутки в течение 20–40 дней, повторно – через 3–6 мес. При заболеваниях кожи – 15–100 мг/сутки на протяжении 20–40 дней.

ТРИАМЦИНОЛОН (*Triamcinolone*)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противовоспалительное, противоаллергическое, иммунодепрессивное, антитоксическое.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Артриты (ревматоидный, юношеский хронический), ревмокардит, системная красная волчанка и др. коллагенозы, нефротический синдром, бронхиальная астма, лекарственные и профессиональные поражения легких, сывороточная болезнь, гипоальбуминемия, аллергические и воспалительные дерматозы, аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая, тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Крона, язвенный колит.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, системные грибковые заболевания, туберкулез, герпес, др. местные и системные инфекции, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, острый гломерулонеф-

рит, кишечный анастомоз, дивертикулит, миастения, остеопороз, тромбоз, флебит, расстройство психики, беременность.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Охриплость голоса, сухость в полости рта и глотке, отек лица, затрудненное дыхание, кашель, слабость, покраснение, зуд, гипертрихоз, атрофия кожи, гипер- или гипопигментация, угри, остеопороз, катаракта, пептическая язва, задержка роста у детей, включая младенцев и подростков; изменения показателей белкового, жирового и электролитного обменов, кандидоз полости рта.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, в зависимости от показаний – от 4 до 48 мг/сутки. Детям, при возможности, назначают в минимальной дозе и короткими курсами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,002; 0,004

ТРИМЕТОПРИМ (Trimethoprim)

СИНОНИМЫ

Тримопан, Триприм

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Производное диаминопирамидина. Препарат эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Оказывает бактериостатическое действие, нарушая восстановление дигидрофолиевой в тетрафолиевую кислоту. После приема внутрь быстро всасывается из ЖКТ. Максимальная концентрация в крови через 1–3 часа. Высокие концентрации препарата создаются в легких и мочевыводящих путях. Метаболизм в печени. Экскретируется почками.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Инфекционно-воспалительные заболевания дыхательных путей и урогенитальные инфекции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к препарату, заболевания крови, кроветворных органов, печени и почек, беременность, дефицит фолиевой кислоты.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Дети раннего возраста.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Диспепсические явления, аллергические реакции, нефропатия, агранулоцитоз и лейкопения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При совместном использовании с сульфаметоксазолом оказывает бактерицидный эффект.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Самостоятельно в настоящее время не используется. Применяется в виде комбинаций с сульфаметоксазолом.

ФЕНИСТИЛ (Fenistil)**Диметинден*****ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Антигистаминное, противоаллергическое, противозудное. Блокирует H_1 -гистаминовые рецепторы, тормозит эффекты медиаторов, участвующих в патогенезе аллергических реакций (в частности, гистамина, кининов), уменьшает проницаемость капилляров, обладает слабым антихолинергическими и седативными свойствами.

ПОКАЗАНИЯ

Капли: зуд (эндогенный, при экземе, аллергических и неаллергических зудящих дерматозах, укусах насекомых, заболеваниях с высыпаниями – ветряная оспа, крапивница), аллергический хронический ринит и сенная лихорадка, лекарственная и пищевая аллергия, аллергические реакции при десенсибилизирующей терапии (профилактика). Гель: зуд при дерматозе, крапивнице, укусах насекомых, солнечных и легких бытовых и производственных ожогах.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, ранний грудной возраст – до 1 мес. (особенно при недоношенности).

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Беременность и лактация, глаукома, обструкция шейки мочевого пузыря, хронические обструктивные заболевания легких, дети в возрасте от 1 мес. до 1 года, особенно родившимся недоношенными. Следует избегать длительной инсоляции участков кожи, обработанных гелем.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Сонливость, вялость, аллергические реакции.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь (капли), наружно (гель).

Взрослым и детям старше 12 лет 20–40 капель 3 раза в сутки; детям (капли) 3 раза в сутки: старше 3 лет – по 15–20 капель, от 1 год, а до 3 лет – по 10–15 капель, грудным и до 1 года – по 3–10 капель. Гель наносят на пораженные участки кожи 2–4 раза в сутки.

ФОРМА ВЫПУСКА

Капли орал. 0,1% фл. 20 мл

Гель 0,1% туба 30 г (10 г геля – 10 мг; в тубах по 30 г.)

ФЕНИСТИЛ 24 (Fenistil 24)**Диметинден*****ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Антигистаминное, противоаллергическое, противозудное. Блокирует H_1 -гистаминовые рецепторы, снижает эффекты медиаторов, участвующих в развитии аллергических реакций (в частности, гистамина, кини-

нов); уменьшает проницаемость капилляров, обладает антихолинергической активностью.

ПОКАЗАНИЯ

Аллергические кожные реакции: зуд при зудящих дерматозах (экзема и др.), крапивница, аллергический хронический ринит, сенная лихорадка.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность.

ОГРАНИЧЕНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ

При беременности – с осторожностью, при лактации – не рекомендуется (следует отказаться от грудного вскармливания), закрытоугольная глаукома, обструкция шейки мочевого пузыря, хронические обструктивные заболевания легких. Не рекомендуется назначать детям до 12 лет.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Преходящая усталость, сонливость, головная боль, нервозность, тошнота.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, не разжевывая.

Взрослым и детям старше 12 лет – по 1 капс. вечером (перед сном).

ФОРМА ВЫПУСКА

Капсулы пролонгированного действия 0,004

1 капсула содержит диметиндена малеата 4 мг.

ФЕНКАРОЛ (*Phencarolum*)

Квифенадин*

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Фенкарол является противогистаминным препаратом, блокирующим H_1 -рецепторы. Обладая высокой противогистаминной активностью, он весьма эффективен при лечении аллергических заболеваний. Фенкарол обладает низкой липофильностью, плохо проникает через ГЭБ и не оказывает сколько-нибудь выраженного седативного и снотворного действия. Препарат не обладает адренолитической и холинолитической активностью. По механизму действия он отличается от других противогистаминных препаратов: он не только блокирует H_1 -рецепторы, но и уменьшает содержание гистамина в тканях, что связано с его способностью активировать диаминооксидазу – фермент, инактивирующий гистамин. Фенкарол малотоксичен, хорошо переносится. Отсутствие выраженного холинолитического действия позволяет назначать его больным, которым противопоказаны противогистаминные препараты, обладающие антихолинергической активностью.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Поллинозы, острая и хроническая крапивница, ангионевротический отек Квинке, сенная лихорадка, аллергический ринит, дерматозы (эк-

зема, нейродермит, кожный зуд и др.), аллергические осложнения, связанные с применением лекарств, приемом пищевых продуктов и т.п. Отсутствие выраженного седативного эффекта позволяет пользоваться лицам, работа которых требует быстрой физической или психической реакции (водители транспорта и др.). Учитывая возможность индивидуально повышенной чувствительности к препарату, следует до начала систематического лечения установить, не наблюдается ли у больного после приема препарата седативного или снотворного действия.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Осторожность необходима в случае назначения препарата больным с тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта (язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в связи с возможным раздражением слизистой оболочки желудка), печени. Не рекомендуется назначать женщинам в первые 3 мес. беременности.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Сухость во рту и диспепсические явления, проходящие самостоятельно или при уменьшении дозы.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь (после еды).

Детям назначают в следующих дозах: в возрасте до 3 лет – по 0,005 г 2–3 раза в день, от 3 до 7 лет – по 0,01 г 2 раза в день, от 7 до 12 лет – по 0,01–0,015 г 2–3 раза в день, старше 12 лет – по 0,025 г 2–3 раза в день.

Доза для взрослых 0,025–0,05 г 3–4 раза в день. Длительность курса лечения зависит от характера и течения заболевания; в среднем 10–20 дней. При необходимости проводят повторные курсы.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,01; 0,025; 0,05

ФЕНОКСИМЕТИЛПЕНИЦИЛЛИН (*Phenoxymethylpenicillin*)

СИНОНИМ

Вегациллин, Клиацил, Пенициллин-фау

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Пенициллин первой генерации. Действует бактерицидно. Нарушает синтез пептидогликана клеточной стенки микроорганизма. К препарату чувствительны большинство грамположительных микроорганизмов, а также спирохеты и некоторые актиномицеты. Кислотоустойчив, что делает его пригодным для применения внутрь. Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и создает высокую и более длительную концентрацию пенициллина в крови. Под действием пенициллиназы феноксиметилпенициллин разрушается.

ПОКАЗАНИЯ

Бактериальные инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч. легкие формы рожи), верхних и нижних дыхательных путей, среднего уха, полости рта, тонзиллит, скарлатина, ангина, после тонзиллэктомий, для профилактики ревматических атак и бактериального эндокардита, а также при дифтерийном носительстве.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, тяжелые нарушения функции ЖКТ, сопровождающиеся рвотой и/или диареей.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Аллергические реакции, расстройства функций желудочно-кишечного тракта (понос, рвота), черный налет на языке, переходящее изменение цвета зубов, сухость во рту, нарушение вкуса, нейропатия, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь в виде таблеток или суспензии. Принимают за 0,5–1 ч до еды. Суточную дозу дают в 1–6 приемов.

Средняя разовая доза для детей в возрасте до 1 года назначают в суточной дозе 25–30 мг/кг, от 1 года до 6 лет – 15–30 мг/кг, от 6 до 12 лет – 10–20 мг/кг, старше 12 лет – 0,5–1,0 г.

Для взрослых разовая доза – 0,25 г, суточная – 1,5 г и более.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. покр. об. 0,25

Табл. 0,1; 0,25

Драже 100000 ЕД

Порошок д/сусп. орал. 0,3; 0,6; 1,2

ФЛЕМОКСИН СОЛЮТАБ (*Flemoxin solutab*)**Амоксициллин*****ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Флемоксия Солютаб – антибиотик широкого спектра действия из группы полусинтетических пенициллинов. Действует бактерицидно. Активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, таких как *S.haemolyticus*, *S.pneumonie*, *C.tetani*, *C.welchii*, *N.gonorrhoeae*, *N.meningitidis*, *S.aureus*, *B.anthraxis*, *L.monocytogenes*. Менее активен в отношении *S.faecalis*-, *E.coli*, *P.mirabilis*, *S.typhi*, *S.sonnei*, *V.cholerae*. Неэффективен в отношении микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазы, *Pseudomonas*, индолположительных *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter*.

После приема внутрь амоксициллин всасывается быстро и практически полностью (93%), кислотоустойчив. Прием пищи практически не оказывает влияния на абсорбцию препарата. Максимальная концентрация актив-

ного вещества в плазме наблюдается через 1–2 ч. Амоксициллин проникает в слизистые оболочки, костную ткань и внутриглазную жидкость, мокроту в терапевтически эффективных количествах. Концентрация амоксициллина в желчи превышает его концентрацию в крови в 2–4 раза. В амниотической жидкости и пуповинных сосудах концентрация амоксициллина составляет 25–30% от его уровня в крови беременной женщины. Амоксициллин плохо проникает в спинномозговую жидкость здоровых людей; при менингитах его концентрация в ней составляет около 20% от уровня в крови.

При отсутствии нарушения функций почек период полувыведения амоксициллина составляет 1–1,5 ч. У недоношенных, новорожденных, детей младше 6 мес. – 3–4 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

- инфекции органов дыхания;
- инфекции органов мочеполовой системы;
- инфекции органов ЖКТ;
- инфекции кожи и мягких тканей.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Детям от 3 до 10 лет назначают по 375 мг 2 раза/сут. или по 250 мг 3 раза/сут. Детям в возрасте до 1 года назначают по 125 мг 2 раза/сут. или по 100 мг 3 раза/сут. Суточная доза препарата для детей составляет 30 мг/кг массы тела; кратность назначения – 2–3 раза/сут.

Взрослым и детям старше 10 лет препарат назначают по 500–750 мг 2 раза/сут. или по 375–500 мг 3 раза/сут.

При хронических заболеваниях, рецидивах, инфекциях тяжелого течения доза препарата может быть увеличена: взрослым – до 0,75–1 г 3 раза/сут.; детям – до 60 мг/кг/сут.

Пациентам с нарушением функции почек при клиренсе креатинина ниже 10 мл/мин дозу препарата уменьшают на 15–50%.

В случае инфекций легкой и средней тяжести течения препарат принимают в течение 5–7 дней. Однако при инфекциях, вызванных стрептококком, продолжительность лечения должна составлять не менее 10 дней. При лечении хронических заболеваний, инфекций тяжелого течения дозы препарата должны определяться клинической картиной заболевания. Прием препарата необходимо продолжать в течение 48 ч после исчезновения симптомов заболевания.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЖКТ: редко – диарея, зуд в области ануса; возможна диспепсия; очень редко – псевдомембранозный и геморрагический колиты.

Со стороны мочевыводящей системы: в редких случаях возможно развитие интерстициального нефрита.

Со стороны органов кроветворения: очень редко – агранулоцитоз, тромбоцитопения. Аллергические реакции: кожные реакции, главным образом, в виде специфической макулопапулезной сыпи; редко – мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона; очень редко – анафилактический шок, ангионевротический отек.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- инфекционный мононуклеоз и лейкомоидные реакции лимфатического типа;
- повышенная чувствительность к препарату.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Возможно назначение препарата в период беременности по показаниям. В небольших количествах амоксицилин выделяется с грудным молоком, что может привести к развитию явлений сенсибилизации у ребенка.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки растворимые: в упаковке 20 шт.
0,125; 0,25; 0,375; 0,5; 0,75; 1,0

ФЛУИФОРТ (Fluifort)

Карбоцистеина лизиновая соль*

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Муколитическое, мукорегуляторное. Воздействует на железистые клетки, нормализует секрецию, восстанавливает физиологическое соотношение сиаломуцинов и фукомуцинов. Нормализует реологические параметры (вязкость и эластичность) секрета дыхательных путей. Восстанавливает мукоцилиарный транспорт. Быстро и практически полностью абсорбируется после приема внутрь. В высокой концентрации накапливается в бронхиальном секрете (17,5% от принятой дозы). 30–60% дозы экскретируется с мочой в неизмененном виде, остальное в виде метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Острые и хронические заболевания дыхательных путей и ЛОР органов, сопровождающиеся нарушением секреции (бронхит, трахеит, бронхоэктазы, ринит, синусит, средний отит).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, язва желудка и двенадцатиперстной кишки.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Расстройства ЖКТ (гастрит, тошнота, диарея); головокружение, слабость, недомогание; кожная сыпь (редко).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Усиливает на 20% эффект антибиотиков в дыхательных путях и ЛОР органах.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, дозировка осуществляется по делениям мерного стаканчика. Детям 1–5 лет – 2,5 мл 2–3 раза в день, старше 5 лет – 5 мл 2–3 раза в день, при острой патологии – 5–7 дней, при хроническом отите – 15–30 дней.

ФОРМА ВЫПУСКА

1 флакон со 100 мл сиропа содержит карбоцистеина лизиновой соли 9 г; в коробке 1 шт. в комплекте с мерным стаканчиком.

ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА (*Acidum folicum*) ***ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Фолиевая кислота в организме преобразуется в тетрагидрофолиевую кислоту, необходимую для созревания мегалобластов в нормобласты, поэтому при ее дефиците развивается мегалобластный тип кроветворения. Препарат занимает важное место в обмене пуринов и пиримидинов, синтезе нуклеиновых кислот, метаболизме аминокислот: глицина, метионина и гистидина. После приема внутрь, фолиевая кислота, соединясь в желудке с внутренним фактором Кастанта (специфическим гликопротеином) всасывается в верхнем отделе двенадцатиперстной кишки. После всасывания почти полностью связывается с белками плазмы. Подвергается метаболизму в печени под воздействием фермента дигидрофолатредуктаза, превращаясь в активный метаболит тетрагидрофолиевую кислоту, Пик концентрации в крови через 30–60 минут. Экскретируется почками, как в неизменном виде, так и в виде метаболитов. Суточная потребность в фолиевой кислоте составляет: дети 1–6 мес. – 25 мкг; 6 мес.–1 год – 35 мкг; 1–3 года – 50 мкг; 4–6 лет – 75 мкг; 7–10 лет – 100 мкг; 11–14 лет – 150 мкг; 15 лет и старше – 200 мкг. Беременные – 400 мкг, во время лактации – 260–280 мкг.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Мегалобластная анемия, спру, лекарственная и радиационная анемия и лейкопения, пострезекционная анемия, хронический гастроэнтерит, туберкулез кишечника, недостаточность фолиевой кислоты.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к препарату.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Аллергические реакции: бронхоспазм, эритема, лихорадка, кожные высыпания.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Анальгетики, противосудорожные препараты, антациды, холестирамин, сульфаниламиды, антибиотики, цитостатики – снижают эффективность препарата при их совместном использовании.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

С лечебной целью назначают внутрь по 5 мг 1 раз в сутки. Курс лечения 20–30 дней.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,001

ФТИВАЗИД (Ftivazide)**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Является противотуберкулезным средством, производным изоникотиновой кислоты. Активен в отношении микобактерий туберкулеза, особенно активно делящихся. Оказывает бактерицидное действие. Эффект обусловлен нарушением синтеза миколиновой кислоты, обеспечивающей кислотоустойчивость микобактерий. Нарушает синтез фосфолипидов. Образует интра- и экстрацеллюлярно хелатные комплексы с двухвалентными ионами, нарушая окислительные процессы, нарушает образование ДНК и РНК. Препарат быстро абсорбируется при приеме внутрь. Пик концентрации в крови через 1–2 часа. Связь с белками низкая, менее 10%. Биотрансформация в печени. Период полувыведения 2–5 часов. 95% метаболитов экскретируется почками и небольшое количество кишечником.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Туберкулез.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Алкоголизм, нарушение функций печени и почек, психические заболевания, повышенная чувствительность к препарату.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Беременность, лактация.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Снижение аппетита, тошнота, рвота, лекарственный гепатит, периферические невриты, повышенная утомляемость, сонливость, депрессивное состояние, психотические реакции, повышенная кровоточивость, аллергические реакции (лихорадка, кожные высыпания, артралгии).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Потенцирует побочные эффекты парацетамола, алкоголя, бензодиазепинов, карбамазепина, гепатотоксичных средств, снижает эффекты минерало- и глюкокортикоидов. Усиливает действие антикоагулянтов и антиагрегантов. Антациды замедляют всасывание препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь. Детям 20–40 мг/кг 3 раза в сутки, но не более 1,5 г. Для взрослых 0,5 г 2–3 раза в сутки.

Высшая суточная доза для взрослых 2 г.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0, 1; 0,3; 0,5

ФУЗИДИН-НАТРИЙ* (*Fusidinum-natrium*)**СИНОНИМЫ**

Фузидат натрия

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Химически является тетрациклическим соединением с циклопентапергидрофенантроновым ядром. Фузидин действует на стафилококки, менингококки, гонококки. Стафилококки, устойчивые к пенициллинам, стрептомицину, левомицетину, эритромицину и другим антибиотикам, чувствительным к фузидину. Препарат не активен в грамотрицательных бактерий, а также грибов и простейших. Фузидин действует на микробную клетку бактериостатически. Механизм действия связан с быстрым подавлением синтеза белка. Применяют фузидин-натрий внутрь. Препарат в желудке не разрушается и быстро всасывается. Максимальные концентрации в крови наблюдаются через 2–3 ч и сохраняются на терапевтическом уровне в течение 24 ч. Фузидин проникает в легкие, печень, почки, плевральный экссудат, кости, хрящевую и соединительную ткани, кожу, подкожную жировую клетчатку; в меньших, но достаточных для терапевтического эффекта количествах, попадает в спинномозговую жидкость (при воспалительных процессах в тканях и оболочках мозга). Выводится из организма в основном желчью и в небольших количествах с мочой.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Остеомиелит и стафилококковые инфекции (септицемия, абсцессы, флегмоны, фурункулез, пневмонии, отиты и др.), а также инфицированные ожоги и раны.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, терминальная стадия хр. почечной недостаточности.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Отрыжка, боль в животе, тошнота, рвота, понос, что связано преимущественно с местным раздражающим действием препарата. Для уменьшения побочных явлений принимают с жидкой пищей или с молоком. Аллергические реакции: покраснение слизистой оболочки рта и глотки, кожная сыпь, эозинофилия. При повторных приемах возможна кумуляция препарата. В/м инъекции противопоказаны из-за местного раздражающего действия (возможны некрозы!).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При сочетании с другими антибиотиками (полусинтетическими пенициллинами или тетрациклинами) наблюдается значительное усиление действия на чувствительные микроорганизмы, при тяжелом течении

болезни и при необходимости длительного лечения, что предупреждает появление устойчивых штаммов.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Назначают фузидин внутрь. Детям назначают 40–60 мг/кг, а при тяжелом течении болезни, до 80 мг/кг в сутки. Детям до 1 года препарат можно давать в виде суспензии на сахарном сиропе.

Средняя продолжительность курса лечения 7–14 дней, при остеомиелите – 2–3 нед.

Разовая доза для взрослых составляет обычно 0,5 г, суточная – 1,5 г (в 3 приема с интервалами 8 ч). При тяжелых инфекциях назначают в первые 1–2 дня до 2–3 г в сутки, затем дозу уменьшают (до 1,5 г в сутки).

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,125; 0,25

Табл. покр. об. 0,125; 0,25

Гранулы д/сусп. орал. 2,5

ФУРАЛЬТАДОН* (Furaltadone)

СИНОНИМЫ

Фуразолин

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Инфекции, вызванные грамположительными и грамотрицательными бактериями: стафилококками, стрептококками, пневмококками (при раневой инфекции, рожистом воспалении, пневмонии, эмпиеме плевры, менингите, остеомиелите, септицемии и др.); смешанные инфекции, вызванные стафилококками вместе со стрептококками или пневмококками; стафилококковые энтериты у детей; инфекции почек и мочевых путей.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелые заболевания сердца, печени и почек, повышенная чувствительность к нитрофуранам.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Тошнота, рвота, аллергический дерматит.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Назначают внутрь взрослым по 0,1 г 3–4 раза в день через 15–20 мин после еды, детям в возрасте до 1 года – по 0,01–0,015 г на прием, от 1 года до 2 лет – по 0,02 г, 2–5 лет – по 0,03–0,04 г, 5–15 лет – по 0,05 г на прием 3–4 раза в день.

Курс лечения 14–15 дней (в среднем 10 дней).

Длительно применять препарат (свыше 2 нед. без перерыва) не рекомендуется.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,05

ХИНИФУРИЛ (*Chinifurylum*)**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Препарат активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Оказывает бактерицидный эффект, механизм данного действия связан с ингибированием фермента дегидрогеназы и нарушением окислительно-восстановительных реакций. Являясь акцептором ионов водорода, нарушает процессы тканевого дыхания и образованию макроэргов. Образует комплексы с нуклеиновыми кислотами, что приводит к изменению их структуры и нарушению синтеза мембранных белков и дыхательных ферментов. Препарат применяется местно, резорбтивного действия не оказывает.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Инфекционно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Аллергические дерматозы, гиперчувствительность к препарату.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Беременность, лактация.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Аллергические реакции: покраснение и зуд кожного покрова, высыпания на коже, гипертермия. При всасывании препарата возможны тошнота, рвота, снижение аппетита.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Ежедневное накладывание на раневую поверхность повязок с 0,5% мазью хинифурила. Курс лечения 7–10 дней.

ФОРМА ВЫПУСКА

Мазь 0,5% туба 30,0

ЦЕФАДРОКСИЛ* (*Cefadroxil*)**СИНОНИМЫ**

Биодроксил, Дурацеф, Ибидроксил

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Имеет широкий спектр действия в отношении грамположительных и отрицательных микроорганизмов, клебсиелл, протей, кишечной палочки. Энтерококки и энтеробактерии резистентны к препарату. Оказывает бактерицидное действие, нарушая синтез клеточной стенки. Хорошо всасывается после приема внутрь. Бактерицидная концентрация поддерживается в крови в течение 12 часов, хорошо проникает во все органы и жидкости организма, за исключением ликвора и мозга. 90% экскретируется мочой в неизменном виде в течение 20–22 часов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Инфекционные заболевания кожи и мягких тканей, мочеполовых органов, тонзиллит, фарингит.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к бета-лактамам, антибиотикам, беременность, лактация.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Аллергические реакции: кожные высыпания, отек Квинке, анафилактический шок; псевдомембранозный колит, диспепсические явления, тошнота, рвота, дисбактериоз, кандидоз, гиповитаминоз, нарушение функции почек.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Бактерицидные антибактериальные средства потенцируют, а бактериостатические – ослабляют действие препарата. Потенцирует нефротоксическое действие полимиксина-Б и аминогликозидов.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Для детей доза составляет 30 мг/кг/сутки, разделенная на 2 приема.

Для взрослых 1–2 г однократно или разделив на 2 приема.

ФОРМА ВЫПУСКА

Биодроксил

Гран. д/сусп. орал. 0,125/ 5 мл; 0,25/5 мл

Капс. 0,5; 1,0

Дурацеф

Порошок д/сусп. орал. 0,125/ 5 мл; 0,25/5 мл

Капс. 0,25; 0,5

Ибидроксил

Порошок д/сусп. орал. 0,125/ 5 мл; 0,25/5 мл

Капс. 0,25; 0,5

ЦЕФАЗОЛИН* (Cefazolin)**СИНОНИМЫ**

Кефзол, Цефазолин, Цефамезин

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик из группы цефалоспоринов 1-го поколения. К препарату чувствительны большинство грамположительных кокков (пневмококки, зеленящие стрептококки и гемолитические стрептококки группы А, *S. aureus*, включая пенициллиназопродуцирующие штаммы), а также грамотрицательные бактерии: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter aerogenes*, *Haemophilus influenzae*, обычно чувствительны анаэробные кокки: *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* (но не *B. fragilis*). Большинство штаммов индолположительного протей, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Providentia rettgeri*, *Serratia*,

Pseudomonas, *Mima*, *Herellea* – устойчивы к препарату. Цефазолин оказывает бактерицидное действие, механизм которого обусловлен связыванием со специфическими пенициллинсвязывающими белками на поверхности цитоплазматической мембраны, и высвобождением аутолитических энзимов клеточной стенки, что в итоге вызывает ее повреждение и гибель бактерий. Цефазолин не всасывается из ЖКТ. После внутримышечного введения максимальная концентрация достигается через 1 час. Препарат легко проникает в желчь (при отсутствии обструктивных заболеваний желчевыводящих путей), через плацентарный барьер, секретируется (в незначительных количествах) в грудное молоко. Цефазолин не проникает через ГЭБ. Биотрансформации не подвергается. Экскретируется почками (70–80% от введенной дозы в течение 24 часов).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Инфекции дыхательных путей, септицемия, эндокардит, остеомиелит, раневая инфекция, инфицированные ожоги, перитонит, инфекции мочевыводящих путей, инфекции желчевыводящих путей, предоперационная подготовка (холецистэктомия).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к препарату или другим бета-лактамам антибиотикам, кормление грудью.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Беременность.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Тошнота, рвота, диарея, боли в эпигастральной области, псевдомембранозный колит, повышение концентрации печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЩФ, ЛДГ) и уровня мочевины, интерстициальный нефрит, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, лимфоцитоз, гемолитическая анемия, кандидомикоз, аллергические реакции (кожные высыпания, зуд, токсический эпидермальный некроз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, ангионевротический отек, анафилактический шок), реакции на путях введения: образование инфильтратов и абсцессов, флебитов и тромбозов.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Пробенецид замедляет экскрецию препарата почками, что может приводить к его кумуляции.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Вводят в/м или в/в (капельно или струйно).

Детям препарат назначают из расчета 20–50 мг/кг/сутки (в тяжелых случаях до 100 мг/кг/сутки) в 3–4 приема (каждые 6–8 часов).

Для в/м введения разовую дозу разводят в 2–3 мл изотонического раствора хлорида натрия или стерильной воды для инъекций и вводят

глубоко в мышцу. Для в/в струйного введения разовую дозу препарата разводят в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят медленно в течение 3–5 минут. При в/в капельном введении препарат разводят в 100–250 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы. Введение производят в течение 20–30 минут.

Суточная доза для взрослых: 1–4 г. В тяжелых случаях суточная доза может быть увеличена до 6,0 г.

При нарушении выделительной функции почек дозы препарата уменьшают.

ФОРМА ВЫПУСКА

Кефзол

Пор. д/ин. 0,25; 0,5; 1,0 фл.

Цефазолин

Пор. д/ин. 0,25; 0,5; 1,0; 2,0 фл.

Цефамезин

Пор. д/ин. 0,25; 0,5; 1,0; 10,0 фл.

ЦЕФАКЛОР* (Cefaclor)

СИНОНИМЫ

Альфацет, Верцеф, Тарацеф, Цеклор

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Цефалоспориновый антибиотик второго поколения для перорального применения. Действует бактерицидно. Обладает широким спектром антимикробного действия за счет нарушения синтеза пептидогликана клеточной оболочки бактерий. Высокоэффективен в отношении грамотрицательных, а также грамположительных микроорганизмов. Устойчив в отношении бета-лактамаз. Умеренно активен в отношении анаэробов. Хорошо всасывается в ЖКТ, абсорбция не зависит от приема пищи. Легко проникает в разные органы и ткани, не проходит через ГЭБ.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Инфекции верхних дыхательных путей, мочевыводящих путей, инфекции кожи и мягких тканей, остеомиелит, эндометрит, средний отит, гонорея, интраабдоминальные и тазовые инфекции, профилактика послеоперационных осложнений, сепсис (в комбинации с др. антибактериальными средствами) и другие инфекционные заболевания, вызванные чувствительными к этому антибиотику микроорганизмами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, тяжелая почечная недостаточность, лейкопения, геморрагический синдром.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Тошнота, рвота, диарея, холестатическая желтуха, токсический гепатит, головокружение, головная боль, псевдомембранозный колит, повышение концентрации печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЩФ, ЛДГ), тубуло-интер-

стициальный нефрит, аллергические реакции (кожные высыпания, зуд, эозинофилия, редко – отек Квинке). При длительном применении – лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Детям средняя суточная доза – 20 мг/кг (в 3 приема). Максимальная суточная доза 40 мг/кг. Средняя продолжительность курса лечения 7–10 дней.

Взрослым по 0,25 г обычно 3 раза в сутки. При необходимости суточная доза может быть увеличена до 4 г.

ФОРМА ВЫПУСКА

Альфацет

Капс. 0,25; 0,5

Порошок д/сусп. орал. 0,125/5 мл; 0,25/5 мл фл.

Верцеф

Капс. 0,25

Гран. д/сусп. орал. 0,125/5 мл фл.

Табл. пок. об. ретард 0,375

Тарацеф

Капс. 0,25; 0,5

Порошок д/сусп. орал. 0,125/5 мл; 0,25/5 мл фл.

Цеклор

Капс. 0,25; 0,5

Гран. д/сусп. орал. 0,125/5 мл; 0,25/5 мл; 0,25/1 мл; 0,375/1 мл фл.

Порошок д/сусп. орал. 0,125/5 мл фл.

ЦЕФАЛЕКСИН* (Cefalexinum)

СИНОНИМЫ

Кефлекс

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Цефалексин является цефалоспориновым антибиотиком первого поколения, широко спектра действия. Действует бактерицидно. Ингибирует синтез пептидогликана клеточной оболочки бактерий. Препарат устойчив в кислой среде; при приеме внутрь быстро (в течение 1,5–2 ч) и почти полностью всасывается при применении натощак и несколько медленнее – при приеме после еды. Терапевтическая концентрация в крови после однократного приема сохраняется в течение 4–6 ч. Выделяется в значительных количествах с мочой в неизменном виде. Небольшая часть выводится с желчью. Плохо проникает через ГЭБ.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Гнойно-воспалительные процессы различной локализации; пиелонефрит, цистит, простатит, инфекции верхних дыхательных путей (тонзиллит,

фарингит), крупозная и очаговая пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легкого, отит, синусит, ангина, инфекции кожи и мягких тканей (фурункулез, абсцесс, пиодермия, лимфангит и др.), остеомиелит, гонорея.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к бета-лактамам, антибиотикам, беременность, лактация.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Аллергические реакции: кожные высыпания, отек Квинке, анафилактический шок; псевдомембранозный колит, диспепсические явления, зуд заднего прохода, дисбактериоз, кандидоз, гиповитаминоз, нарушение функций почек, головная боль, головокружение, слабость, нейтропения, флебиты и болезненные инфильтраты на местах введения. Моча у больных, принимающих цефалексин, может дать ложную положительную реакцию на глюкозу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Бактериостатические лекарственные средства ослабляют, а бактерицидные усиливают действие препарата. Потенцирует нефротоксичность аминогликозидов и полимиксина-Б. Усиливает эффект непрямых антикоагулянтов.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Цефалексин назначают внутрь независимо от приема пищи.

Детям при массе тела менее 40 кг назначают из расчета 25–50 мг/кг в сутки. При тяжелом течении инфекции, доза для детей может быть увеличена до 100 мг/кг. Суточную дозу делят на 3–4 приема. Курс лечения 7–14 дней.

Разовая доза для взрослых составляет 0,25–0,5 г, суточная 1–2 г. При тяжелом течении инфекции, доза для взрослых может быть увеличена до 4 г в сутки (максимально).

При нарушении выделительной функции почек дозу уменьшают (из-за опасности кумуляции).

ФОРМА ВЫПУСКА

Кефлекс

Капс. 0,25; 0,5

Табл. 0,5

Гран. д/сусп. орал. 0,125/5 мл; 0,25/5 мл

Цефалексин

Капс. 0,25; 0,5

Гран. д/сусп. орал. 0,125/5 мл; 0,25/5 мл

ЦЕФАЛОТИН* (Cefalotin)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Активен в отношении большинства грамположительных и отрицательных микроорганизмов, а также кишечной палочки и клебсиеллы.

Обладает бактерицидным действием, ингибируя ферменты, участвующие в синтезе микробной стенки. Кислотонеустойчив. Обнаруживается в крови через 30–60 мин. Бактерицидная концентрация поддерживается в течение 4–6 часов. Хорошо проникает в различные органы и ткани, биологические жидкости, за исключением ликвора и мозга. Выводится почками в неизменном виде.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Сепсис, эндокардит, перитонит, инфекции дыхательных путей и мочеполовой и мочеполовой системы, кожи и мягких тканей, остеомиелит.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к бета-лактамам антибиотикам, беременность, лактация.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Аллергические реакции: кожные высыпания, отек Квинке, анафилактический шок; псевдомембранозный колит, диспепсические явления, дисбактериоз, кандидоз, гиповитаминоз, нарушение функций почек, флебиты и болезненные инфильтраты на местах введения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Потенцируют нефротоксичность аминогликозидов и полимиксина-Б, бактерицидные препараты усиливают, а бактериостатические – ослабляют действие антибиотика.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

В/м или в/в для детей 50–100 мг/кг 3–4 раза в сутки.

Взрослым 0,5–2 г 4–6 раз в сутки. Максимальная суточная доза 12 г.

ФОРМА ВЫПУСКА

Цефалотин

Порошок д/ин 1,0 фл.

Цефалотин натриевая соль

Порошок д/ин 0,5; 1,0 фл.

ЦЕФАЛОРИДИН (*Cefaloridinum*)

СИНОНИМЫ

Цепорин

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Полусинтетический антибиотик, оказывает антибактериальное действие на грамположительные и грамотрицательные кокковые микроорганизмы (стафилококки, пневмококки, стрептококки, гонококки, менингококки), сибиреязвенные палочки. Действует на стафилококки, устойчивые к пенициллинам. Эффективен в отношении спирохет и лептоспир. Не действует на микобактерии туберкулеза, риккетсии, вирусы, простейшие. Оказывает бактерицидное действие. Механизм действия связан с ингибированием биосинтеза клеточной мембраны бактерий.

Цефалоридин плохо всасывается, поэтому применяется парентерально. При внутримышечном и внутривенном введении быстро достигается терапевтическая концентрация в крови и тканях. В спинномозговую жидкость проникает медленно. Выделяется преимущественно почками в неизменном виде; при нарушении выделительной функции почек, выведение из организма замедляется.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Острые и хронические инфекции органов дыхания, мочевых путей, половых органов, инфекции мягких тканей, перитоните, послеоперационной инфекции, сепсисе, эндокардите, сифилисе и при других, особенно стафилококковых инфекциях. Препарат, может применяться при аллергии к пенициллинам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к бета-лактамам антибиотикам, беременность, лактация.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Аллергические реакции: кожные высыпания, отек Квинке, анафилактический шок; псевдомембранозный колит, диспепсические явления, дисбактериоз, кандидоз, гиповитаминоз, нарушение функций почек, флебиты и болезненные инфильтраты на местах введения. При длительном лечении – нейтропения.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Вводят в/м, в/в (микроструйно или капельно). При необходимости можно вводить в полости (плевральную, брюшную), эндолюмбально.

Новорожденным назначают из расчета 15–30 мг/кг в сутки (в 2 приема), детям старшего возраста – 20–30 мг/кг. При инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями, назначают детям по 10–60 мг/кг в сутки (в 2–3 приема). При менингите назначают в/м или в/в – детям по 60 мг/кг в сутки. В первые 5–7 дней препарат вводят дополнительно ежедневно или через день эндолюмбально. Высшая разовая доза эндолюмбально составляет для детей до 15 лет – 1 мг/кг в 2–10 мл изотонического раствора натрия хлорида. При инфекциях мочевых путей цефалоридин в связи с его выделением в значительных количествах почками может применяться в меньших дозах: 15–30 мг/кг в сутки. При недостаточной функции почек препарат назначают с осторожностью в уменьшенных дозах.

Высшая суточная доза для взрослых 6 г.

При очень тяжелых инфекциях (эндокардит, сепсис) и хроническом гнойном бронхите – по 60–100 мг/кг в сутки (в 2–4 приема).

ЦЕФОКСИТИН* (Cefoxitin)

СИНОНИМЫ

Атралкситин, Бонцефин, Мефоксин

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Относится к цефалоспорином третьего поколения. Цефокситин действует бактерицидно за счет ингибирования синтеза оболочки бактериальной клетки. Антибиотик широкого спектра действия. Эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (аэробных и анаэробных). Действует на *Proteus* всех видов, *Serratia*, *Escherichia coli*, *Bacteroides*, *Klebsiella*, устойчивые к цефалотину. Устойчив к бета-лактамазам. Эффективен в отношении микроорганизмов, устойчивых к пенициллинам, тетрациклинам, эритромицину, хлорамфениколу (левомицетину), канамицину, гентамицину, сульфаниламидам.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Применяют для лечения инфекций, вызванных чувствительными к нему микроорганизмами, в том числе при смешанных инфекциях. Основными показаниями к применению цефокситина являются перитонит и другие инфекции брюшной полости и полости таза, гинекологические инфекции, септицемии, эндокардит, инфекции мочевыводящих путей, гонорея, инфекция дыхательных путей, инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов. Для лечения менингита не применяется.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к цефалоспорином.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Не следует назначать препарат беременным (недостаточно изучена опасность тератогенного эффекта). Препарат выделяется с женским молоком; применять его у кормящих матерей следует только при наличии абсолютных показаний.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Аллергические реакции: кожные высыпания, отек Квинке, анафилактический шок; псевдомембранозный колит, диспепсические явления, дисбактериоз, кандидоз, гиповитаминоз, нарушение функций почек. При в/в введении возможно развитие тромбофлебита. При в/м введении могут появиться боли (в связи, с чем рекомендуется применение для растворения местного анестетика лидокаина) и возможно местное уплотнение тканей.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Потенцируют нефротоксичность аминогликозидов и полимиксина-Б, бактерицидные препараты усиливают, а бактериостатические – ослабляют действие антибиотика.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Назначают в/в или в/м.

Детям грудного и более старшего возраста вводят из расчета 20–40 мг/кг каждые 6–8 ч, новорожденным – 20–40 мг/кг через 8–12 ч.

Разовая доза для взрослых составляет 1–2 г через каждые 8 ч. При тяжелых инфекциях вводят по 3 г через каждые 6 ч (до 12 г в сутки). Взрослым и детям со сниженной функцией почек препарат назначают в уменьшенных дозах и увеличивают интервалы между введениями.

ФОРМА ВЫПУСКА

Атралкситин

Порошок лиоф. д/ин. 1,0 флак.

Бонцефин

Порошок лиоф. д/ин. 1,0; 2,0 флак.

Мефоксин

Порошок лиоф. д/ин. 1,0; 2,0 флак.

ЦЕФОТАКСИМ* (Cefotaxim)

СИНОНИМЫ

Клафоран, Тарцефоксим

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Цефалоспориновый антибиотик третьего поколения высоко активен в отношении грамотрицательных бактерий, устойчив к действию продуцируемых ими бета-лактамаз. Обладает широким спектром действия; действует бактерицидно за счет ингибирования синтеза пептидогликана клеточной стенки грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, устойчивых к другим цефалоспорином, пенициллинам и прочим противомикробным средствам. Применяют цефотаксим в/м и в/в; при приеме внутрь он не всасывается. При в/м введении препарат всасывается быстро. Пик концентрации в плазме крови наблюдается через 30 мин после инъекции. Бактерицидная концентрация в крови сохраняется более 12 ч. Препарат хорошо проникает в ткани и жидкости организма; обнаруживается в эффективных концентрациях в плевральной, перитонеальной, синовиальной жидкостях. Выводится в значительных количествах с мочой в неизмененном виде (около 30%) и в виде активных метаболитов (около 20%). Частично выводится с желчью.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Тяжелые инфекции дыхательных и мочевыводящих путей, почек, инфекции уха, горла, носа, септицемия, эндокардит, менингит (за исключением листериозного и др. инфекции ЦНС); инфекции костей и мягких тканей, брюшной полости (включая перитонит), гинекологические инфекционные заболевания, гонорея.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к бета-лактамам антибиотикам, беременность, лактация, возраст до 2,5 лет для в/м введения.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Аллергические реакции: кожные высыпания, отек Квинке, анафилактический шок; псевдомембранозный колит, диспепсические явления,

дисбактериоз, кандидоз, гиповитаминоз, нарушение функций почек, флебиты и болезненные инфильтраты на местах введения. Увеличение количества эозинофилов, лейкопения, нейтропения, повышение показателей печеночных тестов, уровня щелочной фосфатазы и содержания азота в моче. Могут развиваться явления раздражения в месте инъекции, повыситься температура.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

У недоношенных детей и детей грудного возраста до 1 нед. – дозу 50–100 мг/кг/сутки (разделенную на 2 равные дозы) вводят в/в, у детей возраста 1–4 нед. суточная доза 75–150 мг/кг/сутки (разделенную на 3 равные дозы) вводится в/в, у детей с массой тела до 50 кг суточная доза составляет 50–100 мг/кг/сутки разделяется на 3–4 приема вводят в/в или в/м, при тяжелых инфекциях, в том числе менингите, дозу увеличивают до 100–200 мг/кг/сутки. Детям с массой тела более 50 кг назначают как взрослым.

Обычная доза цефотаксима для взрослых и детей старше 12 лет – 1 г через каждые 12 ч. В тяжелых случаях, дозу увеличивают на 2 г через каждые 12 ч или увеличивают число введений до 3–4 раз в сутки, доводя общую суточную дозу до максимальной – 12 г. В случае нарушений функции почек дозу уменьшают. При начальной анурии (выделение креатинина 5 мл/мин) обычно уменьшают дозу наполовину.

ФОРМА ВЫПУСКА

Клафоран

Пор. д/ин 1,0 фл.

Тарцефоксим

Пор. д/ин 1,0 фл.

Цефотаксим

Пор. д/ин 0,5; 1,0; 2,0 фл.

Пор. лиоф. д/ин 0,25; 0,5; 1,0 фл.

ЦЕФРАДИН* (Cefradine)

СИНОНИМЫ

Сефрил, Сефрил А

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Обладает широким спектром действия в отношении грамположительных и отрицательных кокков, сибиреязвенной палочки, спирохет и лептоспир. Не действует на микобактерии туберкулеза, риккетсии, вирусы, простейшие. Оказывает бактерицидное действие, ингибируя синтез белков клеточной стенки. Препарат плохо всасывается при приеме внутрь. После в/м введения максимальная концентрация в крови через 30–60 мин. Период полувыведения 2–4 ч. Выводится почками в неизменном виде.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Инфекции дыхательных и мочеполовых органов, кожи и мягких тканей, сепсис, эндокардит, гонорея.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к пенициллинам и цефалоспорином, беременность, лактация.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Аллергические реакции: кожные высыпания, отек Квинке, анафилактический шок; псевдомембранозный колит, диспептические явления, дисбактериоз, гиповитаминоз, нарушение функций почек, флебиты и болезненные инфильтраты на местах введения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Бактериостатические лекарственные средства ослабляют, а бактерицидные усиливают действие препарата. Потенцирует нефротоксичность аминогликозидов и полимиксина-Б.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Детям внутрь по 25–50 мг/кг/сутки в 2-а приема, в/м или в/в – 50–100 мг/сутки в 2-а приема.

Взрослым по 250–500 мг 3–4 раза в сутки.

ФОРМА ВЫПУСКА**Сефрил**

Капс. 0,5

Гран д/сусп. орал. 0,25/5 мл фл. 60 мл

Сефрил А

Пор. д/ин. 1,0 фл.

ЦЕФТРИАКСОН* (Ceftriaxon)**СИНОНИМЫ**

Лендацин, Лонгацеф, Роцефин

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Цефалоспориновый антибиотик третьего поколения. Действует бактерицидно, за счет блокады полимеразы пептидогликана микробной клетки. Не всасывается из ЖКТ; применяется внутримышечно и внутривенно. После в/м введения пик концентрации в плазме крови отмечается через 1,5 ч. Препарат длительно сохраняется в организме. Минимальные антимикробные концентрации обнаруживаются в крови в течение 24 ч и более. Препарат хорошо проникает в органы, жидкости организма (перитонеальную, плевральную, спинномозговую, синовиальную), в костные ткани. Выделяется (до 50%) почками в активной форме в течение 48 ч. При почечной недостаточности выделение замедляется. Частично выводится с желчью.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Инфекции дыхательных и мочевыводящих путей, ЛОР-инфекции, септицемия, эндокардит, менингит, инфекции костей и мягких тканей, брюш-

ной полости, гинекологические инфекционные заболевания, гонорея, а также при устойчивости микроорганизмов к другим цефалоспорином, пенициллинам, аминогликозидам и другим антибиотикам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к бета-лактамам, беременность, лактация.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Аллергические реакции: кожные высыпания, отек Квинке, анафилактический шок; псевдомембранозный колит, диспепсические явления, дисбактериоз, кандидоз, гиповитаминоз, нарушение функций почек, флебиты и болезненные инфильтраты на местах введения.

Увеличение количества эозинофилов, лейкопения, нейтропения, повышение показателей печеночных тестов, уровня щелочной фосфатазы и содержания азота в моче. Могут развиваться явления раздражения в месте инъекции, повыситься температура.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Новорожденным детям – суточная доза 20–50 мг/кг однократно (но не выше 50 мг/кг). Грудные дети и детям младшего возраста (с 3-й нед. до 12 лет) вводят 20–80 мг/кг в сутки однократно,

Взрослым и детям старше 12 лет в дозе 1–2 г 1 раз в сутки. В тяжелых случаях суточную дозу увеличивают до 4 г (два введения с промежутком 12 ч). При тяжелой недостаточности почек и печени дозу необходимо уменьшать.

ФОРМА ВЫПУСКА

Лендацин

Пор. д/ин. 0,25; 1,0 фл.

Лонгацеф

Пор. д/ин. 0,25; 1,0 фл.

Роцефин

Пор. д/ин. 0,25; 0,5; 1,0; 2,0 фл.

Пор. д/ин. 1,0; 2,0 амп.

ЦЕФУРОКСИМ* (Cefuroxime)

СИНОНИМЫ

Зинацеф, Зиннат, Кетоцеф

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Цефалоспориновый антибиотик второго поколения. Действует бактерицидно. Ингибирует синтез пептидогликана клеточной оболочки бактерий. При приеме внутрь практически не всасывается. Применяется в/в и в/м. Обладает широким спектром антимикробного действия и более других цефалоспоринов эффективен в отношении стафилококков и гонококков, включая бета-лактамазообразующие штаммы.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Инфекции дыхательных и мочевых путей, уха, горла, носа, костей, суставов, раневые инфекции, инфекции мягких тканей и кожи, профилактика хирургических инфекций.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к бета-лактамам антибиотикам, беременность, лактация.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Аллергические реакции: кожные высыпания, отек Квинке, анафилактический шок; псевдомембранозный колит, диспепсические явления, дисбактериоз, кандидоз, гиповитаминоз, нарушение функций почек, анемия, эозинофилия, лейкопения, положительная реакция Кумбса, флебиты и болезненные инфильтраты на местах введения.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Вводят в/м и в/в.

Новорожденным – от 30 до 100 мг/кг/сутки в 2–3 приема.

Детям грудного и более старшего возраста – от 30 до 100 мг/кг/сутки в 3–4 приема (оптимальная доза – 60 мг/кг/сутки).

Менингит: новорожденным – 100 мг/кг/сутки в/в, при улучшении 50 мг/кг/сутки, детям грудного и более старшего возраста в/в 200–400 мг/кг/сутки в 3–4 приема снижая до 100 мг/кг/сутки через 3 дня или при клиническом улучшении.

Взрослым – по 0,75 г 3–4 раза в сутки при наличии грамположительных возбудителей и по 1,5 г 3–4 раза в сутки при наличии грамотрицательных возбудителей.

ФОРМА ВЫПУСКА**Зинацеф**

Пор. д/ин. 0,25; 0,75; 1,5 фл.

Зиннат

Табл. пок. об. 0,125; 0,25; 0,5

Кетоцеф

Пор. лиоф. д/ин. 0,25; 0,75; 1,5 фл.

Цефуроксим натрия

Пор. д/ин. 0,25; 0,75 фл.

ЦИАНОКОБАЛАМИН (Cyanocobalaminum) ***Витамин В₁₂****ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Нормализует обменные процессы, стимулирует эритропоэз. Обладает высокой биологической активностью и участвует в углеводном, белковом, липидном обмене. Повышает регенерацию тканей, нормализует кровотоки, функции печени и нервной системы, активизирует свертываю-

щую систему крови, понижает содержание холестерина в крови (при атеросклерозе). Всасывание происходит на всем протяжении тонкого кишечника (отчасти и в толстом). В подвздошной кишке соединяется со специальным внутренним фактором и становится недоступным для микроорганизмов кишечника; комплекс в стенке тонкой кишки передает цианкобаламин на рецептор, который и транспортирует его в клетку (активность рецептора зависит от структуры и функции слизистой, поддерживаемой фолиевой кислотой, а также от наличия ионов кальция и pH среды). В крови витамин B_{12} связывается с транскобаламинами I и II, которые транспортируют его в ткани. Депонирование происходит преимущественно в печени, из печени выводится с желчью в кишечник и снова всасывается. Элиминация происходит преимущественно почками.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Хронические анемии, протекающие с дефицитом витамина B_{12} (Аддисона-Бирмера, алиментарная макроцитарная), в комплексной терапии анемий – железodefицитной, постгеморрагической, апластической, вызванной токсическими веществами и лекарственными препаратами, миелоз, травматические повреждения и воспалительные процессы периферических нервов (ранение, радикулоневрит, неврит, невралгия, каузалгия, фантомные боли), боковой амиотрофический склероз, энцефаломиелит, рассеянный склероз, диабетическая нейропатия, детский церебральный паралич, болезнь Дауна, кожные заболевания (псориаз, фотодерматоз, герпетиформный дерматит, нейродермит), травматические повреждения костей и состояния после хирургических операций на опорно-двигательном аппарате при замедлении костной консолидации, острые и хронические гепатиты, цирроз печени, лучевая болезнь. С профилактической целью – при назначении бигуанидов, парааминосалициловой кислоты, высоких доз витамина С, при патологии желудка и кишечника, препятствующей нормальному всасыванию витамина (резекция части желудка, тонкой кишки, болезнь Крона, целиакия, спру).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, гиперкоагуляция (в т.ч. при острых тромбозах), эритремия, эритроцитоз.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

С осторожностью и в меньших дозах назначают при стенокардии, доброкачественных и злокачественных новообразованиях (применяют только в случаях, сопровождающихся мегалобластной анемией и дефицитом витамина B_{12}).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Головная боль, головокружение, возбуждение, боли в области сердца, тахикардия, аллергические реакции (крапивница).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Фармацевтически (в одном шприце) несовместим с растворами витаминов, В₁ и В₆ (ион кобальта способствует разрушению др. витаминов). Усиливает вероятность аллергических реакций, вызываемых витамином В₁.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, п/к, в/м, в/в и интралюмбально. При анемии Аддисона-Бирмера – по 100–200 мкг через день; при анемии Аддисона-Бирмера с явлениями фуникулярного миелоза и при макроцитарных анемиях с нарушениями нервной системы – по 500 мкг и более на инъекцию (в первую неделю – ежедневно, а затем – с интервалами между введениями до 5–7 дней). Одновременно назначают фолиевую кислоту. В период ремиссии при отсутствии явлений фуникулярного миелоза вводят для поддерживающей терапии по 100 мкг 2 раза в месяц, а при наличии неврологических проявлений – по 200–400 мкг 2–4 раза в месяц. При железодефицитных и постгеморрагических анемиях – по 30–100 мкг 2–3 раза в неделю. При апластических анемиях (особенно у детей) – по 100 мкг до наступления клинико-гематологического улучшения. При алиментарной анемии у детей в раннем возрасте и у недоношенных – по 30 мкг в день в течение 15 дней; при болезнях ЦНС и неврологических заболеваниях с болевым синдромом вводят в возрастающих дозах от 200 до 500 мкг на инъекцию, а при улучшении состояния – по 100 мкг в день; курс – до 2 нед.; при травматических поражениях периферических нервов – по 200–400 мкг через день в течение 40–45 дней. При гепатитах и циррозах печени – по 30–60 мкг в день или по 100 мкг через день в течение 25–40 дней; при дистрофиях у детей раннего возраста, болезни Дауна и детском церебральном параличе – по 15–30 мкг через день.

ФОРМА ВЫПУСКА

Р-р д/ин. 0,01%; 0,02%; 0,05% амп. 1 мл

Табл. 0,0001

ЦИКЛОСЕРИН* (Cycloserinum)**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Циклосерин – антибиотик, образующийся в процессе жизнедеятельности *Streptomyces orchidaceus* или других микроорганизмов; получают также синтетическим путем. Препарат обладает широким спектром антибактериального действия: угнетает грамположительные и грамотрицательные бактерии. Задерживает рост микобактерий туберкулеза. По активности уступает стрептомицину, тубазиду и фтивазиду, но действует на микобактерии туберкулеза, устойчивые к этим препаратам и ПАСК. Быстро всасывается из ЖКТ, проникает в спинномозговую жидкость; терапевтическая концентрация обнаруживается в крови через 4–8 ч после его приема.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

“Резервный” противотуберкулезный препарат, назначается больным хроническими формами туберкулеза, у которых ранее применявшиеся основные препараты перестали оказывать эффект.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Органические заболевания ЦНС, эпилепсия, нарушения психики, а также наличие в анамнезе указаний на психические болезни, перед хирургическим вмешательством и в первую неделю после него.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Нарушения функций почек, лица с неустойчивой психикой, алкоголизм.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Головная боль, головокружение, бессонница (иногда, наоборот, сонливость), беспокойство, повышенная раздражительность, ухудшение памяти, парестезии, периферические невриты. Редко – чувство страха, психостенические состояния, галлюцинаторные феномены, эпилептиформные припадки, потеря сознания.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Для уменьшения токсического действия назначают глутаминовую кислоту, внутримышечно натриевую соль аденозинтрифосфорную кислоту, пиридоксин. При необходимости, противосудорожные и седативные средства, антидепрессанты.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Назначают внутрь (непосредственно перед едой): суточная доза для детей – из расчета 0,01–0,02 г/кг, но не свыше 0,75 г в сутки, причем большую дозу дают только в острой фазе туберкулезного процесса или при недостаточной эффективности меньших доз.

Взрослым по 0,25 г 3 раза в день. Высшая разовая доза для взрослых 0,25 г, суточная доза 1 г. Больные старше 60 лет и с массой тела менее 50 кг принимают по 0,25 г 2 раза в день.

ФОРМА ВЫПУСКА

Капс. 0,25

ЦИПРОГЕПТАДИН (Ciproheptadinum)**СИНОНИМЫ**

Перитол

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ципрогептадин обладает противогистаминной активностью (блокирует H_1 -рецепторы), но вместе с тем является сильным антисеротониновым веществом (уменьшает спазмогенные и другие эффекты, вызываемые серотонином). Обладает также антихолинергической активностью. Он оказывает антиаллергическое действие, причем особенно эф-

фективен при зудящих дерматозах (возможно, из-за антисеротонинового действия). Препарат блокирует гиперсекрецию соматотропина при акромегалии и секрецию АКТГ при синдроме Иценко-Кушинга.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Аллергические заболевания (острая и хроническая крапивница, сывороточная болезнь, поллинозы, вазомоторный ринит, контактный дерматит, нейродермит, отек Квинке, аллергические реакции на прием лекарств и др.), мигрень (в связи с антисеротониновым эффектом), потеря аппетита различной этиологии (нейрогенная анорексия, хронические заболевания и др.). В связи с тем, что гистамин и серотонин усиливают секрецию сока поджелудочной железы, предложено также применять ципрогептадин в комплексной терапии хр. панкреатита.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, глаукома, задержка мочи, предрасположенность к отекам.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

С учетом выраженного седативного эффекта следует соблюдать осторожность при назначении препарата лицам, работа которых связана с напряженной физической и психической деятельностью.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Сонливость, сухость во рту, в редких случаях – беспокойство, атаксия, головокружение, тошнота, кожная сыпь.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Усиливает эффекты препаратов, угнетающих ЦНС. Несовместим с алкоголем.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Назначают внутрь: детям в возрасте от 6 мес. до 2 лет назначают с осторожностью в суточной дозе до 0,4 мг/кг; от 2 до 6 лет – до 6 мг в день (по 1/2 таблетки 3 раза в день); от 6 до 14 лет – до 12 мг в день (по 1 таблетке 3 раза в день). Суточные дозы не должны превышать у детей 2–6 лет – 8 мг, 6–14 лет – 16 мг. Взрослым по 4 мг (1 таблетка) 3–4 раза в день. Суточные дозы не должны превышать у взрослых 32 мг.

ФОРМА ВЫПУСКА

Перитол

Табл. 0,004

Сироп 0,04% – 100 мл фл.

ЦЫГАПАН

«Цыгапан» содержит уникальный состав, биологически активных компонентов, необходимых организму ребенка: аминокислоты, пептиды, липиды, углеводы, жирные кислоты, фосфоорганические соединения, витамины, а также большое число микро- и макроэлементов, оптимально сбалансированных самой природой.

БАД «Цыгапан» обладает универсальным действием, стимулирующим и регулирующим важнейшие функции организма, поддерживает здоровье и способствует более быстрому выздоровлению при заболеваниях.

Рекомендуется как общеукрепляющее и профилактическое средство при простудных заболеваниях, сниженном иммунном статусе, для быстрого восстановления после операций, тяжелых болезней, йодной недостаточности, остеопороза различного генеза, воспалительных процессах:

- повышает иммунобиологические и защитные силы организма;
- обладает иммуномодулирующим и антиоксидантным действием;
- повышает адаптогенные ресурсы;
- нормализует метаболический эффект, включающий коррекцию липидного, белкового и углеводного обменов;
- нормализует процессы кроветворения, функции эндокринных желез;
- улучшает функциональные показатели печени;
- нормализует уровень кальция в костях;
- повышает и восстанавливает физическую работоспособность;
- способствует повышению сопротивляемости организма, в том числе к вредным факторам окружающей среды.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- для профилактики развития респираторно-вирусных заболеваний, особенно в осенне-зимний период;
- часто и длительно болеющим детям для профилактики развития заболеваний и снижения длительности их течения;
- для улучшения роста и психомоторного развития детей;
- для снижения риска возникновения онкологических, сердечно-сосудистых, нервно-мышечных и костных заболеваний;
- детям с вегетососудистой дистонией, угрожаемым по развитию артериальной гипертонией;
- для нормализации системы кроветворения;
- для повышения общей резистентности;
- для индивидуальной йодной профилактики;
- для профилактики минеральной недостаточности, а также заболеваний, связанных с дефицитом кальция в организме;
- при остеопорозе различного генеза, в том числе и обусловленного генетическими заболеваниями и воздействием гормонов (преднизолона, метипреда и др.);
- детям с переломами костей для нормализации процессов репаративного остеогенеза, укрепления костной массы и ускоренного образования костной мозоли;
- при недостаточной функции щитовидной железы, связанной с недостаточностью йода;

- при заболеваниях желудочно-кишечного тракта: хронических гастритах, язвенной болезни, дисбактериозе кишечника, синдроме «раздраженной» кишки, хронических колитах;
- при острых отравлениях в качестве энтеросорбента;
- для алиментарной профилактики:
- детям, подвергшимся воздействию радиации, или проживающим на радиоактивно загрязненных территориях в результате аварий или подвергающимся по медицинским показаниям значительному радиационному воздействию в диагностических или терапевтических целях (медицинское облучение)
- детям, получившим высокие дозы облучения на щитовидную железу от йода – 131, в том числе до и после радиоизотопных исследований;
- снижения накопления остеотропных изотопов, в том числе стронция 90.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

В профилактических целях: детям от 3 до 7 лет – по 0,2 г 1 раз за 30 минут до еды через день, от 8 до 12 лет – по 0,2 г 1 раз в день, детям старше 12 лет – по 0,4 г 1 раз в день. Длительность применения 1 месяц. Повторные курсы 2–3 раза в год. При необходимости повторные курсы проводятся чаще, с длительностью от 7 дней до 1 месяца.

При остеопорозе, переломах, вегетососудистой дистонии, сильно ослабленном иммунитете, при недостаточной функции щитовидной железы, радиологическом облучении:

от 3 до 7 лет – по 0,2 г 1 раз утром за 30 минут до еды, от 8 до 12 лет – по 0,2 г утром и вечером, детям старше 12 лет – по 0,4 г утром и 0,2 г вечером. Длительность применения 4–6 недель. Повторные курсы через 2–3 месяца.

Детям младше 10 лет рекомендуется применять «Цыгапан для детей» в порошках или таблетках.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

индивидуальная непереносимость и состояния, при которых противопоказаны препараты йода.

При заболеваниях щитовидной железы, перед приемом проконсультироваться у эндокринолога.

ФОРМА ВЫПУСКА

в капсулах по 0,2 г №60;

в таблетках и порошках по 0,4 г №30.

ЭВКАБАЛ (Eucabal)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Отхаркивающее (разжижение и растворение бронхиального секрета, усиление транспортировки секрета мерцательным эпителием).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Инфекционные заболевания верхних дыхательных путей (бронхит, ларингит, фарингит, ринит), раздражение верхних и нижних дыхательных путей различной этиологии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

При значительных повреждениях кожи, острых кожных заболеваниях, тяжелых заболеваниях, сопровождающихся высокой температурой, инфекционных заболеваниях, сердечной недостаточности и гипертонии. Водяные ванны независимо от добавки в ванну могут приниматься только после консультации с врачом.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Не известны.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Препарат не должен попадать в глаза. После принятия ванны не следует принимать душ и растираться полотенцем.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

При наружном применении втирают полоску бальзама длиной 8–5 см, нанесенную на грудь и спину. Для приготовления паровой ингаляции полоску бальзама длиной 5 см размещать в 2–8 л горячей воды и вдыхать пары. Для приготовления ванны для детей добавляют в воду полоску бальзама длиной 5–10 см и равномерно распределяют в воде. Температура воды в ванне – 86–87°C, продолжительность приема ванны 15–20 мин. Дополнительно к растиранию или ингаляции можно принимать ванну (до исчезновения симптомов).

ФОРМА ВЫПУСКА

100 г эмульсии содержат камфорного древесного масла 10 г и кониферного масла 6 г; в тубах по 40 или 100 мл.

ЭЛЬКАР® раствор 20% (Elcari Solutio 20%)**СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА**

Элькар 20% раствор – [L-карнитин {(R) 3-карбоксо-2-гидрокси-N,N,N-триметил-1-пропанаминия гидроксид, внутренняя соль}].

Раствор – прозрачная бесцветная жидкость.

По 50 и 100 мл во флаконах.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Фармакологическая группа: средство для коррекции метаболических процессов.

L-карнитин – природное вещество, родственное витаминам группы В. Участвует в процессах обмена веществ в качестве переносчика жирных кислот через клеточные мембраны из цитоплазмы в митохондрии, где эти кислоты подвергаются процессу β-окисления с образованием большого количества метаболической энергии (в форме АТФ).

Препарат нормализует белковый и жировой обмен, восстанавливает щелочной резерв крови, угнетает образование кетокислот и анаэробный гликолиз, уменьшает степень лактатацидоза, а также увеличивает двигательную активность и повышает переносимость физических нагрузок, при этом способствует экономному расходованию гликогена и увеличению его запасов в печени.

Элькар оказывает анаболическое действие, нормализует повышенный основной обмен при гипертиреозе, являясь частичным антагонистом тироксина, стимулирует секрецию желудочного сока.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Раствор элькара применяют у взрослых и детей при заболеваниях и состояниях, сопровождающихся снижением аппетита, уменьшением массы тела, истощением.

Элькар назначают новорожденным детям, недоношенным и родившимся в срок с ослабленными пищевыми рефлексам (вялым сосанием), с гипотрофией, гипотонией и адинамией, перенесшим асфикцию и родовую травму, при болезнях митохондрий (карнитиновой недостаточности), в период реконвалесценции после тяжелых заболеваний и хирургических вмешательств, а также при задержке роста у детей и подростков до 16 лет и легких формах тиреотоксикоза.

Препарат применяют в комплексной терапии кожных заболеваний (псориаз, себорейная экзема, очаговая склеродермия и дискоидная красная волчанка), при продолжительных интенсивных спортивных тренировках или при других повышенных нагрузках, для повышения работоспособности, выносливости и снижения утомляемости.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Раствор элькара 20% принимают внутрь за 30 мин до еды, дополнительно разбавляя жидкостью.

Для лечения кожных заболеваний разовая доза 1,0 г (1 чайная ложка) 2 раза в день, суточная доза 2,0 г (2 чайные ложки) в течение 2–4 недель.

При длительных физических нагрузках препарат в дозе 1–2 г (1–2 чайных ложки) назначают 2–3 раза в день за 30 мин до завтрака и обеда.

Новорожденным детям назначают за 30 мин до кормления в разовой дозе 0,03–0,075 г (4–10 капель) 2 раза в день (суточная доза 0,06–0,15 г). Перед употреблением препарат разводят – 3 мл 20% раствора элькара в 200 мл 5%-ного раствора глюкозы. Полученный раствор (в 1 мл – 0,005 г элькара) назначают в разовой дозе от 10 до 25 мл 2 раза в день за 30 мин до кормления. Назначают с первого дня жизни или на 5-й день детям, перенесшим родовую травму и асфикцию и далее в течение 2–6 недель в период пребывания ребенка в стационаре и в домашних условиях.

Детям до 1 года назначают в разовой дозе 0,075 г (10 капель) 3 раза в день, в суточной дозе 0,225 г в виде добавки к сладким блюдам (кисель, компот, соки), детям от 1 года до 6 лет – в разовой дозе 0,1 г (14 капель)

2–3 раза в день, в суточной дозе 0,2–0,3 г также в составе сладких блюд. Курс лечения – 1 месяц.

Детям от 6 до 12 лет назначают в разовой дозе 0,2–0,3 г (1/4 чайной ложки) 2–3 раза в день, в суточной дозе 0,4–0,9 г. Курс лечения – 1 месяц.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Индивидуальная непереносимость.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Не описано.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При применении препарата в высоких дозах возможны боли в эпигастральной области. В этом случае дозу препарата уменьшают.

Передозировка.

При передозировке происходит усиление симптоматики побочных явлений препарата. Первая помощь заключается в приеме активированного угля, промывании желудка.

При необходимости – симптоматическая терапия.

ЭРГОКАЛЬЦИФЕРОЛ (*Ergocalciferolum*)*

Витамин D₂ (*Vitaminum D₂*)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Под влиянием метаболитов вит. D в костях нормализуется развитие хрящевых клеток в зонах роста, активируется синтез белковой стромы, захват кальция из плазмы и его отложение в виде фосфатов, в почках создаются необходимые условия для реабсорбции кальция, натрия, фосфатов, аминокислот, цитратов в проксимальных канальцах, при этом поддерживается нормальный уровень кальция в плазме и создается препятствие чрезмерной активности паратгормона и его фосфатурическому действию. При введении внутрь резорбируется в дистальном отделе тонкой кишки на 60–90%, (при гиповитаминозе – почти полностью), всасыванию способствует желчь – при снижении ее поступления в кишечник интенсивность и полнота абсорбции резко снижаются. В лимфе и плазме крови витамин циркулирует в составе хиломикронов и липопротеидов, проникая в печень, кости, скелетные мышцы, почки, надпочечники, миокард, жировую ткань. Подвергается биотрансформации, превращаясь в активные метаболиты: в печени – в кальцидиол (транспортная форма), в почках – из кальцидиола в кальцитриол. Экскретируется с желчью в кишечник, из которого частично реабсорбируется; особенно долго витамин D и его метаболиты сохраняются в жировой ткани.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Рахит, заболевания костей, вызванные нарушением обмена кальция (остеопороз, нефрогенная остеопатия), дисфункция паразитовидных желез (в т.ч. тетания), псориаз, дискоидная волчанка, некоторые формы туберкулеза, эпилепсия (у детей, получающих фенобарбитал или дифенин).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперкальциемия, активные формы туберкулеза, заболевания ЖКТ, печени и почек, органические поражения сердца в стадии декомпенсации.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

С осторожностью назначают лицам преклонного возраста (из-за возможной атерогенности) и беременным в возрасте свыше 35 лет.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

D-гипервитаминоз: потеря аппетита, тошнота, головная боль, общая слабость, раздражительность, нарушение сна, лихорадка, изменения в анализе мочи, увеличение содержания кальция в крови и моче, кальциноз мягких тканей, почек, легких, сосудов. Лечение симптоматическое.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Токсический эффект ослабляется ретиноидами, токоферолом, аскорбиновой кислотой, пантотеновой кислотой, тиамином, рибофлавином, пиридоксином.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При назначении витамина D недоношенным детям целесообразно одновременно вводить фосфаты.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Для предупреждения рахита у новорожденных и грудных детей витамин D₂ назначают беременной женщине и кормящей матери. На 30–32-й неделе беременности назначают витамин D₂ дробными дозами в течение 10 дней, всего на курс 400000–600000 МЕ. Кормящим матерям назначают по 500 МЕ ежедневно с первых дней кормления до начала применения препарата у ребенка. Доношенным детям начинают давать препарат в профилактических целях с 3-недельного возраста. Общая доза на курс профилактики составляет обычно около 300 000 МЕ. Недоношенным детям, близнецам, детям, находящимся на искусственном вскармливании, и при неблагоприятных бытовых и климатических условиях начинают давать витамин D₂ со 2-й недели жизни. Общая доза на курс составляет в этих случаях до 600 000 МЕ.

В качестве профилактического средства препарат можно назначать разными методами: по «дробному» методу ребенку дают ежедневно по 500–1000 МЕ в течение всего первого года жизни; по методу «витаминных толчков» дают по 50000 МЕ 1 раз в неделю в течение 8 нед. По «уплотненному» методу, рекомендуемому недоношенным детям и детям с частыми сопутствующими заболеваниями, дают 300000–100000 МЕ за 10–12 дней.

После окончания лечения витамином D₂ на протяжении первого года жизни ребенка препарат вновь назначают в весеннее и осенне-зимнее время (до 2 лет). В местностях с длительной и суровой зимой поддерживающую профилактику рахита проводят до 3 лет.

Для лечения рахита I степени доношенным детям дают ежедневно по 10000–15000 МЕ в течение 30–45 дней. На курс 500000–600000 МЕ. При

остро выраженном процессе дают указанную общую дозу «уплотненным» методом в течение 10 дней.

При рахите II степени на курс назначают 600000–800000 МЕ. При подостром течении препарат принимают в течение 30–35 дней, при остром – 10–15 дней.

При рахите II–III степени для предупреждения рецидивов рекомендуется назначить детям повторный курс лечения в общей дозе 400000 МЕ, вводимой в течение 10 дней.

При рахите III степени назначают на курс 800000–1000000 МЕ. При подостром течении рахита это количество вводят в течение 40–60 дней, при остром – в течение 10–15 дней.

Для лечения тяжелой формы острого рахита или при сопутствующей пневмонии можно ввести витамин D2 «ударным» методом (в стационаре), при этом дают 600000–800000 МЕ в течение 3–6 дней.

При остеомалации, остеопорозе назначают в день по 3000 МЕ витамина D2 в течение 45 дней.

Применяют также при расстройстве функции околощитовидных желез; в частности, при тетании, костных заболеваниях, вызванных нарушением кальциевого обмена, при некоторых формах туберкулеза, псориазе и др. Для предупреждения приступов тетании назначают до 1000000 МЕ витамина в день.

ФОРМА ВЫПУСКА

Драже 500 МЕ

Р-р масл. орал. 0,0625% во флаконах 5, 10, 15 мл

Р-р масл. 0,125%; 0,5% во флаконах 5, 10 мл

Р-р спирт. орал. 0,5% во флаконах 5 мл

Р-р масл. в капсулах 500, 1000 МЕ

ЭРИТРОМИЦИН* (Erythromycin)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибактериальное действие. Эритромицин, обратимо связываясь с 50 S субъединицей рибосом, в ее «донорской» части, нарушает процесс транслокации и, как следствие, образование пептидных связей между молекулами аминокислот. Эритромицин оказывает бактериостатическое действие в отношении: Грамположительных бактерий – *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (в том числе *beta-hemolytic streptococcus* группы A), *alpha-hemolytic streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium minutissimum*. Грамотрицательных бактерий – *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*. А также некоторых других микроорганизмов – *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamidia trachomatis*, *Entamoeba histolytica*, *Treponema pallidum*, *Listeria monocytogenes*. Препарат хорошо всасывается из ЖКТ, желудочное содержимое и кислая среда

реакции замедляют процесс абсорбции. Максимальная концентрация антибиотика достигается через 2–3 часа после энтерального и через 20 минут после в/в введения. После абсорбции эритромицин хорошо проникает в полости организма (в плевральной, перитонеальной и синовиальной жидкостях его концентрация составляет 15–30% от таковой в крови), а в мышечной ткани, предстательной железе и семенной жидкости антибиотик обнаруживается в концентрациях, создаваемых им в крови. Препарат диффундирует в плохо кровоснабжаемые органы и ткани (его концентрация в среднем ухе составляет 50% обнаруживаемой в крови). Через неповрежденный ГЭБ не проникает. Эритромицин проходит через плацентарный барьер и секретируется в грудное молоко.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Инфекции верхних и нижних дыхательных путей у детей (тонзиллит, ларингит, средний отит, синусит, бронхит), атипичная пневмония, вызванная микоплазмой, хламидией, гнойно-воспалительные заболевания кожи и ее придатков, дифтерия, эритезма, листериоз, легионеллез, профилактика и лечение ревматизма при непереносимости бета-лактамовых антибиотиков.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Заболевания печени, лактация, гиперчувствительность к препарату.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Беременность.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Тошнота, рвота, боли в животе, нарушение функций печени; генерализованные судороги, галлюцинации, нарушения сознания, головокружение, обратимое снижение слуха; желудочковая тахикардия, удлинение интервала QT, аллергические реакции.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Детям: внутрь за 1,5–2 часа до еды от 1 года до 3-х лет – 400 мг/сутки, от 3-х до 6 лет – 500–750 мг/сутки, от 6 до 8 лет – 750 мг/сутки, от 8 до 12 лет – до 1,0 г/сутки, разделив на 4 приема. Ректально (суппозитории), детям от 1 до 3 лет – по 0,4 г в сутки, от 3 до 6 лет – 0,5–0,75 г в сутки, от 6 до 8 лет – до 1 г в сутки; суточная доза делится на 4–6 частей и вводится через 4–6 часов.

Взрослым: внутрь 250–500 мг препарата за 1,5–2 часа до еды 4 раза в сутки. Высшая разовая доза 500 мг, суточная – 2,0 г.

В/в эритромицин вводят взрослым и детям из расчета 15–20 мг/кг/сутки в виде постоянной или прерывистой инфузии. В тяжелых случаях возможно использование высшей дозы препарата, которая составляет 4 г/сутки.

Особые указания: использование эритромицина для в/в инъекций, содержащего бензол, иногда сопровождалось развитием фатального

синдрома Гаспинга у детей, а также острым лекарственным гепатитом у взрослых и детей.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. 0,1; 0,25; 0,5

Табл. покрытые оболочкой 0,1; 0,25

Гранулы для приготовления суспензий орал. 0,125/5 мл; 0,2/5 мл

Суппозитории ректальные 0,05; 0,1

ЭФЕДРИНА ГИДРОХЛОРИД* (*Ephedrine hydrochloride*)**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Альфа- и бета-адреностимулирующее, гипертензивное, положительное ино-, хроно-, дромо- и батмотропное, гипергликемическое, бронхолитическое, психостимулирующее.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Бронхиальная астма, сенная лихорадка, крапивница, сывороточная болезнь и др. аллергические заболевания, риниты, гипотония (операции, спинномозговая анестезия, травмы, кровопотеря, инфекционные заболевания, гипотоническая болезнь и др.), нарколепсия, отравление снотворными и наркотическими средствами, энурез; местно – в качестве сосудосуживающего средства, для расширения зрачка (с диагностической целью).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, бессонница, гипертензия, атеросклероз, органические заболевания сердца, гипертиреоз.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Легкая дрожь, сердцебиение (через 15–30 мин после приема внутрь); нарушение сна, повышение АД, нервное возбуждение, тремор, задержка мочи, потеря аппетита, рвота, усиленное потоотделение, бессонница, сыпь. Не следует назначать эфедрин и содержащие его препараты перед сном.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь детям назначают до 1 года по 0,002–0,002 г, от 2 до 5 лет 0,03–0,01 г, 6–12 лет 0,01–0,02 г на прием.

П/к, в/м, взрослым – по 0,02–0,05 г 2–3 раза в день. В/в, струйно (медленно) – по 0,4–1 мл 5% раствора или капельно в общей дозе – до 0,03 г (в 100–500 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы). Высшие дозы для п/к введения: разовая – 0,05 г, суточная – 0,15 г.

ФОРМА ВЫПУСКА

Табл. детск. 0,002; 0,003; 0,01

Табл. 0,25

Р-р д/ин. 2%; 3% амп. 10 мл

Р-р д/ин. 5%; амп. 1 мл

Капли наз. 2% фл. 10 мл

Алфавитный указатель лекарственных средств

Абомин	329	Аугментин	348
Адреналин	329	Ацетилцистеин	350
Азактан	331	Бактекод	404
Азивокс	330	Бакторедукт	404
Азитрокс	330	Бактрим	404
Азитромицин	330	Бензилпенициллин	352
Азитромицина гидриднат	330	Берлоцид	404
Азитромицина моногидрат	330	Беродуал	353
Азитроцин	330	Беротек	354
Азтреонам	331	Биодроксил	481
Аксерофтол	442	Бисептол	404
Альбумин	332	Бонцефин	488
Альдактон	333	Бромгексин 4 Берлин-Хеми	355
Альфа-D ₃ -Тева	334	Бронал	462
Альфакальцидол	334	Бруламицин	467
Альфаферон	383	Бутадион	355
Альфацет	484	Бутамират	450
Амбробене	335	Ван-альфа	334
Амброгексал	335	Вегациллин	473
Амброксол	335, 405	Веро-азитромицин	330
Амбrolан	335	Верошпирон	357
Амбросан	335	Верцеф	484
Амикацин	337	Вибрамицин	377
Аминофиллин	338,	Виброцил	357
Амоксициллин	340, 348, 474	Видехол	358
Ампизид	342	Викасол	359
Ампиокс	341	Вильпрафен	370
Ампициллин	342	Витамин D ₂	503
Анальгин	343	Витамин D ₃	360
Аноксиллат	340	Витамин А	442
Апо-Ампи	342	Витамин В ₁	464
Апо-Анокси	340	Витамин В ₂	444
Апо-Метронидазол	417	Витамин В ₃	396
Апосульфатрин	404	Витамин В ₆	432
Аргинин	441	Витамин В ₁₂	494
Аспаркам	344	Витамин Е	468
Астафен	394	Витамин РР	396
Астемизол	345	Витамин С	395
Атоксилин	340	Виферон	362
Атралкситин	488	Гараницин	364
Атровент	346	Гексавит	364
Атропина сульфат	347	Гентамицин	364

Гепарин	366	Интерферон альфа-2 рекомбинантный человеческий для инъекций	438
Гепарин натрия	366	Ипратропия бромид	346, 353
Гинальгин	417	Калий-нормин	385
ГИНК	382	Калия и магния аспарагинат	344
Гисманал	345	Калия йодид 200 Берлин-Хеми	386
Глаувент	367	Калия оротат	387
Глауцин	367	Калия хлорид	385
Глибексин	411	Кальция пантотенат	388
Глицин	368	Кальция фолинат	441
Глутаминовая кислота	441	Кальция хлорид	389
Гоноформ	340	Каптоприл	390
Далацин Ц	398	Карбенициллин	391
Данемокс	340	Карбоцистеин	419
Дексаметазон	369	Карбоцистеина лизиновая соль	476
Депосул	453	Карфециллин	392
Десхлорбиомидин	462	Квиносетил	457
Дефлегмин	335	Квифенадин	472
Дефламон	417	Кестин	393
Джозамицин	370	Кетотифен	394
Диазепам	447	Кетоцеф	493
Диазолин	371	Кефзол	482
Дигоксин	372	Кефлекс	485
Дилтиазем	373	Кинекс	457
Димедрол	374	Кислота аскорбиновая	395
Диметинден	357, 471	Кислота никотиновая	396
Дипирон	343	Кларитин	413
Дипразин	376	Кларитромицин	397
Дифенгидрамин	374	Кларотадин	414
Доксициклин	377	Клафоран	490
Домперидон	379	Клацид	397
Дурацеф	481	Клемастин	460
Задитен	394	Клиацил	473
Зенальб-20	332	Климицин	398
Зимакс	330	Клиндамицин	398
Зинацеф	493	Клион	417
Зинерит	380	Кодеин	400
Зиннат	493	Кодипронт	401
Зитролид	330	Кокарбоксилаза	402
Ибидроксил	481	Колимицин	421
Изадрин	381	Коргликон	403
Изониазид	382	Котрим	404
Изопреналин	381	Ко-тримоксазол	403
Интерферон	383	Котримоксазол	404
Интерферон альфа	383	Кознзим В ₁₂	441

Ксилометазолин	430	Оротовая кислота	387
Лазолван	335, 405	Оспамокс	340
Ларипронт	406	Отривин	430
Леводропропизин	409	Пенициллин-фау	473
Левомецетин	407	Пенюдил	342
Левопронт сироп	409	Пентарцил	342
Леворин	410	Пентоксил	431
Лендацин	492	Пентрексил	342
Либексин	411	Перитол	497
Лизоцим	406	Пипольфен	376
Линкомицин	411	Пиридоксин	432
Лонгачеф	492	Плазбумин-20	332
Лоратадин	413, 414	Плазбумин-5	332
Мадрибон	453	Полимиксина М сульфат	433
Мадроксин	453	Постаб-альбумин сухой	332
Мебгидролин	371	Постаб-альбумин-раствор	332
Медазол	417	Преднизолон	434
Медовен	335	Преднизон	436
Метазид	415	Преноксидиазин	411
Метамизол	343	Прометазин	376
Метациклина гидрохлорид	416	Пульмекс	437
Метронидазол	417	Рапидал	462
Мефоксин	488	Реальдирон	383
Мицерин	421	Реаферон	383
Мукопронт	419	Ревит	438
Мукогельван	335	Реколин	383, 438
Натрия салицилат	420	Рекорд В ₁₂ СИГМА-ТАУ	441
Небцин	467	Ремантадин	445
Нелорен	411	Ретинол	442
Неомицин	421	Рибофлавин	444
Нистатин	422	Ринопронт сироп	446
Новотримел	404	Ритер	462
Норсульфазол	423	Рональгин	343
Обрацин	467	Росциллин	342
Оксатамид	424	Роферон А	383
Оксациллин	425	Роцефин	492
Оксивитамин	426	Седуксен	447
Оксидевит D ₃	334, 426	Селтрин	404
Оксиголекальциферол	426	Сефрил	491
Олеандомицин	427	Сефрил А	491
Олететрин	428	Сизомицин	448
Омнопон	429	Синекод	450
Орвагил	417	Синерсул	404
Орибакт	404	Софрамицин	421
Ориприм	404	Спиринолактон	333, 357

Спофадазин	457	Тубазид	382
Стандациллин	342	Уман альбумин	332
Стрептомицин	450	Фенилэфрин	357
Стрептоцид	452	Фенистил	471
Стрептоцид белый	452	Фенистил 24	471
Суламин	457	Фенкарол	472
Сульфадиметоксин	453	Феноксиметилпенициллин	473
Сульфадимезин	454	Фенотерол	353, 354
Сульфадимидин	454	Фервекс от кашля	335
Сульфазин	455	Флагил	417
Сульфаметоксазол	404	Флемоксин	340
Сульфамонетоксин	456	Флемоксин солкютаб	474
Сульфаниламид	452	Флуифорт	476
Сульфапиридазин	457	Фолиевая кислота	477
Сульфатиазол	423	Фосфосерин	441
Сульфатрим	404	Фосфотреонин	441
Сульфазтидол	458	Фрамицин	421
Сумазид	330	Фтивазид	478
Сумамед	330	Фузидат натрия	479
Сумамед форте	330	Фузидин-натрий	479
Суметролим	404	Фуразолин	480
Супрастин	460	Фуральтадон	480
Тавегил	460	Халиксол	335
Тарацеф	484	Хиконцил	340
Тарцефоксим	490	Хинифурил	481
Телдан	462	Хлорамфеникол	407
Терпингидрат	461	Хлоропирамин	460
Терфед	462	Хлороцид	407
Терфена	462	Цеклор	484
Терфенадин	462	Цепорин	487
Тетрациклин	428, 462	Цефадроксил	481
Тиамин	464	Цефазолин	482
Тиамин бромид	464	Цефаклор	484
Тиментин	465	Цефалексин	485
Тинсет	424	Цефалоридин	487
Тобрамицин	467	Цефалотин	486
Токоферол	468	Цефамезин	482
Тофрин	462	Цефокситин	488
Трексил	462	Цефотаксим	490
Триамцинолон	469	Цефрадин	491
Триметоприм	404, 470	Цефтриаксон	492
Тримопан	470	Цефуроксим	493
Тримосул	404	Цианокобаламин	494
Триприм	470	Циклосерин	496
Трихопол	417	Циплин	404

Ципрогептадин	497	Эритромицин	505
Цыгалан	498	Этазол	458
Эбастин	393	Этальфа	334
Эвкабал	500	Эуфиллин	338,
Элькар	501	Эуфилонг	338,
Эпинефрин	329	Эфедрина гидрохлорид	507
Эргокальциферол	503	Эфлоран	417

Лицензия ИД № 03959 от 07.02.2001.

Подписано в печать 19.08.2002. Формат 60×88/16. Гарнитура Pragmatica. Печать офсетная.
Бумага офсетная № 1. Усл. печ. л. 32. Тираж 2000 экз. Заказ 3158.

Издательский дом «МЕДПРАКТИКА-М»,

Москва, Волоколамское ш. 4, ул. Полярная 31а, стр. 1.
Тел. 158-4702, E-mail: id@medpractika.ru; www.medpractika.ru

Отпечатано с готовых диапозитивов в ФГУП «Производственно-издательский комбинат ВИНТИ».
140010, г. Люберцы Московской обл., Октябрьский пр-т, 403.

Тел. 554-21-86