

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ДЛЯ СТОМАТОЛОГОВ

Учебник для студентов стоматологических факультетов

Допущено Департаментом образовательных программ и стандартов профессионального образования Министерства образования России в качестве учебника для студентов медицинских ВУЗов.

Авторский коллектив

Смоленская государственная медицинская академия (СГМА)

Страчунский Леонид Соломонович член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор

Беденков Александр Вячеславович

Московский государственный медико-стоматологический университет

Верткин Аркадий Львович - д.м.н., профессор

Прохорович Елена Адамовна - д.м.н., профессор

Полосьянц Ольга Борисовна – к.м.н, доцент.

Городецкий Виталий Вениаминович – к.м.н, доцент.

Оглавление

Предисловие

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

Настоящее учебное пособие предназначено для обучения студентов стоматологических факультетов медицинских ВУЗов основам КФ. Его содержание соответствует программе по КФ, утвержденной в 2002 году **Департаментом образовательных программ и стандартов профессионального образования Минобрнауки России**.

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

Список сокращений и обозначений

- А-В (блокада) – атриовентрикулярная (блокада)
- АДФ - аденозиндифосфат
- АМП - антимикробные препараты
- АМФ - аденозинмонофосфат
- АРП - антиретровирусные препараты
- В/в – внутривенно
- ВААРТ - высокоактивная антиретровирусная терапия
- ВИЧ - вирус иммунодефицита человека
- ГАМК_A-рецептор – подтип А рецептора гамма-аминомаслянной кислоты (тормозного медиатора ЦНС)
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ЗГТ – заместительная гормональная терапия
- ИАП 1 – ингибитор тканевого активатора плазминогена
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИП - ингибиторы протеазы ВИЧ
- КФ – клиническая фармакология
- ЛП – лекарственный препарат
- ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение
- ЛС – лекарственное средство.
- МАК – минимальная альвеолярная концентрация
- НИОТ - нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ
- ННИОТ - нунуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ
- НР - нежелательная реакция
- ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов
- ПАБК – парааминобензойная кислота
- ПАВ – поверхностно-активные вещества
- ПГ – простагландины
- РСВ - риносинцитиальный вирус
- СОПР – слизистая оболочка полости рта
- СТГ – Соматотропный гормон.

ТАФ – тромбоцитарно-агрегационный фактор

ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

ЦМВ - цитомегаловирус

ЦНС – центральная нервная система

ЧД – частота дыхания

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЧСС – частота сердечных сокращений

Основные термины и понятия

Введение

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

Диапазон лекарств, применяемых в стоматологии в настоящее время, неуклонно возрастает. Так в если 70-х годах в России врачи стоматологи использовали около 100 наименований препаратов, а в 90-х – уже более 500. При этом происходит, как замена старых препаратов на новые, более эффективные, так и расширение показаний к применению, а, следовательно, и увеличение спектра применяемых препаратов.

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

Для использования ЛП в стоматологии существуют следующие показания:

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

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

проводимой медикаментозной терапии, что повышает риск нежелательных лекарственных взаимодействий.

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

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

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

Раздел 1 Общие вопросы клинической фармакологии

Глава 1 Предмет клинической фармакологии

Клиническая фармакология – наука, изучающая взаимодействие лекарственных средств с организмом здорового и больного человека и занята проблемами их рационального, безопасного и эффективного использования.

Предметом изучения КФ является система лекарство – пациент, т.е. эффективность и безопасность лекарственных средств в условиях клинической практики.

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

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

В круг проблем, которые решает КФ, входят:

- разработка рациональных эффективных и безопасных схем лекарственной терапии с учетом конкретной клинической ситуации, их экономическая оценка
- клинические испытания новых ЛП и исследование эффектов известных препаратов с целью уточнения показаний к их применению
- информирование и обучение врачей и студентов рациональному использованию ЛП

Основным документом, регламентирующим обращение лекарственных средств в России является «Федеральный Закон о лекарственных средствах», принятый Государственной Думой и одобренный Советом Федерации.

Как указано в статье 1, ...настоящий Федеральный закон регулирует отношения, возникающие в связи с разработкой, производством, изготовлением, доклиническими и клиническими исследованиями лекарственных средств, контролем их качества, эффективности, безопасности, торговлей лекарственными средствами и иными действиями в сфере обращения лекарственных средств.

В соответствии с Федеральным законом под *лекарственным средством* понимают ... вещества, применяемые для профилактики, диагностики, лечения болезни, предотвращения беременности, полученные из крови, плазмы крови, а также органов, тканей человека или животного, растений, минералов, методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся также вещества растительного,

животного или синтетического происхождения, обладающие фармакологической активностью и предназначенные для производства и изготовления лекарственных средств (фармацевтические субстанции) (в ред. от 22.08.2004 N 122-ФЗ).

Лекарственные препараты - дозированные лекарственные средства, готовые к применению.

Лекарственные препараты имеют несколько названий:

- химическое название
- международное непатентованное название (МНН), как правило, рекомендованное ВОЗ и утвержденное официальными органами, под которыми ЛП обозначен в различных нормативных документах и рекомендациях по диагностике, профилактике и лечению
- торговые или фирменные названия, которые являются коммерческой собственностью фирмы-производителя.

В Федеральном законе приводятся также определения таких понятий как безопасность, эффективность лекарственных средств, определяются параметры их качества:

безопасность лекарственных средств – характеристика лекарственных средств, основанная на сравнительном анализе их эффективности и оценки риска причинения вреда здоровью;

эффективность лекарственных средств – характеристика степени положительного влияния лекарственных средств на течение болезни;

качество лекарственных средств – соответствие лекарственных средств государственному стандарту качества лекарственных средств.

Не существует единой классификации ЛП. Их подразделяют на группы в зависимости от терапевтической цели (обезболивающие, противовирусные), фармакологического эффекта (антикоагулянты, бронходилататоры), химической структуры (опиоиды, бензодиазепины), по нозологическому принципу (средства для лечения кариеса, гингивитов). В клинической практике, как правило, используют смешанную классификацию, что делает выбор препарата более удобным. Этот «смешанный» подход применен и в настоящем учебном пособии.

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

Глава 2. Фармакодинамика.

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

2.1 Механизмы действия лекарственных средств.

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

Можно выделить несколько *типов механизмов действия ЛС*.

1. *Действие на специфические рецепторы*. Большинство рецепторов представляют собой белковые макромолекулы, избирательно чувствительные к определенным химическим соединениям. ЛС, прямо возбуждающие или повышающие функциональную активность рецептора называются *агонистами (стимуляторами)*, а ЛС, препятствующие взаимодействию с рецепторами эндогенных и экзогенных агонистов, называются *антагонистами (блокаторами)*. Некоторые ЛС, которые блокируют рецептор, могут частично и стимулировать его, т.е. обладают свойствами, как агониста, так и антагониста. Их называют *частичными агонистами*. Их эффекты зависят от дозы. Например, налорфин в обычных дозах выступает как антагонист опиоидов по отношению к их угнетающему действию на дыхательный центр, но в больших дозах может усиливать угнетение дыхания.

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

Быстроту и прочность связи ЛС с рецепторами обозначают термином "*аффинитет*". При высоком аффинитете к рецепторам нужный эффект достигается при небольшой концентрации препарата. При увеличении дозы, а, следовательно, и концентрации лекарства, оно вступает в связь с рецепторами, к которым у него меньший аффинитет, что ведет к

увеличению числа фармакологических эффектов, снижению селективности действия препарата.

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

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

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

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

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

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

Виды действия лекарств.

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

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

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

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

В зависимости от широты спектра действия ЛС можно разделить на обладающие специфическими и неспецифическими эффектами. К последним относятся те, которые обладают широким спектром фармакологических эффектов и влияют на разные системы биологического обеспечения. Обычно представляет значительные трудности выявить и точно оценить их действие. К ним относятся витамины, растительные адаптогены. Как правило, если ЛС обладает низкой избирательностью и действует на многие ткани и органы, то оно способно вызывать и большее количество неблагоприятных реакций.

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

ЛС проявляют высокую степень избирательности или *селективность* действия, если они изменяют активность системы только в определенной ее части или в одном органе. Чем

меньше доза препарата и чем менее прочна его связь с рецептором, тем более селективно его действие. Однако селективность ЛС зависит от дозы и больших ее значениях пропадает.

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

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

- целенаправленный синтез препаратов (рациональный дизайн лекарств). В этом случае синтезируют лекарство на основе информации о строении соответствующего ему рецептора. Это стало возможным только в последние десятилетия, когда были выделены многие рецепторы и изучена их структура. Однако избирательность не всегда возможна с биологической точки зрения. Так, например, противоопухолевые препараты действуют на быстро делящиеся клетки не только опухолевые, но и в других тканях (костномозговые, эпителии кишечника и т.д.), а препараты, блокирующие бета-адренорецепторы действуют на них, независимо от локализации: и в миокарде, и в мускулатуре бронхов. Таким образом, модификация структуры ЛС не всегда способствуют повышению избирательности его действия.
- избирательный транспорт ЛС в зону, где оно должно действовать. Этого можно достигнуть прицельным введением препарата в зону действия, например использование небулайзеров для доставки бета-2-агонистов в бронхи при приступе бронхиальной астмы, или использованием специальных лекарственных форм (например, комплекс лекарство-антитело селективное по отношению к клеткам опухоли, липосомальные формы антибиотиков).

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

2.2. Изменение действия лекарственных средств при длительном применении

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

- кумуляция,
- сенсibilизация,
- толерантность (привыкание) и тахифилаксия,
- синдром отмены
- пристрастие и зависимость (см. Главу 7).

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

Сенсibilизация (лат. *sensibilis* – повышенная чувствительность) – повышенная чувствительность организма животного или человека или отдельных органов к воздействию каких-нибудь раздражителей. Она может быть результатом либо иммунологической перестройки, либо неаллергических процессов. В первом случае на препарат, обладающий аллергенными свойствами (или приобретающий их в организме), образуются антитела, которые накапливаются и реагируют с лекарством при следующем его введении. В результате этого развиваются аллергические реакции. При этом процесс сенсibilизации зависит от использованной дозы, а разрешающая доза может быть и минимальной. Важно, что существует перекрестная аллергия, то есть возможно развитие аллергической реакции на лекарства со сходной химической структурой и вследствие этого обладающие сходными аллергенными свойствами, например, сульфаниламиды и новокаин. Сенсibilизация, не связанная с аллергическими реакциями, может быть обусловлена повышением одними препаратами чувствительности тканевых рецепторов к другим лекарствам. Например, повышение чувствительности миокарда к адреналину при фторотановом наркозе, ведет к развитию сердечных аритмий в случае введения последнего.

Толерантность (лат. *tolerantia* – терпение) – снижение чувствительность к применяемому ЛС. В результате чего теряется действие препарата, что приводит к необходимости повышения дозы для получения эффекта, который раньше достигался при

применении меньшей дозы. Это состояние может быть связано с уменьшением всасывания или увеличением метаболизма в результате индукции ферментов. Развитие устойчивости к лекарству может быть обусловлено и снижением чувствительности рецепторов или истощением механизмов, участвующих в активации лекарственного средства или в механизме его действия. При применении антибактериальных средств снижение эффективности лечения может быть связано с развитием устойчивости возбудителей и носит название резистентности. Возможна перекрестная толерантность между лекарственными средствами близкими по химической структуре. Иногда встречается так же природная толерантность, обусловленная наследственными факторами. Сверхбыстрое развитие толерантности после приема одной или нескольких доз ЛС называется тахифилаксией.

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

2.3. Дозирование лекарственных средств.

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

разовую дозу – количество ЛС на один прием;

суточную дозу – количество ЛС принятое в течение суток;

курсовую дозу - количество ЛС принятое за весь курс лечения;

среднюю терапевтическую дозу – доза ЛС наиболее часто используемая в терапевтической практике;

нагрузочная доза – при необходимости быстро создать высокие концентрации препарата в крови первая дозы (нагрузочная) выше, чем последующие;

поддерживающая доза – количество ЛС необходимая для поддержания терапевтической концентрации препарата в крови;

высшая разовая доза – количество ЛС, применяемая при недостаточности терапевтического эффекта средней разовой терапевтической дозы;

высшая суточная терапевтическая доза – количество ЛС применяемая при недостаточности терапевтического эффекта средней суточной терапевтической дозы;

токсическая доза – количество ЛС вызывающее токсические эффекты;

летальная доза – количество ЛС приводящее к летальному исходу.

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

Глава 3. Фармакокинетика

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

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

3.1. Всасывание лекарственных средств

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

Преодоление мембран осуществляется 5 механизмами:

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

Это наиболее важный механизм проникновения и распределения лекарств в тканях организма. Лекарственное средство проникает через биологическую мембрану пассивно со скоростью, пропорциональной разнице концентраций по обе ее стороны. При этом не требуется затрат энергии. Если лекарственное вещество является слабой кислотой, то в кислой среде оно будет находиться в неионизированной форме, что улучшает его проникновение через биологические мембраны, и внутрь его надо назначать после еды, когда кислотность желудочного сока максимальна. Если же оно обладает слабыми основными свойствами, то его лучше назначать до еды (за 1–1,5 часа) или спустя 1–2 часа после приема пищи, когда кислотность желудочного сока самая низкая.

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

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

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

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

Облегченный транспорт – подобен активному транспорту. Он может осуществляться против градиента концентрации, но не сопровождается потреблением энергии. Транспортные системы данного механизма строго специфичны для каждого вещества (например, для витамина В₁₂).

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

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

3.2. Основные пути введения лекарственных средств

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

А. Энтеральное введение – введение лекарства через пищеварительный тракт.

1. *Через рот (per os, внутрь)* назначается большинство средств в связи с простотой использования данного пути. При этом чаще всего абсорбция осуществляется в основном в проксимальных отделах тонкой кишки. На этот процесс влияет скорость эвакуации из желудка и активность перистальтики (при замедлении эвакуации или ускорении прохождения через кишечник абсорбция снижается). Ретардные формы лекарств (формы с медленным высвобождением) всасываются в толстой кишке.

2. *Сублингвально или буккально* лекарственные средства применяются с целью увеличения скорости достижения максимальной плазменной концентрации (T_{Cmax}) и для исключения *эффекта первого прохождения через печень* (см. ниже). Все это происходит благодаря обильной васкуляризации СОПР и тому, что кровь из сосудов полости рта попадает в системный кровоток, минуя печень. К достоинствам этого пути относится также отсутствие влияния на препарат соляной кислоты желудка и моторики ЖКТ. Абсорбцию легко прервать, выплюнув лекарственную форму.

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

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

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

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

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

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

1. *Внутрисосудистое введение* препаратов различается по смыслу и эффективности в зависимости от используемого сосуда. При внутривенном назначении обычно преследуется получение быстрого и выраженного эффекта. Внутриаартериальный путь используется редко и преимущественно для создания высокой концентрации препарата в определенном регионе. Эндолимфатические методики также разработаны для получения локальной высокой концентрации. Внутрисосудистые пути обеспечивают наиболее точное дозирование препарата и полное его поступление в системный кровоток (особенно внутривенный). Быстро выводящиеся препараты вводят путем внутривенных капельных инфузий, что позволяет поддерживать стабильную концентрацию в крови. В то же время, существует большая опасность передозировки, а также риск возникновения тромбозов и тромбофлебитов, инфицирования сосудистого катетера.

2. *Внутримышечное и подкожное введение* препаратов, хотя по сравнению с пероральным и позволяет получать более высокие T_{max} и быстрее их достигать, однако определенные ограничения этих путей связаны с присутствующим здесь механизмом абсорбции. При нарушении регионального кровотока и микроциркуляции или при

системных нарушениях микроциркуляции, наблюдаемых при шоке, стрессе (в частности, болевом стрессе) всасывание замедляется, и теряется эффект, а повторные введения лекарства могут привести к кумуляции препарата и передозировке. Внутримышечное введение чревато развитием постинекционных инфильтратов с возможным их инфицированием и развитием гнойных осложнений. Повторные подкожные инъекции инсулина вызывают атрофию жировой ткани, нарушение всасываемости препарата.

3. *Ингаляционное введение* предназначено для газообразных веществ и летучих жидкостей. При этом лекарственные средства быстро абсорбируются и элиминируются, что позволяет управлять концентрацией и контролировать действие препарата. Такой метод введения лекарств в первую очередь применяется в анестезиологии. Нередко к данному пути относят введение аэрозольных лекарственных форм, созданных для получения местного эффекта, например, бронходилатации у пациентов с ХОБЛ. Такой трактовке способствует и название приспособлений, с помощью которых эти препараты применяются – «дозированные ингаляторы». Однако, поскольку в этих случаях наивысшие концентрации, обуславливающие лечебный эффект, создаются в тканях бронха, а абсорбция в системный кровоток минимальна и определяет лишь нежелательные эффекты, более целесообразно ингаляции аэрозолей рассматривать как вариант местного лечения.

4. *Трансдермальное введение* обычно используется для получения длительного эффекта. В данном случае применяются специальные системы в виде мазей или пластырей, высвобождение лекарства из которых происходит постепенно. Это обеспечивает равномерную чрезкожную абсорбцию лекарства, позволяет поддерживать постоянную концентрацию препарата в крови. Таким путем могут вводиться нитраты, фентанил (для длительного обезболивания у онкологических больных). У детей, особенно первых лет жизни, кожа имеет тонкий роговой слой, и всасывание через нее происходит так же легко, как и при приеме внутрь или при нарушении целостности кожных покровов, что требует особой осторожности использования у них данного пути.

5. *Интраназальное введение*, хотя и принято относить к парентеральным путям, по сути, занимает промежуточное положение между парентеральным и местным применением. Подслизистое пространство носа имеет прямое сообщение с субарахноидальным пространством обонятельной зоны головного мозга, куда и поступает лекарство из полости носа. При этом пути введения хорошо всасываются липофильные вещества. Его используют для препаратов, действующих на ЦНС (при обезболивании, премедикации, лечении мигрени), когда получение системной концентрации лекарства в крови не является целью.

б. *Местное применение* лекарственных средств на кожу и слизистые оболочки, в полости, цереброспинальную жидкость преследует цель создания максимальных локальных концентраций при минимальной абсорбции лекарства. Это позволяет достичь выраженного лечебного эффекта препарата в нужной зоне и минимизировать системные нежелательные эффекты. Тем не менее, полностью предупредить системные нежелательные эффекты невозможно в связи с наличием какой-то степени абсорбции препарата и развития резорбтивного действия. Местное применение лекарств широко используется в стоматологии для лечения СОПР и твердых тканей зуба. Поэтому именно врачи-стоматологи наиболее часто сталкиваются с резорбтивным действием лекарств при их местном применении, что обусловлено особенностями строения тканей полости рта и их кровоснабжения.

Процесс абсорбции можно охарактеризовать полнотой и скоростью всасывания:

- *полнота всасывания* – часть дозы, всосавшаяся в кровь (в %);
- *скорость всасывания* отражают 3 показателя
 - константа скорости абсорбции (K_a),
 - время достижения максимальной концентрации ($T_{C_{max}}$),
- *период полуабсорбции* ($T_{1/2a}$) – время поступления в кровь из места введения половины дозы;
- *максимальная концентрация* (C_{max}) – наибольшая концентрация лекарства в системном кровотоке зависит, прежде всего, от полноты всасывания, однако на ее величину влияет также скорость всасывания и даже активность процесса распределения.

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

Пресистемная элиминация

При приеме препарата внутрь, кроме биологических мембран, стоящих на пути из просвета кишечника в кровь, имеется еще один фактор, ограничивающий поступление лекарства в системный кровоток – *печеночный метаболизм*. Лекарственное вещество, поступающее из ЖКТ по воротной вене в печень, может подвергнуться ферментативному разрушению, в связи с чем в системный кровоток попадает лишь часть (иногда незначительная часть) принятой дозы. Данный феномен носит название «*эффект первого*

прохождения через печень». Так, некоторые лекарственные средства, обладая высокой абсорбцией, попадают в системный кровоток в очень небольшом количестве, не оказывающем терапевтического эффекта. Этот эффект характерен для быстро метаболизирующихся (см. фазу биотрансформации) средств и при значительной выраженности исключает возможность приема соответствующего препарата внутрь (например, антиаритмик лидокаин). В других случаях его можно корректировать увеличением дозы, которая оказывается значительно выше, чем при внутривенном введении (верапамил, морфин, пропранолол). Весьма демонстративным в этом плане является пример нитроглицерина. Эффект первого прохождения через печень у этого препарата достигает 85-97% дозы, что объясняет необходимость его назначения «в обход» печени (сублингвально или внутривенно) и делает бессмысленным нередко встречающееся назначение внутрь «капель Вотчала» (раствор нитроглицерина в ментоле).

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

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

Кроме перечисленных факторов на биодоступность влияют еще и особенности технологии приготовления лекарственной формы. Поэтому биодоступность одного и того же активного вещества, выпускаемого в разных лекарственных формах или в лекарствах различных производителей, может колебаться в широких пределах. Однако такие колебания

существенно затрудняют эффективное и безопасное дозирование лекарственных средств. В связи с этим перед регистрацией лекарства необходимо провести исследование биодоступности нового препарата в сравнении с эталонным лекарственным средством. В результате получается информация о сравнительной биодоступности или о *биоэквивалентности*.

3.3 Распределение в организме, связь с белками

Связь с белками крови. Многие лекарственные вещества обладают выраженным физико-химическим сродством к макромолекулам, в связи с чем, попав в кровь или лимфу, они связываются с белками, и находятся в крови в виде двух фракций: свободной и связанной. Больше всего лекарств (салицилаты, пенициллины, сульфаниламиды и многие др.) связываются с основным сывороточным белком – альбумином. В меньшей степени в этом процессе принимают участие глобулины, кислый альфа₁-гликопротеид, липопротеиды, форменные элементы. Некоторые лекарства связываются одновременно с несколькими структурами.

Фармакологически активна только свободная, несвязанная фракция лекарства. Лишь она способна проникать через клеточные мембраны, влиять на специфические мишени, подвергаться превращениям под влиянием ферментов или экскретироваться из организма. Связь лекарства с белком достаточно непрочная, образование и распад комплекса «лекарство-белок» происходит быстро. Благодаря этому свободная и связанная фракции находятся в равновесии: в связанном виде вещество циркулирует в крови до тех пор, пока концентрация свободной фракции не снизится, после чего происходит высвобождение его части, что обеспечивает стабильность плазменной концентрации. Иными словами, связавшись с белками крови, препарат образует депо.

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

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

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

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

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

Распределение может существенно меняться в зависимости от ряда характеристик самого организма:

- интенсивности регионарного кровотока в физиологических условиях (наиболее активно кровоснабжаются сердце, печень, почки, железы внутренней секреции);
- проницаемости мембран и соответствующих барьеров (например, гематоэнцефалического, плацентарного) для данного вещества в норме и при патологии (см. ниже);
- нарушений гемодинамики и микроциркуляции при стрессе, шоке, хронической сердечной недостаточности, в результате чего уменьшается кровенаполнение

интенсивно снабжаемых кровью органов (тормозится инактивация препарата в печени, экскреция с мочой);

- наличие в полостях застойных и воспалительных выпотов, в которых способны накапливаться гидрофильные лекарственные вещества).

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

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

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

значение для назначения препаратов с малой *терапевтической широтой* (см. ниже).

3.4. Биотрансформация лекарственных средств

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

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

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

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

В-третьих, существует ряд препаратов, которые, будучи сами фармакологически неактивными, представляют собой как бы транспортные вещества. Они метаболизируются

до фармакологически активных веществ только после абсорбции и прохождения через печень, например, муколитик бромгексин, или при попадании в вирус, например, противовирусное средство ацикловир. Такие препараты называются *пролекарствами*. Со временем иногда появляется возможность отказаться от них, перейдя к выпуску непосредственно активного начала: вместо не применяющегося сегодня фенацетина («пролекарства») широко используется его активный дериват – парацетамол.

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

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

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

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

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

Хотя, как уже указывалось, конечной целью биотрансформации служит «дезинтоксикация», из лекарственных средств могут образовываться эпоксиды и азотосодержащие оксиды, способные вступать во взаимодействие с белками, повреждая их и

делая чужеродными для организма. В результате запускается иммунный ответ и процесс аутоагрессии. Повреждая клеточные мембраны, нарушая синтез нуклеиновых кислот эпоксиды, азотосодержащие оксиды и некоторые другие метаболиты вызывают процессы канцерогенеза, мутагенеза или тератогенеза. Среди таких потенциально опасных лекарств в качестве примера можно назвать дифенгидрамин (димедрол) и триметоприм (составная часть комбинированного препарата ко-тримоксазола – бисептола, бактрима и др.)

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

Особо необходимо подчеркнуть, что в случаях, когда каждая из фаз выступает в качестве самостоятельной биотрансформирующей системы (например, окисление алкоголя до углекислого газа и воды или ацелирование сульфаниламидов), высокая активность одной из них обычно сочетается с низкой активностью другой (что детерминировано генетически). Так, среди коренных северных народов очень высок процент «быстрых ацетиляторов», что сочетается с низкой способностью к окислению ксенобиотиков и плохой переносимостью алкоголя.

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

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

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

3.5. Выведение лекарственных средств из организма

Экскретироваться из организма лекарства могут с любыми жидкостями (моча, слюна, пот, желчь, грудное молоко и т. д.), а летучие (газообразные и летучие жидкости для наркоза, эфирные масла, например, камфара) – и с выдыхаемым воздухом. Однако на практике для подавляющего большинства лекарственных средств в качестве пути выделения клиническое значение имеют почки и ЖКТ. В зависимости от гидро- или липофильности, способности фильтроваться, секретироваться и реабсорбироваться в почках, способности секретироваться в желчь и абсорбироваться в кишечнике лекарственные вещества и их дериваты (если средство подверглось биотрансформации) выделяются одним из этих двух основных путей. Выделение лекарственных средств с молоком важно у кормящих матерей, а со слюной имеет значение в развитии нежелательных действий со стороны полости рта.

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

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

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

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

Таким образом, почками, как правило, выделяются гидрофильные ионизированные и полярные молекулы (исходные вещества и продукты биотрансформации). А поскольку степень их ионизации изменяется при различных значениях рН, почечная экскреция лекарств может существенно зависеть от рН мочи, которая сама может меняться под влиянием других лекарственных средств (см. гл. «Взаимодействие лекарств») или пищи. Например, ацетилсалициловая кислота, диссоциируя в щелочной среде, которая создается в результате

потребления определенных пищевых продуктов или при приеме некоторых лекарств, становится менее растворимой, и ее реабсорбция снижается, а экскреция увеличивается. Этот эффект используется при передозировке данного препарата и ему подобных средств.

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

- часть дозы, не всосавшаяся в ЖКТ (в неизменном виде);
- неизменное вещество и, чаще, его дериваты, секретированные печенью в желчь и экскретированные с желчью в просвет кишки;
- часть дозы, биотрансформировавшаяся в желудке и кишечнике (в виде дериватов);
- неизменное вещество или его дериваты, экскретированные стенкой желудка или кишки.

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

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

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

Для большинства лекарств общий клиренс – величина постоянная, не зависящая от концентрации. Однако у некоторых, например, фенитоина (дифенина), ацетилсалициловой кислоты (аспирина) клиренс непостоянен, и элиминация – процесс насыщаемый, зависящий от дозы и концентрации.

Общий клиренс складывается из печеночного и почечного клиренсов данного препарата. Органный клиренс обычно зависит либо от скорости кровотока через этот орган, либо от концентрации вещества в крови, либо от обоих этих факторов. Это зависит от активности биотрансформации вещества, имеющегося запаса соответствующих ферментов, степени связывания лекарства с белками. Во всяком случае, назначая препарат, выводящийся каким-либо путем, необходимо хотя бы на качественном уровне оценить кровоток в органе, обеспечивающем этот путь – кровоснабжение почек и печени при шоке, застойной сердечной недостаточности, состоянии кровообращения в печени при алкогольном циррозе печени и т. п.

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

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

3.6 «Оригинальные» препараты и «генерики», биоэквивалентность лекарственных средств.

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

обилия препаратов с одним генерическим названием можно выделить оригинальные препараты и воспроизведенные (генерики).

В соответствии с Федеральным законом оригинальные ЛС - лекарственные средства, поступившие в обращение с зарегистрированными собственными названиями; воспроизведенные ЛС (генерики) – лекарственные средства, поступившие в обращение после истечения срока действия исключительных патентных прав на оригинальные лекарственные средства.

Появление на рынке большого количества препаратов–генериков привело к необходимости оценивать их эквивалентность оригинальному лекарственному средству.

Выделяют три вида эквивалентности: фармацевтическую, биологическую и терапевтическую.

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

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

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

регистрационным требованиям для определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов, выпускаемых несколькими производителями».

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

Глава 4. Взаимосвязь фармакодинамики и фармакокинетики.

Зависимость эффекта от концентрации лекарства в плазме крови

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

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

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

Зависимость выраженности эффекта от дозы графически отображается в виде кривой «доза-эффект». По оси «Х» откладываются величины доз, а по оси «У» – выраженность ответов (эффекта). Поскольку обычно даже небольшое увеличение дозы приводит к существенному нарастанию эффекта, используется полулогарифмическая шкала. При этом можно наглядно видеть, что чем выше доза, тем сильнее эффект. Однако с определенного уровня дальнейшее увеличение дозы может сопровождаться уменьшением нарастания эффекта, а затем нарастание эффекта вообще прекращается. Нежелательные действия чаще развиваются при применении лекарственных средств, эффект которых резко усиливается по мере увеличения дозы. Соотношение безопасности и эффективности лекарственного средства описывается показателем, определяемым в эксперименте на животных – *терапевтическим индексом*. Этот показатель рассчитывается как отношение 50% летальной и эффективной доз.

Обычно больной получает лекарство через определенные интервалы времени. Хотя связь между дозой препарата и его концентрацией в плазме носит линейный характер (рис. 4.1), зависимость эффекта от дозы может быть прослежена далеко не у всех препаратов. Это обусловлено особенностями фармакокинетики соответствующих средств («насыщаемость»

процесса абсорбции, вариабельность эффекта первого прохождения через печень и степени связывания с белками крови, различия в аффинитете к мишени и др.). В связи с этим более объективной характеристикой эффективности лекарственного средства является зависимость его действия от концентрации лекарства в плазме крови, что отображается кривой «концентрация-эффект» (рис. 4.2). Эта кривая строится по результатам обследования некоторого числа лиц, обычно – здоровых добровольцев, и является усредненной характеристикой препарата, а не индивидуальной характеристикой испытуемого. По этой кривой можно найти очень важный показатель действия лекарства – *минимальную терапевтическую концентрацию* или *минимальный терапевтический уровень*. За этот уровень принимается концентрация, при которой достигается 50%-ый эффект (эффект, равный 50% максимального). Для большинства лекарств существует так же кривая "концентрация–эффект" для нежелательного действия. Вместе обе кривые определяют допустимый минимум и максимум концентрации препарата в плазме. Интервал от минимального терапевтического уровня до концентрации, при которой появляются первые признаки токсического действия, называется *терапевтическим диапазоном* (*терапевтическим окном* или *коридором безопасности*). Отношение верхней границы терапевтического диапазона к нижней называется *терапевтической шириной* и служит количественной характеристикой безопасности препарата. Необходимо еще раз подчеркнуть, что кривая "концентрация-эффект" отражает усредненную закономерность группы пациентов и при лечении конкретного больного может служить лишь общим ориентиром.

Рисунок 4.1

Рисунок 4.2

Графическое отображение динамики плазменной концентрации лекарства можно обозначить как кривую «концентрация-время». Если на этот график нанести две горизонтальные линии, соответствующие минимальной и максимальной терапевтической концентрации, то получается наглядное изображение терапевтического диапазона (рис. 4.3). Адекватное дозирование лекарственного средства преследует цель поддержания его концентрации в пределах этого интервала. Терапевтический диапазон может смещаться вверх при развитии у больного толерантности к данному лекарственному средству или при его конкурентном антагонизме с другим препаратом. В этих случаях для получения терапевтического эффекта требуется создание более высоких концентраций препарата в плазме (правда без превышения предельно допустимых разовых и суточных доз). При повышенной чувствительности или синергизме с другими лекарственными средствами терапевтический диапазон смещается вниз, при этом для достижения терапевтического

эффекта потребуется меньшая концентрация препарата в плазме, для чего снижаются дозы, и уменьшается кратность введения.

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

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

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

В случаях, когда существует зависимость «концентрация–эффект», для обеспечения безопасного применения трудно дозируемых ЛС возможно определение их концентрации в плазме повторно на протяжении курса лечения. Такой контроль называется *терапевтическим мониторингом*. Проведение его оправданно: если эффект препарата трудно определить количественно, например, при предупреждении приступов эпилепсии,

аритмий; при использовании ЛС с малой терапевтической широтой (аминогликозиды); для диагностики передозировки лекарств и ее коррекции. Не имеет смысла проводить терапевтический мониторинг, если можно легко выявить эффект препарата, и на этом основании провести коррекцию его дозы, например, измеряя АД при гипотензивной терапии, уровень гликемии при лечении сахароснижающими препаратами и др.

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

По прошествии $T_{1/2}$ плазменная концентрация снижается до 50% (по определению) от исходного уровня, после 2 $T_{1/2}$ – до 25%, после 3 $T_{1/2}$ – до 12,5%, а после 4 $T_{1/2}$ – до 6,25%. Если начальная концентрация препарата в плазме была в пределах терапевтического диапазона, то уровень в 6,25%, как правило, значительно ниже минимальной терапевтической концентрации. Поэтому принято считать, что через 4 $T_{1/2}$ после введения последней дозы лекарство уже не оказывает никакого фармакологического действия.

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

Характер кривой «концентрация-время» зависит от режима дозирования, который складывается из начальной дозы, кратности назначения лекарства и момента прекращения лекарственной терапии. Полный клинический эффект применяемой дозы препарата проявляется при установлении стабильной равновесной концентрации. При проведении

лекарственной терапии важным условием получения необходимого эффекта является скорость достижения равновесной концентрации в пределах терапевтического диапазона. Как указывалось в гл. 3, при адекватной кратности введения время достижения равновесной концентрации составляет 5–7 $T_{1/2}$. Если препарат имеет большой период полувыведения, то требуется длительное время для достижения равновесной концентрации и развития терапевтического эффекта. В этом случае при необходимости быстрого получения терапевтического эффекта лечение начинают с ударных (насыщающих) доз.

Стабильная равновесная концентрация имеет две важные особенности:

- средняя концентрация препарата в плазме определяется суточной дозой, между ними существует линейная зависимость; например, при удвоении дозы средняя концентрация в плазме так же удваивается;
- колебания концентрации лекарства в плазме определяются частотой введения препарата – при одной и той же суточной дозе более частое введение дает меньшие колебания концентрации; при непрерывном инфузионном введении колебания отсутствуют; пролонгированные лекарственные формы, формы с медленным высвобождением так же дают меньшие колебания плазменной концентрации препарата; при изменении дозы лекарственного средства (повышении или снижении) новая стабильная концентрация устанавливается примерно через 4 периода полувыведения.

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

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

Глава 5. Влияние различных факторов на действие лекарственных средств.

5.1. Особенности клинической фармакологии лекарственных средств у беременных, кормящих.

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

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

- *1-я неделя беременности* – стадия предимплантационного развития. В это время токсическое действие лекарственных факторов проявляется, чаще всего, гибелью зародыша.
- *Стадия органогенеза*, которая продолжается около 8 недель. Особенно высокий риск поражения плода в первые 3-6 недель после зачатия. Используемый в это время при лечении беременной женщины лекарственный препарат может:
 - не оказать видимого воздействия на плод;
 - вызвать самопроизвольный выкидыш;
 - вызвать грубую сублетальную аномалию развития того органа, который наиболее интенсивно развивался в момент приема матерью лекарства (истинный тератогенный эффект);
 - стать причиной не столь значительного, но необратимого обменного или функционального нарушения (скрытая эмбриопатия), которое может проявиться в дальнейшем в течение жизни.
- *18-22 недели беременности*, когда у плода быстро меняется биоэлектрическая активность головного мозга, активно формируется кровеносная, эндокринная системы

Лекарственные препараты, назначаемые беременной непосредственно перед родами, могут повлиять на их течение и вызвать различные нарушения у младенцев, особенно недоношенных, в первые часы и дни жизни. Среди действий ЛС у беременной выделяют эмбриотоксическое, эмбриолетальное, тератогенное и фетотоксическое.

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

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

Лекарственные препараты высокой степени риска	Лекарственные препараты средней степени риска	Лекарственные препараты умеренной степени риска
<p>Цитостатики</p> <p>Противогрибковые антибиотики</p> <p>Противоопухолевые антибиотики</p> <p>Иммунодепрессанты</p> <p>Половые гормоны (андрогены, диэтилстильбестрол)</p>	<p>Антибиотики</p> <p>Противопротозойные препараты (производные аминохинолина)</p> <p>Противосудорожные препараты (фенитоин, карбамазепин)</p> <p>Противопаркинсонические препараты</p> <p>Соли лития</p> <p>Глюкокортикостероиды (системного действия)</p> <p>НПВП</p> <p>Гипогликемические пероральные средства</p> <p>Нейролептики</p> <p>Этиловый спирт</p> <p>Антикоагулянты непрямого действия</p> <p>Антитиреоидные препараты (мерказолил, йодиды)</p> <p>Бупивакаин</p> <p>Мепивакаин</p>	<p>Сульфаниламиды</p> <p>Метронидазол</p> <p>Транквилизаторы</p> <p>Половые гормоны (эстрогены)</p> <p>Артикаин</p> <p>Лидокаин</p> <p>Пропранолол</p> <p>Диуретики</p>

Во многих странах используют деление лекарственных препаратов на категории в зависимости от возможного риска неблагоприятного действия на плод, утвержденные

Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США - FDA (Food and Drug Administration).

Таблица 5.2. Категории лекарственных препаратов, в зависимости от действия на плод, утвержденные FDA.

Категория лекарственных препаратов	Действие на плод
А	в результате адекватных и строго контролируемых исследований не выявлено риска неблагоприятного действия на плод в первый триместр беременности и отсутствуют данные о подобном риске в последующие триместры
В	изучение репродукции на животных не выявило риска неблагоприятного действия на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено
С	изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено, однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск
Д	имеются доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике, однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск.
Х	Испытания на животных или клинические испытания выявили нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике; риск, связанный с применением ЛС у беременных, превышает потенциальную пользу.

Механизмы неблагоприятного влияния на плод лекарственных препаратов, полученных от матери во время беременности:

- непосредственное воздействие на эмбрион, вызывающее летальный, токсический или тератогенный эффекты;

- изменение функциональной активности плаценты (сужение сосудов) с нарушением газообмена и обмена питательными веществами между матерью и плодом;
- нарушение динамики биохимических процессов в материнском организме, влияющее косвенно на физиологическое состояние плода;
- нарушение гормонального, витаминного, углеводного и минерального балансов в организме беременной женщины, негативно влияющее на плод.

При назначении ЛС при беременности следует учитывать следующие моменты:

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

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

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

При токсикозе беременных вследствие задержки жидкости во внеклеточном пространстве меняется распределение ЛП. Падает клубочковая фильтрация, нарушается печеночный метаболизм, удлиняется период их полувыведения, что ведет к повышению плазменной концентрации и возможному развитию токсических эффектов (табл. 5.3).

Таблица 5.3. Изменение фармакокинетики лекарственных препаратов при беременности.

Фармакокинетический параметр	Направленность изменения	Примечание
Абсорбция	Снижение на поздних сроках беременности в виду замедления скорости эвакуации из желудка в кишечник	

Связь с белками	влияет на скорость и количество поступившего через плаценту лекарственного препарата (чем теснее связь с белками матери, тем меньшее количество поступает к плоду)	Для высоколипофильных лекарственных препаратов не имеет существенного значения
Объем распределения	Увеличение видимого объема распределения лекарственных препаратов вследствие увеличения ОЦК и общей массы тела	Не имеет клинического значения, т.к. одновременно увеличивается клиренс и снижается связанная фракция лекарственного препарата
Метаболизм	пониженная конъюгация и окисление увеличение сульфатизации Не меняется клиренс лекарственных препаратов с высоким коэффициентом печеночной экстракции	
Выделение	возрастает клубочковая фильтрация и элиминация лекарственных препаратов, которые выделяются преимущественно почками. На поздних сроках беременности возможно замедление почечного кровотока и уменьшение выведения лекарственных препаратов	В поздние сроки беременности на выведения лекарственных препаратов влияет положение тела беременной

Факторы, предрасполагающие к риску развития нежелательных эффектов у матери, плода, новорожденного при стоматологическом лечении беременной или кормящей пациентки:

- I триместр беременности;
- повторная беременность, особенно у многорожавшей женщины;
- возраст беременной женщины (старше 25 лет);

- отягощенный акушерско-гинекологический анамнез;
- анамнез, отягощенный соматической патологией, особенно заболеваниями органов элиминации (печень, почки, кишечник);
- беременность, протекающая с токсикозом;
- использование препаратов, проникающих через плаценту и в грудное молоко;
- значительная доза препарата;
- особенности нервно-психического статуса пациентки и негативное отношение пациентки к беременности и предстоящим родам.

Лекарства и вскармливание грудным молоком.

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

При лактации следует избегать применения витамина А, НПВП (за исключением парацетамола), атропина, барбитуратов, бензодиазепинов, высоких доз витамина Д, ГКС системного действия, ко-тримоксазола, препаратов лития, эритропозтинов, многих антибактериальных препаратов. Для избежания ошибок врач, прежде чем дать кормящей матери рекомендации по медикаментозной терапии, должен посмотреть инструкцию по применению лекарственного препарата и справочную литературу.

Влияние на плод и новорожденного препаратов, используемых в стоматологической практике

1. Антибактериальные препараты:

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

β-лактамы антибиотики.

- Пенициллины (особенно полусинтетические производные) способны проникать через плаценту, однако токсического действия при этом обычно не возникает. Степень проникновения их через плацентарный барьер находится в обратной

зависимости от степени связывания с белками плазмы крови. Эти препараты лишены тератогенных и эмбриотоксических свойств и могут быть использованы при беременности, если у пациентки нет к ним аллергии;

- Цефалоспорины. Повреждающего действия препаратов на плод не выявлено. Могут быть использованы во время беременности (Н. А. Hirsch 1971; В. Г. Кукес, 1999). При их использовании следует учитывать возможность развития гипопротромбинемии и риск развития кровотечений из-за снижения обмена витамина К в печени. При грудном вскармливании их нежелательное действие может проявиться в виде сенсбилизации плода и положительной реакции Кумбса.

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

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

Для стоматолога важно знать, что с введением тетрациклина связывают нарушение остеогенеза у плодов и отложение тетрациклина в твердых тканях с последующей гипоплазией эмали и развитием «желтых зубов».

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

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

Макролиды. Сведений о тератогенном действии таких препаратов, как эритромицин, олеандомицин, кларитромицин, азитромицин, рокситромицин и др., нет, однако имеются сообщения о развитии гипербилирубинемии и угнетении эмбриогенеза, в связи с чем следует

избегать назначений макролидов при беременности. Имеются данные о проникновении в грудное молоко кларитромицина и эритромицина.

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

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

Сульфаниламиды. Сульфаниламиды длительного действия (сульфадиметоксин, сульфален), а также комбинированные препараты сульфаниламида с триметопримом (ко-тримоксазол) не рекомендуется применять, так как они могут оказать тератогенное действие в конце гестационного периода, что проявится у плода и/или новорожденного ядерной желтухой, метгемоглобинемией, гемолизом эритроцитов, билирубиновой энцефалопатией. Ко-тримоксазол может дополнительно нарушить обмен фолиевой кислоты у матери и плода за счет триметоприма. При грудном вскармливании сульфаниламиды, активно накапливаясь в молоке, могут вызвать гипербилирубинемия, гемолитическую анемию (особенно при недостатке глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), поражение почек, печени и аллергию у младенца. Противопоказаны эти препараты при кормлении детей до 6-месячного возраста.

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

Нитрофураны. Применение фурадонина, фурагина, фуразолидона, фурациллина нежелательно, так как их использование может стать причиной гемолиза крови и

гипербилирубинемии в послеродовом периоде. Они обладают фетотоксическим действием. Аналогичные осложнения могут возникать при грудном вскармливании.

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

2. Нестероидные противовоспалительные препараты:

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

НПВП при беременности должны применяться только короткими курсами и по строгим показаниям, если невозможно этого избежать. Препаратом выбора в качестве анальгетика можно считать парацетамол.

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

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

В литературе имеются данные, свидетельствующие о воздействии на плод, подобные аспирину, у других НПВП (индометацина, ибупрофена, напроксена, диклофенака). У новорожденных применение ацетилсалициловой кислоты опасно развитием синдрома Рея, а его регулярный прием в больших дозах способен вызывать антиагрегантный эффект.

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

3. Антигистаминные средства

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

Особенности проведения стоматологических вмешательств у беременных пациенток

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

- для плановой санации ротовой полости беременной женщины целесообразно выбрать период времени между 13-й и 32-й неделями беременности. В этот период уже закончен органогенез плода, заканчивается формирование или уже сформировалась плацента, функционирует фетоплацентарное кровообращение, в определенной степени стабилизирована гемодинамика, улучшились показатели иммунологического статуса;
- экстренная стоматологическая помощь беременным женщинам должна оказываться в любые сроки, с учетом сопутствующей патологии пациентки;
- в любом периоде беременности стоматологические вмешательства должны проводиться абсолютно безболезненно. Контроль над болью обеспечивается использованием соответствующих местных анестетиков, психотерапевтической поддержки и, по показаниям, премедикации.

5.2. Влияние возраста, сопутствующих заболеваний, курения, алкоголя на клиническую фармакологию лекарственных препаратов.

Влияние возраста на клиническую фармакологию лекарственных препаратов.

1. Лекарственная терапия у детей.

У новорожденных, младенцев и детей младшего возраста повышено всасывание лекарств при местном применении, особенно если кожа и слизистые воспалены. Поэтому возможны системные токсические реакции при применении мазей и кремов, содержащих

ГКС, противогрибковые препараты, борную кислоту. Описаны летальные исходы от применения при ожогах спреев, содержащих аминогликозиды и полимиксины.

Глюкокортикостероиды системного действия вызывают замедление роста и физического развития у детей. При использовании этих препаратов в виде ингаляций необходим тщательный мониторинг.

Таблица 5.4. Возрастные группы в фармакологии.

Недоношенные новорожденные	24-40 недель
Новорожденные	0-2 месяцев
Младенцы	2-12 месяцев
Дети	1-12 лет
Подростки	12-20 лет
Взрослые	20-65 лет
Пожилые	Старше 60 лет

Практические аспекты применения лекарственных препаратов у детей.

Дозирование лекарств. Простое уменьшение «взрослой» дозы лекарства может быть недостаточно. Дозы для детей рассчитывают исходя из возраста, массы или площади поверхности тела. Но наиболее безопасно использование препарата в педиатрической дозе, которая указана в инструкции по использованию лекарственного препарата. Большинство препаратов, разрешенных к применению у детей, имеют установленные рекомендуемые производителем педиатрические дозы.

Выбор лекарственной формы. Дети часто отказываются от уколов и испытывают затруднения при приеме таблеток или капсул, поэтому предпочтение следует отдать жидким пероральным и местным ЛФ. При этом преимущество имеют те из них, которые не содержат глюкозы и снабжены калиброванными медицинскими ложками или специальными дозирующими устройствами.

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

2. Лекарственная терапия у пациентов пожилого возраста и стариков.

Несмотря на то, что к пожилым относят пациентов старше 65 лет, старение происходит с разной скоростью у разных людей, и поэтому индивидуальные различия у этой категории пациентов весьма велики.

Важность выделения специальной гериатрической фармакологии обусловлена:

- Увеличением доли пожилых и старых людей среди населения развитых стран. Так количество людей в возрасте 75-80 лет на планете ежегодно возрастает на 2,4%, а в России они составляют около 30 млн. человек. При этом в развитых странах 12% населения составляют пожилые и старики, а потребляют они около 25-30% лекарств.
- Нежелательными действиями ЛП у этой возрастной категории, которые у них развиваются в 2-3 раза чаще, чем у пациентов молодого и среднего возраста.
- Полипрагмазией, встречающейся у этой возрастной группы особенно часто. В среднем они принимают при амбулаторном лечении 3-4 препарата, что увеличивает риск развития нежелательных лекарственных взаимодействий.
- Измененной реакцией на препараты, обусловленной снижением функциональных возможностей органов и систем, увеличением частоты сочетанных заболеваний, нарушениями питания, несоблюдением режима приема ЛП.
- Снижением памяти у пожилых людей, психическими расстройствами, ограничением финансовых возможностей, различными неблагоприятными социальными факторами.

У пациентов старших возрастных групп существенно меняются фармакокинетические параметры применяемых препаратов (табл. 5.5). Это обусловлено не только возрастными изменениями, но и хроническими заболеваниями, нарушениями питания, возможным злоупотреблением лекарствами (слабительными, НПВП и т.п.).

Таблица 5.5. Особенности фармакокинетики лекарственных препаратов у лиц старших возрастных групп.

Фармакокинетические параметры	Характер изменения	Результат действия
Абсорбция	Уменьшенная кислотность желудочного сока, ферментативная активность секрета поджелудочной железы. Снижение моторной функции ЖКТ, всасывающей поверхности кишечника за счет	Изменение скорости, полноты всасывания лекарственных препаратов, кальция, железа, тиамина, цианкобаламина

	<p>атрофии ворсин, мезентериального кровотока</p> <p>Хронические заболевания</p> <p>Несбалансированная диета</p> <p>Прием антацидов, слабительных, спазмолитиков</p>	
Распределение	<p>Уменьшение мышечной массы, воды</p> <p>Увеличение содержания жира</p> <p>Нарушения циркуляции (снижение сердечного выброса, скорости кровотока, микроциркуляции)</p> <p>Гипоальбуминемия</p>	<p>Уменьшение объема распределения и увеличение содержания водорастворимых лекарственных препаратов в плазме крови.</p> <p>Повышение объема распределения и опасность кумуляция жирорастворимых лекарственных препаратов.</p> <p>Нарушение транспорта лекарственных препаратов в ткани</p> <p>Увеличение свободной активной фракции лекарственных препаратов в плазме и, вследствие этого – терапевтических и нежелательных эффектов</p>
Метаболизм	<p>Атрофия паренхимы печени, ЗСН, несбалансированное и недостаточное питание ведут к снижению активности микросомальных ферментов, печеночного кровотока</p>	<p>Увеличение пресистемного метаболизма лекарственных препаратов с высоким печеночным клиренсом, удлинение $T_{1/2}$ и концентрации лекарственных препаратов в крови,</p>
Выведение	<p>Снижение почечного кровотока,</p>	<p>Удлинение $T_{1/2}$ и</p>

	клубочковой фильтрации, количества функционирующих нейронов, канальцевой секреции Снижение респираторной функции	концентрации лекарственных препаратов в плазме Сниженная экскреция летучих препаратов, ограничено применение ингаляционных анестетиков
--	---	---

Особенности фармакодинамики у лиц старших возрастных групп, по сравнению с более молодыми пациентами, обусловлены снижением количества специфических рецепторов, в то же время их чувствительность к лекарственным препаратам может быть повышена и/или извращена. Может трансформировать реакцию на лекарства снижение физической активности, нарушения водно-электролитного баланса, витаминная и минеральная недостаточность, преобладание процессов возбуждения в нервной системе над процессами торможения. В целом считается, что пожилые люди более чувствительны к ряду ЛП, назначение которых у них должно быть ограничено или требует особой осторожности (табл. 5.6).

Таблица 5.6. Лекарственные препараты, применение которых у пациентов пожилого и старческого возраста требует особой осторожности.

Лекарственные препараты	Нежелательные действия у пациентов пожилого и старческого возраста
Лидокаин	Повышение риска нарушения сознания, парестезий, нарушения дыхания, гипотензии, судорог
Гипотензивные средства	Риск ортостатической гипотензии
Блокаторы бета-адренорецепторов	Изменение чувствительности (усиление или ослабление), спутанность сознания при применении липофильных препаратов, нарушение расстройств периферического кровообращения, гипотермия
Нитраты	Снижение АД, ухудшение мозгового кровообращения
Стимуляторы бета-2-адренорецепторов	Снижение чувствительности, эффективности
Наркотические анальгетики	Повышение чувствительности, риск респираторного коллапса
НПВП	Риск кровотечений, гиперкалиемии, почечной недостаточности

Глюкокортикостероиды	Риск остеопороза
Антигистаминные препараты	Более выраженное седативное действие, задержка мочи, повышение внутриглазного давления у больных с сужением передней камеры глаза
Фенотиазины	Ортостатическая гипотензия
Бензодиазепины	Повышение чувствительности к диазепаму, нитразепаму, флуразепаму
Диуретики	Дегидратация, нарушения электролитного обмена (гипокалиемия), гипергликемия, гиперурикемия, аритмии
Аминогликозиды	Высокий риск нефро- и ототоксичности

Основные правила назначения ЛС пожилым людям:

- Необходимо рассматривать надобность и возможность уменьшения дозы.
- Для коррекции дозы для препаратов, выводимых через почки в неизменном виде использовать клиренс креатинина.
- В случае применения метаболизируемых препаратов начинать с малых доз.
- Сокращать количество приемов лекарств до 1-2 раз в сутки.
- Осуществлять частый контроль за лечением, особенно при применении препаратов с низким терапевтическим индексом.
- Составлять карточки с описанием принимаемых препаратов, режима приема и дозы.
- Использовать устройство для дозирования препаратов.

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

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

Никотин, бензопирен и их производные способны изменять активность микросомальных ферментов печени и ускоряет метаболизм ряда ЛП (теофиллина, кофеина, пропранолола, диазепама, аминазина). Поэтому курение следует учитывать как фактор, влияющий на эффективность медикаментозной терапии.

Алкоголь при хроническом применении повышает активность печеночных ферментов, что увеличивает метаболизм ЛП и может вести к снижению их плазменной концентрации и терапевтической эффективности. В то же время алкогольное поражение печени нарушает биотрансформацию лекарств, что ведет к удлинению периода полувыведения, повышению их концентрации в плазме и усилению как терапевтического,

так и токсического эффектов. Это доказано для барбитуратов, бензодиазепинов, изониазида, фуросемида, пропранолола, ампициллина.

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

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

У больных с хроническими гепатитами и циррозами печени снижается печеночный кровоток, развиваются порто-кавальные анастомозы, по которым лекарственные препараты попадает в системную циркуляцию, минуя печень. Вследствие печеночно-клеточной недостаточности нарушаются процессы микросомального окисления. Все эти изменения сопровождаются снижением метаболизма, увеличением периода полувыведения и повышением концентрации лекарственных препаратов в плазме крови. Дополнительными факторами, повышающими риск развития токсических эффектов, являются гипоальбуминемия, холестаза, печеночная энцефалопатия. У больных с хроническими заболеваниями печени дозы лекарственных препаратов снижают. Применять лекарства следует с большой осторожностью, контролируя развитие нежелательных лекарственных действий.

5. Особенности клинической фармакологии лекарственных препаратов при хронических заболеваниях почек

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

5.3. Влияние генетических факторов

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

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

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

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

К числу распространенных наследственных дефектов относится недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) которая играет важную роль в обмене углеводов, в том числе в эритроцитах, где она катализирует окисление глюкозо-6-фосфата в 6-фосфоглюконат. В этой реакции образуется восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ * H₂), который в дальнейшем используется для восстановления глутатиона (при участии глутатионредуктазы), а также частично метгемоглобина в гемоглобин. Восстановленный глутатион защищает гемоглобин и тиоловые ферменты, поддерживающие нормальную проницаемость мембран эритроцитов, от окислительного действия различных веществ, в том числе и лекарственных препаратов. При приеме ряда лекарственных препаратов (сульфаниламидов, нитрофурантоина, левомецетина) у этих лиц развивается острый гемолитический криз вследствие падения содержания в них

восстановленного глутатиона и дестабилизации мембран. Гемолитические кризы у таких людей вызывают не только ЛП, но и конские бобы (лат. *Vicia faba*), поэтому заболевание еще называют фавизмом. Токсическими веществами конских бобов являются продукты гидролиза В-гликозидов (вицин и конвицин), которые обладают сильным окислительным действием, в 10-20 раз превосходящим таковое аскорбиновой кислоты. Как правило, болезнь начинается внезапно: появляется озноб и резкая слабость, снижается число эритроцитов, а затем развивается коллапс. Иногда фавизмом страдают даже грудные дети, матери которых употребляли в пищу конские бобы. Распространенность этого дефекта наиболее велика у представителей негроидной расы (10-20%) и евреев сефардов азиатского происхождения (около 50%). Количество людей, у которых соответствующие препараты вызывают гемолиз, варьирует в популяции от 0 до 15%, а в некоторых местностях достигает 30%. Недостаточность Г-6-ФДГ и фавизм распространены в Азербайджане. В 60-х годах в республике было запрещено выращивание конских бобов, что привело к значительному снижению частоты заболевания. Людей с недостаточностью Г-6-ФДГ следует предупреждать об опасности применения соответствующих препаратов, а также необходимости исключения из пищевого рациона конских бобов, крыжовника, красной смородины. Больные с дефицитом Г-6-ФДГ должны помнить о том, что их дети также могут страдать аналогичным заболеванием.

Другая значимая генетическая аномалия связана с ферментом псевдохолинэстеразой, содержащимся в сыворотке крови и различных тканях и обеспечивающим гидролиз эфиров холина и различных алифатических и ароматических кислот. При введении лицам со сниженной активностью псевдохолинэстеразы деполяризирующего миорелаксанта сукцинилхолина (дитилин) вместо ожидаемого кратковременного (2-3 мин) расслабления скелетных мышц, сопровождающегося остановкой дыхания, наблюдается длительный (2-3 ч) паралич мускулатуры, связанный с замедленным разрушением препарата. Генетический дефект образования псевдохолинэстеразы наследуется по рецессивному типу, его частота в большинстве популяций не превышает 2-4%, однако в некоторых – частота гетерозиготного носительства мутантного аллеля значительно выше. Таковы, например, популяции чехов и словаков (7%), евреев Ирана и Ирака (10%). Частота гомозиготного носительства в них достигает 1:400. В Южной Индии число людей с полным или почти полным отсутствием активности псевдохолинэстеразы составляет 2,5%. При возникновении длительного апноэ при применении сукцинилхолина необходимо внутривенно ввести свежую донорскую кровь с нормальной активностью псевдохолинэстеразы. При этом сукцинилхолин быстро

гидролизует, и его действие прекращается. К такому же результату приводит внутривенное введение раствора псевдохолинэстеразы, выделенной из донорской крови.

Некоторые генетические аномалии, сопряженные с измененным действием лекарств приведены в табл. 5.7.

Таблица 5.7. Генетические аномалии, приводящие к измененному действию ЛС.

Фермент, его аномалия	Лекарственные препараты и пищевые продукты	Клинические проявления
Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы	сульфаниламиды, нитрофурантоин, левомецетин Конские бобы	Гемолитические кризы
Недостаточность метгемоглобинредуктазы	нитроглицерин, сульфаниламиды, хлорамфеникол, парааминосалициловая кислота, антипирин	Метгемоглобинемия
Атипичная псевдохолинэстераза	сукцинилхолин	Длительный паралич поперечнополосатой мускулатуры с остановкой дыхания
Повышение активности синтетазы d-аминолевуленовой кислоты	барбитураты, сульфаниламиды, эстрогены, амидопирин, диклофенак, гризеофульвин, некоторые транквилизаторы и противосудорожные, алкоголь	Порфирия (приступы кишечной колики, полиневриты, судороги, мышечные параличи, психические расстройства и т.д.)
Недостаточность ацетилтрансферазы	Изониазид, сульфадимезин, гидралазин, празозин	Головная боль, головокружение, тошнота, рвота, боли за грудиной, раздражительность, бессонница, тахикардия,

		полиневрит и другие нежелательные эффекты вследствие замедленного метаболизма препаратов
Недостаточность каталазы (см. Главу 27)	Перекись водорода	Рецидивирующие воспалительные процессы в полости рта с изъязвлениями десен их атрофией, выпадением зубов, в более тяжелых случаях – альвеолярная гангрена с распространением на мягкие ткани и кости челюстей.

Контрольные вопросы.

- При беременности считается наиболее безопасным применение лекарств, относящихся к следующей категории по классификации FDA:
 - категории А
 - категории В
 - категории С
 - категории Д
 - категории Х
- Наибольший риск развития нежелательных действий лекарств на плод:
 - в первые 8 недель беременности
 - на 18 – 22 неделях беременности
 - на 26 – 28 неделях беременности
 - правильно А и Б
 - все правильно
- У беременных при нетяжелом стоматологическом вмешательстве наиболее безопасно применение в качестве анестетика:
 - бупивакаина
 - мепивакаина
 - дроперидола
 - артикаина
 - возможно применение всех вышеуказанных препаратов

4. На проникновение лекарственного препарата через плаценту влияет:
- А. молекулярный вес лекарственного препарата
 - Б. липофильность лекарственного препарата
 - В. срок беременности
 - Г. способность плаценты метаболизировать лекарственный препарат
 - Д. все вышеуказанное
5. Дозы лекарств снижают у:
- А. детей
 - Б. женщин
 - В. кормящих матерей
 - Г. правильно А и Б
 - Д. все вышеуказанное правильно
6. У стариков риск относительной передозировки лекарственных препаратов обусловлен:
- А. нарушением абсорбции лекарственных препаратов
 - Б. снижением активности микросомальных ферментов печени
 - В. увеличением печеночного кровотока
 - Г. снижением реабсорбции в почечных канальцах
 - Д. всем вышеуказанным
7. У пациентов пожилого возраста на абсорбцию лекарственных препаратов влияют все факторы, кроме:
- А. снижение кислотности желудочного сока
 - Б. прием слабительных средств
 - В. увеличение содержания жира в организме
 - Г. снижение ферментативной активности секрета поджелудочной железы
 - Д. атрофия ворсин слизистой оболочки ЖКТ
8. При хронической алкогольной интоксикации с поражением печени увеличивается период полувыведения:
- А. барбитуратов
 - Б. бензодиазепинов
 - В. пропранолола
 - Г. правильно А и Б
 - Д. правильно А, Б и В
9. Фактором, способствующим повышению плазменной концентрации свободной фракции лекарственных препаратов при ХПН, является:

- А. нарушение выделительной функции почек
- Б. гипоальбуминемия
- В. снижение пресистемной печеночной элиминации
- Г. правильно А и Б
- Д. правильно Б и В

10. Фармакогенетика изучает:

- А. врожденные уродства, обусловленные действием лекарственных препаратов
- Б. генетически обусловленные изменения фармакокинетики лекарственных препаратов
- В. изменения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, обусловленные мутациями генов
- Г. биоэквивалентность лекарственных препаратов
- Д. все вышеуказанное

Глава 6 Нежелательные действия лекарственных препаратов. Лекарственная зависимость

6.1. Нежелательные действия (эффекты) лекарственных препаратов

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

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

Классификация

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

Классификация по характеру течения

Реакции типа А – частые, предсказуемые НД, являющиеся следствием известного фармакологического механизма. Это дозозависимые (так называемые, усиливающиеся) реакции, которые могут наблюдаться у любого пациента. В зависимости от причин выделяют реакции а) фармацевтически обусловленные, б) фармакокинетически обусловленные и в) фармакодинамически обусловленные.

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

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

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

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

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

Реакции типа А.

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

1. Фармацевтически обусловленные НД зависят от качества ЛП. Например, развитие пирогенной реакции и бактериемии при использовании загрязненных бактериями или пирогенами форм для внутривенного введения. Употребление препаратов с истекшим сроком годности также может сопровождаться появлением нежелательных реакций на продукты распада, в частности развитие синдрома Фанкони, обусловленного действием продуктов распада тетрациклина. Возможно изменение системной доступности активного вещества вследствие замены наполнителей. Так, повышение доступности фенитоина при замене сульфата

кальция на лактозу привело в 1960 г. к «эпидемии» осложнений от его применения в Австралии.

2. Фармакокинетически обусловленные НД из-за изменения концентрации препарата в крови, сопровождаются как усилением его эффекта и развитием токсических реакций, так и снижением терапевтического действия. Могут иметь в своей основе:
 - a. Фармакогенетические причины (см. Главу 6) - врожденное, генетически обусловленное замедление и снижение метаболизма препаратов.
 - b. Изменение абсорбции ЛС, на которую влияют состав лекарственного препарата, время приема лекарства и его связь с приемом пищи, моторная и секреторная функции желудочно-кишечного тракта, сопутствующие заболевания, лекарственные и пищевые взаимодействия и др.
 - c. Распределение – влияют региональный кровоток, содержание белков в плазме крови, тканевое связывание, лекарственные взаимодействия.
 - d. Метаболизм препаратов в печени, изменяющийся при нарушении ее функции или их замедленное выведение через почки при почечной недостаточности. В таких случаях требуется уменьшение поддерживающей дозы.
 - e. Лекарственные взаимодействия, например при совместном применении с препаратами влияющими на систему ферментов цитохрома Р450 (см. Главу 8).
3. Фармакодинамически обусловленные происходят из-за уменьшения или увеличения числа рецепторов, изменения их чувствительности в том числе обусловленные болезнью, генетическими (расовыми) особенностями, нарушением водно-электролитного баланса. Наблюдаются при использовании нескольких ЛС, обладающим однотипным действием.

Реакции типа В.

Иммунологические – для них характерны отсутствие связи с фармакологическим действием препарата, дозозависимость, интервал между первым воздействием препарат и появлением последующих нежелательных реакций. Поэтому все, так называемые, аллергические пробы потенциально опасны.

Факторы риска развития иммунологических реакций:

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

Реакции гиперчувствительности делятся на четыре типа (табл. 7.1):

I тип (анафилаксия) – крапивница, ринит, бронхиальная астма, ангионевротический отек, анафилактический шок.

Обусловлены образованием цитотропных антител, в первую очередь класса иммуноглобулинов E (реагинов), которые фиксируются на тучных клетках, базофилах, связываются с аллергенами, циркулирующими в крови. Это ведет к высвобождению биологически активных веществ (гистамина, серотонина, ацетилхолина, медленно реагирующей субстанции). Они провоцируют спазм гладкой мускулатуры, понижение проницаемости капилляров и т. п. В этих реакциях участвуют так же эозинофилы, гепарин, фосфолипаза, тромбоцитарноактивирующие факторы, простагландины. Делятся анафилактические реакции на *ранние и поздние*, развивающиеся через 3 часа и длящиеся 12-24 часа. У больных бронхиальной астмой могут индуцироваться одновременно двойные реакции: и ранние и поздние.

II тип (цитотоксическая гиперчувствительность) – тромбоцитопения, нейтропения, гемолитическая анемия. Реакции этого типа часто вызывают рифампицин, анальгин, фенилбутазон, пенициллин, цефалоспорины, хинин, хинидин, метронидазол. Циркулирующие антитела IgG, IgM, взаимодействуют с гаптеном, который связан с поверхностью клетки или антигеном. Это сопровождается активацией комплимента и лизисом клетки.

III тип (повреждение иммунными комплексами, феномен Артюса). Примером реакций этого типа могут служить сывороточная болезнь, острый интерстициальный нефрит, экзогенный аллергический альвеолит, дерматиты при приеме пенициллинов, НПВП. В крови больных циркулируют комплексы антиген-антитело (IgG), которые фиксируют и активизируют C3 компонент комплимента. Комплекс откладывается в тканях, при этом активизируется комплемент и повреждается капиллярный эндотелий. Реакция индуцируется через 2-4 часа после встречи с антигеном, достигает максимума через 6-8 часов и может

продолжаться несколько суток. Повреждение встречается там, где чаще задерживаются патологические иммунные комплексы – почки, легкие, кожа.

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

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

Тип	Эффекторы	Проявления
I Анафилактическая	IgE, мастоциты	Крапивница, отек Квинке (аспирин), системная анафилаксия (белковые препараты, прокаин)
II Цитотоксическая	Нейтрофилы, макрофаги, IgG, IgM, NK	Гемолитическая анемия (пенициллин, метилдопа)
III Имунокомплексная	АГ + АТ	Сывороточный синдром (пенициллин, гидрохлоротиазид)
IV Клеточно-опосредованная	Т-лимфоциты	Контактный дерматит (фурациллин; неомицин)

Таблица 6.2. Лекарственные препараты, дающие перекрестные аллергические реакции. (А.В.Караулов, 2002).

Препарат	Препараты, дающие перекрестные реакции
Пенициллин	Природные, полу- и синтетические пенициллины, цефалоспорины
Левомецетин	Синтомицин
Стрептомицин	Все аминогликозиды
Тетрациклин	Все тетрациклиновые антибиотики, олететрин, олеандомицин
Сульфаниламиды	Новокаин, тримекаин, дикаин, ко-тримоксазол, альмагель А, солутан, ПАСК, гипотиазид, сульфокамфокаин, фуросемид, триампур, бутамин, букарбан
Аспирин и др. салицилаты	Все НПВП

Эуфиллин	Супрастин, этамбутол
Пипольфен	Аминазин, флорпромазин, алимемазин, тизерцин, пропазин, тиопроперазин
Йод	Солутан, кардиотраст, раствор Люголя, энтеросептол
Пиперазин	Циннаризин

Псевдоаллергические реакции – клинически имитирующие аллергические реакции, но не имеющие иммунологического механизма. Они обусловлены высвобождением биологически активных веществ (гистамина, серотонина) из тучных клеток под влиянием лекарств. К реакциям этого типа относятся анафилактоидные реакции при приеме аспирина, введении ванкомицина, анестетиков, рентгеноконтрастных средств, гемолиз под действием сульфаниламидов, кожная сыпь при лечении ампициллином, которая исчезает без отмены препарата. В клинике часто бывает трудно отличить псевдоаллергические реакции от истинных аллергических реакций.

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

Реакции типа С.

Среди них различают:

- Адаптивные реакции организмы, проявляющиеся в виде формирования физической, психической зависимости (см. стр.). При формировании физической зависимости развивается толерантность к ЛП и увеличение потребности в нем. При этом отмена лекарства ведет к развитию абстинентного синдрома. Вариантом лекарственной зависимости являются наркомания, токсикомания, алкоголизм;
- Синдром отмены, который может развиваться при внезапном прекращении приема препарата, например, бета-адреноблокатора и быть связан с повышением концентрации катехоламинов, провокацией ишемии и повреждением миокарда. В качестве другого примера можно привести синдром острой надпочечниковой недостаточности при отмене глюкокортикостероида, степень выраженности которого зависит от ежедневной дозы и длительности его приема. Если пациенту, недавно прекратившему прием препарата, предстоит оперативное лечение, например экстракция зуба, то в зависимости от объема стоматологического

вмешательства требуется кратковременное повторное его назначение (см. также Главу 2).

- Снижение чувствительности, ускользание эффекта при длительном приеме лекарственного препарата (см. Главу 2). Примером может служить снижение антиангинального эффекта нитратов при длительном приеме, для восстановления чувствительности к которым требуется прервать прием препарата на несколько дней.
- «Парамедикаментозными» НД обозначают реакции, обусловленные психогенными факторами, например, после ознакомления с аннотацией на ЛП. В ряде случаев сюда же можно отнести снижение терапевтической эффективности после замены привычного для больного препарата на другой, аналогичный, но производимый другой фирмой.

Реакции типа D.

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

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

Нарушение репродукции:

- Снижение фертильности – цитотоксические препараты приводят к бесплодию как у мужчин, так и у женщин.
- Тератогенное действие – нарушения развития плода чаще проявляются при использовании ЛП в первый триместр беременности. Ряд препаратов противопоказан в более поздние сроки. Более подробно этот вопрос разбирается в Главе 6.

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

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

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

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

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

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

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

Клинические проявления НД ЛС многообразны, в зависимости от локализации представлены в табл. 6.3.

Таблица 6.3. Клинические проявления НД.

Орган, система органов	Симптомы и синдромы	Препараты
Кожа и ее производные	Эксфолиативный дерматит, синдромы Стивенса-Джонсона и Лайела	Пенициллины, барбитураты, сульфаниламиды, салицилаты, антидепрессанты, фенитоин и др.
	Крапивница, ангионевротический отек (отек Квинке), пятнисто-папулезные высыпания	Антибиотики, НПВП, ингибиторы АПФ, противодиабетические препараты, барбитураты
	Контактный дерматит	Местное применение антибиотиков, НПВП, антисептиков
	Фотосенсибилизация	Доксициклин, фторхинолоны, фенотиазины, сульфаниламиды
	Изменение цвета кожи из-за гиперпигментации или отложения красящих веществ	Системное и местное применение глюкокортикостероидов; бромиды, амиодарона; эрготамин, препараты ртути, серебра (аргироз), золота
	Гирсутизм	Препараты лития, витамин В ₆ , циклоспорин, антагонисты кальция
	Гиперкератоз	Витамин А, препараты мышьяка
	Алопеция	Цитостатики, гепарин, бета-адреноблокаторы
Центральная и периферическая нервная систем	Головная боль	Нитраты, адреналин, антагонисты кальция
	Головокружение	Индометацин
	Возбуждение, тремор и	Дифенгидрамин, аминофиллин,

	судороги	эфедрин, лидокаин, фенотиазины, рентгенконтрастные вещества
	Депрессии, психозы	Клонидин, глюкокортикостероиды
	Нейромышечные блокады	Аминогликозиды, бета-адреноблокаторы, прокаин, хинидин, D-пеницилламин
	Периферические нейропатии	Антиретровирусные препараты
Сердечно-сосудистая система	Различные нарушения ритма и проводимости	Антиаритмики (проаритмогенный эффект), бета-адреноблокаторы, сердечные гликозиды (брадикардия, атрио-вентрикулярные блокады), нифедипин, атропин, бета-адреномиметики (тахикардия)
	Удлинения интервала QT	Цизаприд, эритромицин
	Гипертензия	Глюкокортикостероиды, НПВП, препараты солодки
	Гипотензия, в том числе и ортостатическая и злокачественная	Диуретики, клонидин, празозин
Органы дыхания	Кашель	Ингибиторы АПФ, кромогликат натрия
	Бронхоспазм	Бета-адреноблокаторы, аспирин, ацетилцистеин, соли золота
	Интерстициальный пневмонит	Кордарон, нитрофураны, метотрексат
	Легочные эозинофильные инфильтраты	Нитрофураны, метотрексат, сульфаниламиды, карбамазепин
Желудочно-кишечный тракт	Нестероидная и стероидная гастроэнтеропатия,	НПВП, глюкокортикостероиды

	кровотечения из ЖКТ	
	Диспепсия (тошнота, рвота, диарея) различной степени выраженности	Пероральные антибиотики (макролиды, тетрациклины, фторхинолоны), цитостатики.
	Эзофагиты	Цитостатики, теофиллин
	Псевдомембранозный колит	Антибиотики (чаще бета-лактамы, и линкозамиды)
	Нарушение функции печени от преходящего повышения активности трансаминаз до гепатита	Амфотерицин В, кетоконазол, парацетамол, изониазид, рифампицин, статины, противовирусные препараты
	Холестаз	Эстрогены, анаболики
	Панкреатиты	Аскорбиновая кислота, этанол
Кроветворение и гемостаз	Тромбоцитопения, агранулоцитоз, лейкопения, анемия	цитостатики, дилтиазем, прокаинамид, хлорамфеникол, метамизол натрия, амидопирин
	Гипокоагуляция и кровотечения различных локализаций	Антикоагулянты, аспирин
Мочевыделительная система	Нарушение выделительной функции почек следствием нарушения почечного кровотока	НПВП, каптоприл
	Интерстициальный нефрит	Тетрациклины, аллопуринол, НПВП
	Острый тубулярный некроз	аминогликозиды, рентгенконтрастные вещества, диуретики
Костно-мышечная система	Остеопороз с переломами ребер, позвоночника	Гепарин, глюкокортикоиды
	Потеря мышечной массы, миастении и миалгии	Глюкокортикоиды

	Рабдомиолиз	Гиполипидемические препараты (статины, производные фиброевой кислоты, никотиновая кислота)
Эндокринная система	Нарушение менструального цикла	НПВП, глюкокортикостероиды, оральные контрацептивы
	Гинекомастия и галакторея	Метоклопрамид, празозин, антиандрогены
	Эректильная дисфункция	Кетоконазол, бета-адреноблокаторы (кроме биспролола), гидрохлортиазид, бензидиазепины
	Вирилизация	Андрогены, анаболики
	Надпочечниковая недостаточность	Диоксидин, отмена глюкокортикостероидов
	Гипергликемия	Диуретики, неселективные бета-адреноблокаторы
Органы зрения	Глаукома, задняя субкапсулярная катаракта	Длительное системное применение глюкокортикостероидов
	Нарушения аккомодации	Атропин, аминотриптилин
Органы слуха	Снижение или потеря слуха	Аминогликозиды, диуретики (фуросемид)
	Вестибулярные нарушения	Ванкомицин
	Шум в ушах	Аспирин, индометацин

Выявление нежелательных действий лекарственных препаратов.

До того как новое лекарство будет разрешено к клиническому применению и поступит на рынок, его безопасность исследуется в тестах на животных и в предрегистрационных клинических исследованиях (III фаза) (см. Главу 10). Однако результаты тестов на животных не могут быть полностью перенесены на человека, а клинические исследования проводятся на специально отобранных группах пациентов, ограничены как в количественном (около 5000 пациентов) отношении, так и по длительности. Так, например, надо пролечить 30000 пациентов, что бы выявить, по крайней

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

Часто диагностика НД весьма затруднительна, т.к. эта реакция может быть похожа на симптомы болезни, маскироваться ими, появляться с длительной отсрочкой по времени, быть необычной и не связываться в представлении пациента и врача с приемом лекарства. Все же существует ряд правил, которые помогают врачу в выявлении нежелательных действий ЛП:

- быть уверенным, что пациент получает назначенный лекарственный препарат и в дозе, которая была рекомендована;
- развитие предполагаемого действия лекарства было *после* начала приема препарата;
- оценить динамику подозреваемого нежелательного эффекта после отмены препарата или снижения дозы. В случае нетяжелых нежелательных эффектов возможно повторное назначение препарата для мониторинга возврата нежелательного эффекта. При реакциях *типа В* повторное назначение препарата может вести к развитию тяжелой жизненно угрожающей реакции. Все диагностические уточняющие и провокационные тесты должны проводиться в специализированных медицинских центрах;
- оценить другие возможные причины развития нежелательного эффекта;
- консультация с производителем препарата;
- проведение лабораторно-диагностических тестов для выявления поражения внутренних органов (активность печеночных ферментов, клиренс креатинина крови, клинический анализ крови и т.п.).

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

6.2. Лекарственная зависимость

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

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

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

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

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

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

Контрольные вопросы

1. К нежелательным реакциям типа В относятся все, кроме:
 - А. анафилактический шок на введение новокаина
 - Б. агранулоцитоз при приеме анальгина
 - В. гемолитический криз при приеме сульфаниламидов
 - Г. острая язва желудка при приеме пироксикама
 - Д. лихорадка при приеме ибупрофена
2. Развитие нежелательных действий лекарств наиболее вероятно у пациентов:
 - А. при хронических заболеваниях печени
 - Б. страдающих бронхиальной астмой
 - В. пожилого возраста
 - Г. при нарушении функции почек
 - Д. при всех вышеуказанных состояниях
3. Для нежелательных реакций типа А характерно все, кроме:
 - А. дозозависимый эффект
 - Б. заболевания почек увеличивают риск их развития
 - В. идиосинкразия к применяемому препарату
 - Г. изменение чувствительности рецепторов к лекарственному препарату
 - Д. связь с механизмом действия лекарственного препарата
4. Критериями тяжести нежелательной лекарственной реакции являются все, кроме:
 - А. опасность для жизни больного
 - Б. эмбриотоксическое действие
 - В. продление сроков пребывания в больнице
 - Г. стойкая потеря трудоспособности
 - Д. частота развития
5. У больного в анамнезе анафилактический шок на пенициллин. Применение какого антибактериального препарата ему противопоказано?
 - А. цефуроксима
 - Б. тетрациклина
 - В. ципрофлоксацина
 - Г. кларитромицина
 - Д. ко-тримоксазола
6. К нежелательным реакциям типа С относится:
 - А. лекарственная зависимость
 - Б. эмбриотоксичность
 - В. ксеростомия
 - Г. крапивница
 - Д. медикаментозная нейтропения
7. Укажите правильное утверждение:
 - А. у больных с аллергической реакцией в анамнезе показано проведение аллергических кожных проб перед началом терапии антибиотиками
 - Б. пациенту с аллергией на новокаин противопоказано введение лидокаина
 - В. препараты с узким терапевтическим диапазоном чаще вызывают нежелательные реакции типа А
 - Г. тяжесть аллергической реакции зависит от дозы препарата

Д. плод наиболее чувствителен к действию лекарственных препаратов в третий триместр беременности

8. Фактором риска развития НД является:

- А. Наличие хронического синусита
- Б. Запивание ЛП кофе
- В. Злоупотребление алкоголем
- Г. Возраст 20-45 лет
- Д. Короткий курс приема ЛС

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

- А. Сульфаниламиды
- Б. Дигоксин
- В. Инсулин
- Г. Преднизолон
- Д. Дифенгидрамин

10. Фотосенсибилизация возможна при приеме:

- А. Фторхинолонов
- Б. Аминогликозидов
- В. Фуросемида
- Г. Амоксициллина
- Д. Метамизола

Глава 7

Нежелательные действия лекарственных препаратов в стоматологии.

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

7.1 Нежелательные действия лекарственных препаратов в полости рта при системном применении.

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

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

При медикаментозной ксеростомии для стимуляции слюноотделения рекомендуется пользоваться жевательной резинкой без сахара (сахар усиливает кариес и поддерживает инфекцию). Уменьшают сухость во рту искусственные препараты слюны, полоскания растворами лимонной, аскорбиновой кислот, глицерина. Для полоскания полости рта также можно использовать 1% раствор пилокарпина. Усиливает саливацию бетанехол (холинергический препарат), который применяется сублингвально в виде таблеток

содержащих 5 или 10 мг препарата. Но следует учитывать, что сам препарат может вызвать нежелательные реакции при систематическом применении (ринорея, слезотечение, кишечные колики).

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

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

Фенилбутазон, йодиды, включая и рентгенконтрастные вещества, инсулин, изопреналин (изадрин), метилдофа, варфарин, фенотиазин, тиоурацил, хлорид калия, сульфониламиды могут вызвать *сиалоз*, заключающийся в увеличении слюнных желез с признаками их воспаления и ксеростомией.

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

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

Локальное проявление *дисбиоза* вследствие использования глюкокортикостероидов, антибиотиков, иммунодепрессантов может проявляться вторичными бактериальными, грибковыми и вирусными инфекциями в полости рта.

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

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

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

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

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

Некоторые ЛП вызывают *нарушения обмена витаминов*, проявляющиеся некоторыми специфическими для дефицита витаминов поражениями полости рта:

- *группы В и фолиевой кислоты* – гидралазин, Д-пеницилламин, леводопа, метотрексат, противосудорожные препараты (фенитоин, фенобарбитал), триамтерен, сульфасалазин, бигуаниды, парааминосалициловая кислота, холестирамин;
- *жирорастворимые витамины*, в первую очередь, *витамин А* – вазелиновое масло, орлистат, холестирамин;
- *витамин С* – противосудорожные, анорексигенные, тетрациклины, аспирин.

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

Десквамозные гингивиты, близкие к симптомам пузырчатки, имеют место при приеме Д-пеницилламина; волчаночноподобный синдром отмечается при приеме апрессина, новокаинамида, дифенина, изониазида, метилдопы, амидопирина, тиоурацила.

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

В практике стоматолога часто встречаются аллергические реакции в полости рта как проявление *системной аллергии*: множественная эритема при лечении антибиотиками (тетрациклин, пенициллин, клиндамицин), сульфаниламидами, салицилатами,

барбитуратами, фенитоином, карбамазепином, фенилбутазоном, изониазидом, мепроброматом, амидопирином; крапивница и отек Квинке в орофациальной области могут наблюдаться как элементы аллергической системной реакции на пенициллин, лидокаин, аспирин.

Некоторые специфические эффекты ЛП приведены в таб. 7.1.

Таблица 7.1. Системные неблагоприятные эффекты некоторых ЛП в полости рта.

Препарат	Проявление его НД в полости рта
Нифедипин, дифенин	гиперплазия десен
Цитостатики	геморрагические высыпания, ксеростомия, мукозиты, вторичные инфекции, нейропатии
Эстрогены	пигментация слизистой полости рта
Антикоагулянты (варфарин, фенилин, гепарин)	геморрагические высыпания, кровоточивость
Трициклические антидепрессанты, клонидин	Ксеростомия

7.2 Нежелательные действия при местном использовании лекарственных препаратов в стоматологии

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

Применяемая все еще иногда горечавка фиолетовая для лечения кандидоза полости рта может обусловить поверхностные некрозы. Изопреналин, применяемый под язык, иногда приводит к изъязвлениям слизистой оболочки щек и языка, исчезающим, как правило, после

отмены препарата. Иногда лекарства, имеющие кислую среду (соляная кислота, кислые растворы солей изопреналина), могут быть причиной деструкции и декальцификации зубов.

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

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

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

Во всех случаях поверхностного окрашивания зубов прибегают к жесткой механической чистке. Важной мерой устранения окрашивания зубов является регулярная профилактика. Косметическая проблема в случае глубокого окрашивания зубов окончательно не решена. Некоторые авторы рекомендуют использовать для отбеливания 35% раствор перекиси водорода в теплом виде, прикладывая его к поверхности зуба.

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

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

Контрольные вопросы

1. Кандидоз полости рта может наблюдаться на фоне применения:

- A. Пилокарпина
 - B. Беклометазона
 - C. Фенилбутазона
 - D. Оральных контрацептивов
 - E. Солей лития
2. Гингивит развивается при длительном применении:
- A. Фенитоин
 - B. Дифенгидрамина
 - C. Варфарина
 - D. Парацетамола
 - E. Дилтиазема
3. Цвет слизистой полости рта изменяется под действием:
- A. Аспирина
 - B. Метилдопы
 - C. Клонидина
 - D. Атропина
 - E. Метотрексата
4. Сиалгия наблюдается при приеме:
- A. Тетрациклина
 - B. Метронидазола
 - C. Клонидина
 - D. Антидиабетических ЛС
 - E. Варфарина
5. Дисколорация зубов возможна при использовании:
- A. Дифенгидрамина
 - B. Хлорохина
 - C. Метотрексата
 - D. Витамина С
 - E. Хлоргексидина
6. Нарушения вкуса сопровождают прием:
- A. Аспирина
 - B. Тетрациклина
 - C. Метронидазола
 - D. Витамина С

Е. Атенолола

Глава 8. Взаимодействие лекарств. Лекарства и пища.

8.1. Взаимодействие лекарственных средств

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

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

Выделяют:

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

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

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

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

Вероятность развития взаимодействия увеличивается по мере увеличения количества назначенных препаратов. Так, например, у пациентов, одновременно получающих 6 и более препаратов, осложнения терапии, связанные с взаимодействием лекарств, развиваются в 7 раз чаще, чем при меньшем количестве лекарственных средств.

Виды взаимодействия лекарственных средств

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

Фармацевтическое взаимодействие возникает либо вне человеческого организма (в шприце, в инфузионном растворе, в микстуре и др.), либо в просвете ЖКТ до начала всасывания и заключается в химических или физико-химических реакциях между лекарствами при их непосредственном контакте друг с другом. В результате может выпадать осадок, появляться новых цвет, другой запах и т. п. Однако, как правило, внешний вид смеси не меняется, а теряются фармакологические свойства лекарств, то есть взаимодействие носит антагонистический характер. Примером может служить взаимодействие кислых и щелочных растворов (реакция нейтрализации или изменение оптимального рН, что приводит к изменению химических или физико-химических свойств одного из средств), окислителей (например, концентрированной глюкозы) и восстановителей (например, аскорбиновой кислоты). В одном растворе сердечные гликозиды не совместимы с аминофиллином (эуфиллином), концентрированной глюкозой, дифенгидраминам (димедролом), тримеперидином (промедолом). Гепарин быстро теряет активность в растворе глюкозы и в присутствии гидрокортизона, а норадреналин быстро окисляется в изотоническом растворе хлорида натрия.

Некоторые вещества способны за счет физико-химического взаимодействия связывать лекарственные вещества, препятствуя созданию их терапевтических концентраций в крови. В первую очередь к ним относятся коллоидные растворы: декстрана (реополиглюкин, полиглюкин), гидроксиэтилкрахмала (инфукол, рефортан), повидона (гемодез); препараты крови, растворы аминокислот, жировые эмульсии. Все эти препараты недопустимо использовать как среду для приготовления инфузионных растворов.

Способность активированного угля адсорбировать различные химические вещества, препятствуя всасыванию лекарств в ЖКТ, используется при лечении отравлений. Многие лекарственные препараты (тетрациклины, фторхинолоны и др.) вступают во взаимодействие с ионами железа, магния, алюминия, висмута, образуя нерастворимые комплексы, что ведет

к снижению их эффективности при совместном назначении с антацидами, содержащими ионы алюминия и магния, препаратами висмута. На практике интервал между приемом антацида и другого ЛС должен составлять 2–3 часа.

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

Фаза абсорбции. На полноту и скорость абсорбции влияют:

- кислотность желудочного сока, при снижении которой повышается степень ионизации лекарств, являющихся слабыми кислотами, что может затруднить их прохождение через биологические мембраны и снижают их биодоступность; уменьшение кислотности желудочного сока под влиянием антацидов, антисекреторных препаратов уменьшает эффективность таких средств как НПВП, дигоксин, сульфаниламиды;
- моторная функция ЖКТ влияет на быстроту развития лекарственного эффекта и его выраженность, поскольку абсорбция, происходящая у большей части лекарственных препаратов в проксимальном отделе тонкого кишечника, зависит от скорости эвакуации желудочного содержимого; ослабление перистальтики ЖКТ под действием м–холиноблокаторов (атропина сульфата, amitриптилина и др.), других препаратов с антихолинергической активностью (антигистаминных препаратов, фенотиазинов), опиатов замедляет всасывание многих лекарств и увеличивает время достижения максимальной плазменной концентрации; в то же время, прокинетики (метоклопрамид – церукал) ускоряют эвакуацию желудочного содержимого, достижение максимальной концентрации в плазме и развитие эффекта различных лекарственных средств; с другой стороны, усиление перистальтики кишечника ведет и к снижению абсорбции ряда лекарств, например, абсорбции дигоксина, при приеме слабительных средств;
- состояние кровоснабжения и микроциркуляции практически универсально влияет на абсорбцию всех лекарственных средств, что используется для пролонгации местной анестезии с помощью вазоконстрикторов, приостановки всасывания введенного внутримышечно или подкожно лекарства, послужившего причиной развития тяжелой аллергической реакции (анафилактического шока или тяжелого отека Квинке).

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

Фаза распределения.

Распределение ЛС зависит:

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

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

Системный и тканевой кровоток влияет на скорость и степень:

- распределения в организме ЛС. Препараты, влияющие на сердечный выброс (вазопрессоры, сердечные гликозиды), микроциркуляцию (антиагреганты, антикоагулянты), сосудистый тонус и объем циркулирующей жидкости (ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, альфа -адреноблокаторы, диуретики) могут влиять на распределение, а, следовательно, степень выраженности фармакологических эффектов других ЛС.
- для клинической практики важное значение имеет улучшение поступления ЛС в нижние отделы бронхов в результате бронхорасширяющего действия предшествующего или сочетанного применения бета-адреностимуляторов
- некоторые ЛС повышают проницаемость гематоэнцефалического барьера для других лекарств. Так эуфиллин, кофеин увеличивают содержание пенициллина в спинномозговой жидкости при менингококковом менингите.

Метаболизм.

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

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

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

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

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

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

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

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

Выведение.

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

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

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

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

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

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

Фармакодинамическое взаимодействие

- это изменение действия ЛС на уровне места действия под влиянием другого ЛС. Эти взаимодействия могут быть прямыми или непрямymi.

Прямые фармакодинамические взаимодействия.

Возникают между препаратами, действующими в одном и том же месте:

- *конкуренция за рецепторы* между ЛС однонаправленного и противоположного действия. Примером антагонистического взаимодействия этого типа является устранение действия морфия под влиянием налоксона, или отсутствие эффекта от применения стимуляторов бета-адренорецепторов у пациента, принимающего бета-адреноблокаторы вследствие того, что последние более прочно связаны с рецептором.
- *снижение чувствительности рецепторов (десенситизация)* к специфическому медиатору под влиянием агонистов или при опосредованном влиянием других ЛС. Так, например, трициклические антидепрессанты снижают чувствительность бета-адренорецепторов к бета-адреностимуляторам.
- *увеличение чувствительности и количества рецепторов* к одному препарату под действием другого. Классическим примером является увеличение количества бета-адренорецепторов и их чувствительности к симпатомиметикам под действием ГКС. Фторотан повышает чувствительность миокарда к адреналину.
- *изменение кинетики (транспорта, трансформации, связывания) ЛС в месте действия* под влиянием другого ЛС. В качестве примера можно привести увеличение эффекта местных анестетиков при сочетанном применении с адреналином.

Непрямые фармакодинамические взаимодействия.

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

- *Суммирование или синергизм сходных эффектов ЛС с разными местами приложения действия.* Гипотензивное действие блокаторов бета-адренорецепторов усиливается при сочетанном применении с диуретиками. Угнетающее действие на ЦНС могут оказывать препараты с разным механизмом действия, при их сочетанном применении этот эффект усилится, независимо от механизмов его вызывающих. Комбинированное применение антибактериальных препаратов разных групп повышает их антибактериальный эффект, например при лечении туберкулеза, сепсиса. При взаимодействии ЛС могут наблюдаться и

антагонистические взаимодействия, например снижение гипотензивного действия ингибиторов АПФ при сочетанном применении с НПВП, или повышение риска желудочно-кишечного кровотечения при совместном применении антикоагулянтов и НПВП.

- *усиление или ослабление эффектов ЛС вследствие влияния на электролитный баланс.* Так гипокалиемия, возникающая в результате применения тиазидных диуретиков, увеличивает риск развития дигиталисной интоксикации, проаритмогенного действия амиодарона, прокаинамида.

В заключение следует указать, что описано множество лекарственных взаимодействий, из которых далеко не все имеют клиническое значение. Назначая комбинированную лекарственную терапию, врач должен использовать специальную справочную литературу, для уточнения возможных эффектов взаимодействия ЛС.

8.2. Взаимодействие лекарств и пищи.

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

Состав пищи влияет на перистальтику и секреторную функцию ЖКТ, от которых, в свою очередь, зависят величина и скорость всасывания ЛС. Жиры снижают желудочную секрецию, замедляют перистальтику желудка, что приводит к замедлению транспортировки пищевой массы, нарушению пищеварения в тонкой кишке и снижению терапевтической эффективности ряда лекарств (антигельминтных препаратов, фурадонина, сульфаниламидов). С другой стороны жирная пища увеличивает всасываемость жирорастворимых ЛС – антикоагулянтов, метронидазола, диазепама, витаминов А, Д, Е, К.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Пища влияет на метаболизм ЛС. Неполноценное питание, дефицит белка, особенно в детском возрасте, сопровождается снижением активности тканевых оксидаз, замедлением

метаболизма, скорости выведения и удлинением периода действия ряда ЛС (тетрациклина, левомицетина, рифампицина, фенобарбитала, морфина гидрохлорида).

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

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

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

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

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

Антибиотики повреждают слизистую ЖКТ, вызывают развитие дисбактериоза, а это сопровождается нарушением функции ЖКТ, процесса переваривания пищи, развитием диареи. Левомицетин угнетает синтез клетками слизистой оболочки кишечника белков необходимых для транспорта пищевых веществ.

Противосудорожные, противоопухолевые препараты, барбитураты, некоторые нейролептики нарушают всасывание фолиевой кислоты, витамина В12, обмен витамина Д. Под влиянием аминазина нарушается транспорт аминокислот.

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

Контрольные вопросы

1. Результатом взаимодействия ЛС может быть:

- Е. снижение терапевтической эффективности
- Ж. развитие токсического нежелательного действия
- З. повышение терапевтической эффективности
- И. инактивация одного из взаимодействующих ЛС
- К. все вышеуказанное

2. При сочетанном применении тетрациклина и антацида для предупреждения нежелательного лекарственного взаимодействия следует:

- А. отказаться от применения антацида
- Б. принимать антацид до еды, а тетрациклин - после
- В. интервал между приемом антацида и тетрациклина должен составлять 2 часа
- Г. принимать тетрациклин до еды, а антацид – после
- Д. принимать тетрациклин во время еды

3. Лекарственные взаимодействия наиболее часто встречаются у ЛС, которые:

- А. обладают высокой связывающей способностью с белками плазмы
- Б. часто вызывают аллергические реакции
- В. обладают гематотоксическим действием
- Г. широко распределяются в организме
- Д. правильно все вышеуказанное

4. При фармакокинетическом взаимодействии ЛС:

- А. ЛС вступают в химическое взаимодействие друг с другом
- Б. один ЛС меняет чувствительность специфических рецепторов к другому ЛС
- В. два ЛС конкурируют за специфический рецептор
- Г. один ЛС изменяет метаболизм другого ЛС
- Д. действие одного ЛС меняет выраженность эффекта другого ЛС

5. Мужчина, 46 лет, страдает хроническим обструктивным бронхитом, ежедневно принимает 200 мг теофиллина. Врач-стоматолог назначил ему 2,0 г эритромицина в сутки по поводу острого периостита. Через 3 дня у пациента появились сердцебиение, перебои в сердце, головная боль, тремор, возбуждение, бессонница. С чем связано развитие этих симптомов?

- А. аллергическая реакция на эритромицин
- Б. замедление метаболизма, повышение концентрации в крови теофиллина и развитие его токсических эффектов в результате ингибирования микросомальных ферментов печени эритромицином
- В. замедление почечного клиренса, повышение концентрации в крови и развитие токсических эффектов эритромицина в результате действия теофиллина на почечный кровоток
- Г. ускорение метаболизма и выведения теофиллина под влиянием эритромицина и развитие синдрома отмены
- Д. увеличение всасывания, повышение концентрации в крови и развитие токсического действия теофиллина в результате прокинетического действия эритромицина

6. Каков механизм лекарственного взаимодействия между местным анестетиком и адреналином, при их сочетанном использовании при проведении местной анестезии?

- А. физико-химическое взаимодействие
- Б. повышение чувствительности специфических рецепторов к местному анестетику под влиянием адреналина
- В. снижение абсорбции и повышение концентрации местного анестетика в месте введения под влиянием адреналина
- Г. повышение абсорбции и увеличение системной доступности местного анестетика под влиянием адреналина
- Д. уменьшение почечного кровотока и снижение элиминации местного анестетика под влиянием адреналина

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

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

8. Принимая ЛС, их следует запивать:

- Е. молоком
- Ж. фруктовыми соками
- З. кипяченой водой
- И. минеральной водой
- К. всем вышеуказанным

9. Всасывание питательных веществ из пищи уменьшается под действием:

- А. атропина
- Б. слабительных средств
- В. витамина С
- Г. анальгина
- Д. нифедипина

10. Диета, содержащая повышенное количество жиров:

- А. уменьшает желудочную секрецию
- Б. ускоряет перистальтику желудка
- В. уменьшает биодоступность метронидазола
- Г. снижает абсорбцию витамина Е.

Д. повышает всасываемость сульфаниламидов

Глава 9. Доклиническая и клиническая оценка лекарственных средств.

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

С момента обнаружения или синтеза потенциально активной молекулы до получения препарата обычно проходит от 8 до 12 и даже 20 лет, а стоимость разработки может достигать до 800 миллионов долларов США и более. При этом из 5000-10000 химических соединений с предполагаемой терапевтической активностью в среднем только 20 в дальнейшем подвергаются доклиническим исследованиям, 10 – включаются в клинические исследования I фазы, 5 – II фазы, 2 – III фазы. В конечном итоге, только одно из них регистрируется и получает разрешение на применение в клинической практике (рис. 9.1).

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

9.1 Доклинические испытания.

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

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

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

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

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

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

9.2 Клинические испытания. Требования к проведению клинических испытаний.

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

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

Клинические испытания проводятся в 4 фазы (рис. 9.2).

Рис. 9.2. Схема создания нового ЛС и фазы КИ (указанные временные интервалы условны)

Фаза I клинических испытаний представляет собой первый опыт применения нового активного вещества у человека. Она проводится с участием небольшого числа здоровых добровольцев (в среднем 10-20 взрослых мужчин). Основные цели этой фазы – определение наибольшей переносимой дозы, выявление нежелательных явлений, изучение фармакодинамики и фармакокинетики и решение вопроса о смысле продолжения дальнейшей работы над новым препаратом.

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

Фазы III клинических испытаний представляют собой многоцентровые контролируемые исследования с участием больших (и, по возможности, разнообразных) групп пациентов. Обычно на этом этапе принимают участие 1000-3000 пациентов. Основные цели III фазы КИ – получение дополнительных доказательств эффективности и безопасности различных форм нового лекарства, терапевтических и фармакоэкономических преимуществ перед препаратами сходного действия, выявление наиболее частых нежелательных эффектов и возможного взаимодействия с другими ЛС.

После успешного завершения III фазы компания-производитель нового средства подает в соответствующий орган документы на регистрацию препарата и получение разрешения к промышленному выпуску и применению в клинической практике (рис. 9.3). В нашей стране экспертиза и регистрация препаратов находится в компетенции **Министерства**

здравоохранения РФ и проводятся Государственным научным центром экспертизы средств медицинского применения, Фармакологическим и Фармакопейным комитетами.

Рис 9.3. Схема регистрации нового лекарственного средства в России

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

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

Этические и юридические основы клинических испытаний лекарственных средств

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

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

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

- Федеральный закон «Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан» от 22.07.93.
- Федеральный закон «О лекарственных средствах» от 22.06.98.

- Стандарт отрасли ОСТ 45-511-99 «Правила проведения качественных клинических исследований лекарственных средств» №103 от 29.12.98.
- Приказ МЗ РФ «О порядке принятия решения о проведения клинических исследований лекарственных средств №103 от 24.03.2000.

Основным звеном общественного контроля, обеспечивающего соблюдение этических норм при проведении клинических испытаний, соблюдение прав, интересов субъектов исследования являются независимые этические комитеты (ЭК). Разрешение **Минздрава РФ** на проведение клинических исследований в России может быть получено только после одобрения **Этическим комитетом при Минздраве РФ**. Помимо центрального Этического комитета имеются также многочисленные локальные ЭК при учреждениях здравоохранения.

Этический комитет представляет собой независимый орган (на уровне данного учреждения, региональном, национальном или наднациональном уровне), состоящий из лиц, имеющих научное/медицинское образование и не имеющих его, в чьи обязанности входит обеспечение защиты прав, безопасности и благополучия субъектов исследования и гарантирование общественности этой защиты посредством (наряду с другими способами) рассмотрения и одобрения протокола клинического исследования, приемлемости исследователей, оборудования, а также методов и материалов, которые предполагается использовать при получении и документировании информированного согласия субъектов исследования. (сноска)

В функции ЭК входят функции экспертизы, консультирования, рекомендаций, побуждения, оценки, ориентирования в моральных и правовых вопросах клинических исследований. Спецификой этической экспертизы является «игнорирование» цели исследования как его приоритета. ЭК работают для того, чтобы пациентам были гарантированы все возможные меры предосторожности и нормы безопасности.

Обязанности ЭК заключаются в следующем:

- Защита прав, безопасности и здоровья испытуемых. Особое внимание должно быть уделено тем исследованиям, в которые могут включаться незащищенные испытуемые.
- Рассмотрению в разумные сроки представленных им документов и выдачей в письменной форме заключения, где конкретно указано, о каком исследовании идет речь, какие документы были рассмотрены и когда.
- Выдача заключения о квалификации исследователя планируемого исследования, основанном на представленной им автобиографии.

- Периодической проверке каждого идущего исследования через промежутки времени, соответствующие степени риска для испытуемых, но не реже, чем один раз в год.
- Оценка размера и способы выплат, производимых в пользу испытуемых, чтобы исключить их принуждение или злоупотребление влиянием.

Важнейшим моментом, обеспечивающим соблюдение прав пациентов, принимающих участие в КИ, является обязательное получение письменного «информированного согласия» на участие в исследовании. Под информированным согласием понимается документ, содержащий подробную информацию обо всех аспектах предстоящего КИ и характеристики изучаемого препарата, в особенности его нежелательные эффекты, добровольно подписанный пациентом в подтверждение своего согласия на участие в данном исследовании в качестве испытуемого. Никто, ни сам исследователь, ни медицинский персонал не имеют права принуждать пациентов к участию в КИ и не должны чрезмерно влиять на принятие ими решения.

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

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

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

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

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

Для того чтобы обеспечить равномерное распределение по группам пациентов, включаемых в КИ, и, следовательно, добиться максимальной эквивалентности исследуемой и контрольной групп по полу, возрасту, тяжести заболевания и пр. используют рандомизацию (англ. *random* – случайный). *Рандомизация* – это метод случайного распределения пациентов в одну из групп наблюдения. Для этого, например, могут быть использованы компьютерные коды на основе генерирования случайных чисел, определяющих последовательность распределения больных по группам. Рандомизация является современной нормой и стандартом качества проведения клинических исследований ЛС.

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

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

Проведение клинических испытаний в соответствии с принципами доказательной медицины и GCP используется во всех отраслях здравоохранения. Количество подобных исследований в области стоматологии пока относительно невелико, но неуклонно растет. В ряде стран созданы специальные организации, занимающиеся вопросами подготовки

специалистов по планированию и выполнению КИ в стоматологии. Помимо изучения новых препаратов, материалов и методов при лечении зубной боли, кариеса, заболеваний пародонта, нарушений слюноотделения, поражений слизистой оболочки ротовой полости, онкологических заболеваний челюстно-лицевой области и т. д. КИ посвящены и анализу новых способов выполнения хирургических вмешательств.

Глава 11. Принципы фармакотерапии, основанной на доказательствах.

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

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

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

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

Формулировка вопроса

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

препарат?», «Какой из этих препаратов эффективнее?», «Поможет ли мне такое-то вмешательство?»).

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

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

Пример 11.1.

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

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

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

Выбор источников информации

С точки зрения традиционного подхода к принятию решения ничего предосудительного врач из приведенного выше примера не сделал, однако, с позиции доказательной медицины, алгоритм действий врача был неверен. Во-первых, и это достаточно распространенная ошибка, выбор медицинского вмешательства был выполнен на

основании данных о патогенезе заболевания и механизме действия препарата. К сожалению, такой подход неприемлем в медицине в силу того, что наши знания о патогенезе заболеваний и механизме действия лекарств зачастую далеки от исчерпывающих и не учитывают всех возможных взаимодействий лекарства и организма. Из сказанного следует, что сделать вывод о наличии клинической эффективности и безопасности препарата можно только на основании результатов проведенных КИ.

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

Во-вторых, в свете принципов доказательной медицины, ничуть не лучше выглядит выбор медицинского вмешательства, основанный на мнении коллеги. Даже если предположить, что коллега является экспертом в данной области знаний, его мнение в шкале степени доказательности занимает последнее место (рис. 1). Объясняется это тем, что на мнение одного человека всегда влияет ряд субъективных факторов. Известно, что врач всегда лучше помнит своих первых пациентов. Случаи, когда терапия оказывалась эффективной, также оставляют более яркий след в памяти. Кроме того, опыт одного врача в терапии того или иного заболевания или в применении определенного препарата всегда достаточно ограничен, и его нельзя переносить на всю популяцию пациентов.

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

Необходимо отметить, что если бы врач из нашего примера обратился за информацией к учебнику, что вполне вписывается в концепцию «традиционной медицины», это не считалось бы оптимальным подходом с позиции доказательной медицины. Учебник

служит хорошим источником информации для получения базовых знаний (во время обучения в ВУЗе, на различных курсах), но из-за так называемого «эффекта запаздывания», информация в учебниках, руководствах и справочниках устаревает еще до их публикации.

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

Поиск результатов исследований (публикаций)

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

Чаще всего врачи и ученые медицинских специальностей обращаются к электронным базам данных, таким как MEDLINE (система библиографического поиска медико-биологической информации, разработанная Национальной Медицинской Библиотекой США) или EMBASE, обеспечивающим относительно быстрый доступ к большому объему информации. Бесплатный доступ к базе данных MEDLINE предоставляется многими серверами сети Интернет, например PubMed.

К основным достоинствам электронных баз данных относятся:

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

В случае описанного примера библиографический поиск может быть проведен по следующим ключевым словам: «Histamine H1 Antagonists» AND «Hypersensitivity, Immediate» AND «Anesthetics, Local» AND «Clinical Trials». В результате такого поиска в базе данных MEDLINE ни одной публикации найдено не было. Следовательно, не существует доказательств, позволяющих считать, что предварительное введение дифенгидрамина может предупредить развитие анафилактических реакций.

Анализ результатов исследований (публикаций)

В результате поиска в библиографических базах данных часто удается найти достаточно много публикаций; выводы их нередко противоречат друг другу, а качество работ может существенно различаться. Поэтому крайне важно уметь отбирать публикации, оценивать их качество и объективность. Для оценки качества исследований используют шкалу доказательств (рис. 1).

Рис. 11.1. Иерархия доказательности в биомедицинских исследованиях

Сегодня наивысшая степень доказательности приписывается *мета-анализу* (см.) и *рандомизированным* (см.) клиническим исследованиям. Мнения экспертов и клинический опыт занимают в представленной иерархической лестнице низшую ступень.

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

Пример 11.2.

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

Как уже указывалось, поиск ответа на клинический вопрос следует начинать с формулировки этого вопроса. В данном случае она может выглядеть следующим образом: «Какова частота клинического, бактериологического излечения и нежелательных эффектов (*исход*) у взрослых пациентов с острым одонтогенным синуситом (*клиническая ситуация*), получающих цефуроксим аксетил (*вмешательство*), по сравнению с результатами применения других антибиотиков (*сравниваемое вмешательство*)». Поиск в базе данных MEDLINE позволил выявить 9 публикаций. Следующим шагом является **отсев исследований, не отвечающих на интересующий клинический вопрос**. После исключения исследований, в которых изучались либо не цефуроксим аксетил, либо не острый максиллярный синусит, остается 6 исследований (табл. 11.1).

Таблица 11.1. Обобщенные результаты поиска по запросу в базе данных MEDLINE о сравнении эффективности и безопасности цефуроксима аксетила и других антибиотиков при остром одонтогенном синусите.

Публикация	Антибиотик сравнения	Результат сравнения	Тип исследования
T.Burke, 1999	Моксифлоксацин	Эффективность: достоверных различий нет. Частота нежелательных эффектов: выше у моксифлоксацина.	Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое
D.Henry, 1999	Амоксициллин /клавуланат	Эффективность: достоверных различий нет. Частота нежелательных эффектов: выше у амоксициллина/клавуланата.	Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое
P.Johnson, 1999	Ципрофлоксацин	Эффективность: достоверных различий нет. Частота нежелательных эффектов: не сравнивалась.	Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое
P.Stefansson, 1998	Кларитромицин	Эффективность: достоверных различий нет. Частота нежелательных эффектов: достоверных различий нет.	Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое
A.Samacho, 1992	Амоксициллин /клавуланат	Эффективность: достоверно выше у цефуроксима. Частота	Многоцентровое, рандомизированное,

		нежелательных эффектов: выше у амоксициллина/клавуланата.	открытое
A.Sydnor, 1989	Цефаклор	Эффективность: достоверных различий нет. Частота нежелательных эффектов: достоверных различий нет.	Открытое, сравнительное, нерандомизированное

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

- наличие группы сравнения – группы пациентов, полностью идентичной основной группе, но получающей в качестве терапии либо препарат сравнения, либо плацебо;
- проспективность исследования, т. е. группы больных формируют специально до начала исследования и целенаправленно отслеживают;
- случайное распределение пациентов между основной группой и группой сравнения, т.е. исследование должно быть рандомизированным, что позволяет снизить риск наличия различий между сравниваемыми группами;
- «ослепление», т. е. исследование, при котором пациент (простое слепое) или и пациент, и врач (двойное слепое) не знают, какой препарат получает пациент;
- сопоставимость групп по сопутствующей терапии, т. е. пациенты в группе исследования и контроля должны получать одинаковое сопутствующее лечение, за исключением изучаемого препарата.

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

- Не выявлено достоверных различий в клинической эффективности между цефуроксимом аксетилом и моксифлоксацином, ципрофлоксацином и кларитромицином.

- Из антибиотиков, эквивалентных по эффективности цефуроксиму аксетилу, частота нежелательных эффектов при приеме моксифлоксацина достоверно выше, чем при применении цефуроксима аксетила.

Формулировка этих выводов не должна была вызвать никаких затруднений; они напрямую вытекают из результатов исследований, представленных в таблице 1. Несколько более сложной оказалась попытка сравнить эффективность и безопасность цефуроксима аксетила и амоксициллина/клавуланата, так как в двух найденных исследованиях (D.Henry, 1999 и A.Samacho, 1992) выводы расходятся. Как правильно сделать вывод в данной ситуации?

Отношение к этим исследованиям и окончательное суждение будут полностью зависеть от их методологического качества (рис.11.2).

Рис. 11.2. Алгоритм анализа нескольких исследований с различающимися результатами

Для того чтобы оценить качество исследований, сведения о них можно свести в таблицу (табл. 11.2).

Таблица 11.2. Оценка качества двух исследований, сравнивающих цефуроксим аксетил и Амоксициллин/клавуланат.

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

Из таблицы видно, что оба исследования характеризуются достаточно высоким методологическим качеством, причем тот факт, что исследование A.Samacho, 1992, не является двойным слепым, не должен являться поводом для его игнорирования. Учитывая, что исследования посвящены одному и тому же заболеванию, имеют сходный дизайн и критерии оценки исходов, можно использовать процедуры мета-анализа для объединения количественных данных, полученных в эти исследования. Так как данные обоих исследований в части изучения безопасности совпадают (цефуроксим/аксетил достоверно реже вызывает нежелательные эффекты, чем амоксициллин/клавуланат), мета-анализ имеет смысл проводить только для результатов эффективности. Результат этого мета-анализа, выполненного в программе ReviewManager 4.2, представлен на рисунке 11.3.

Во втором и третьем столбцах приведены частота (n/N) соответствующих эффектов применения цефуроксима и амоксицилина клавуланата. Вертикальная линия схематически означает одинаковый эффект исследуемых средств. Как известно, для медико-биологических исследований достаточным уровнем достоверности считается 95%. То есть, результаты исследования считаются достоверными, если вероятность того, что выявленная в наблюдавшейся выборке закономерность будет наблюдаться в генеральной совокупности, составляет 95%. Для такого вывода по анализируемым исследованиям, нужно, чтобы схематическое изображение их результатов располагалось в стороне от вертикальной линии. Эти результаты изображены квадратами с горизонтальными линиями, причем последние характеризуют разброс данных в каждом исследовании – чем линии короче, тем результаты достовернее. Если горизонтальная линия пересекается с вертикалью, значит, в данном исследовании не было выявлено превосходства одного средства над другим. Суммарный результат анализа обоих испытаний изображен в виде ромба. Его расположение слева от вертикальной линии означало бы преимущество экспериментального средства. Если бы последний уступал контрольному методу, большинство горизонтальных линий и ромб лежали бы справа.

Так как ромб, отражающий результат мета-анализа, пересекает вертикальную линию, можно утверждать, что при лечении острого одонтогенного синусита достоверные различия в клинической эффективности цефуроксима аксетила и амоксициллина клавуланата отсутствуют.

Рис. 11.3. Результаты мета-анализа двух исследований, посвященных сравнению эффективности цефуроксима аксетила и амоксициллина клавуланата при лечении острого одонтогенного синусита.

(ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, n - количество пациентов в группе с наличием ожидаемого исхода, N – общее число пациентов в группе)

Вторичные источники доказательной информации

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

настоящее время считается использование вторичных информационных ресурсов по доказательной медицине.

Под вторичными информационными ресурсами подразумеваются периодические источники на бумажных (журналы, брошюры) или электронных (CD) носителях, базы данных, Интернет-сайты, где опытными специалистами уже проанализировано множество статей, проведены отбор и анализ оригинальных исследований, и на основании этого созданы систематические обзоры. Эта выполненная специалистами работа позволяет, с одной стороны, снизить до минимума предвзятость и исключить ошибки, а с другой стороны, предоставить врачам доказательную информацию в доступной, сжатой форме.

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

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

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

Глава 12 Фармакоэпидемиология

Фармакоэпидемиология – дисциплина, изучающая применение лекарств и их эффекты на уровне популяций или больших групп людей с целью обеспечения рационального применения наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств. Она возникла в 60-х годах XX столетия на стыке двух наук: клинической фармакологии и эпидемиологии, позаимствовав у первой цели, а у второй – методы исследования.

Интерес к фармакоэпидемиологическим методам исследования связан с определенными ограничениями в технологии проведения рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности и безопасности лекарственных средств. В последних, как правило, не участвуют дети, беременные, пожилые, часто не учитывается влияние сопутствующих заболеваний, прием других препаратов. Кроме того, рамки рандомизированных клинических исследований не позволяют выявлять редкие, отсроченные эффекты лекарств.

Параллельно с ростом интереса к лекарственной безопасности внимание общественности стала привлекать проблема качества применения лекарств. В 60-х годах появились первые исследования, изучавшие “модели” применения лекарственных средств с точки зрения не только медицинских, но и социальных и экономических последствий.

Задачи фармакоэпидемиологических исследований.

Потребность в проведении фармакоэпидемиологических исследований, как правило, возникает после регистрации лекарственного средства и связана с необходимостью определения соотношения польза/риск при применении препарата в реальной клинической практике. Основными задачами фармакоэпидемиологических исследований являются:

- уточнение представлений об эффективности лекарственного средства, полученных в ходе рандомизированных клинических исследований;
- выявление новых, ранее неизвестных эффектов лекарственного средства (как благоприятных, так и нежелательных);
- оценка частоты (риска) развития выявленных эффектов в популяции;
- изучение существующих “моделей” использования лекарственных средств как в медицинской практике, так и в обществе с целью разработки мероприятий по улучшению фармакотерапии.

Методы фармакоэпидемиологических исследований.

Фармакоэпидемиологические исследования, как правило, являются не экспериментальными. Они могут быть описательными или аналитическими, а по отношению времени изучения явления к моменту его развития – проспективными, ретроспективными и одномоментными.

Описательные исследования.

Описание случая – сообщение об отдельном клиническом наблюдении, в ходе которого отмечено, например, появление у пациента тех или иных симптомов (чаще нежелательных) после приема некоторого препарата. Из всех эпидемиологических методов считается наименее достоверным, так как не позволяет установить причинно-следственную связь симптомов с приемом лекарства. Однако, описание случая является источником научных гипотез и предпосылкой для проведения дальнейших фармакоэпидемиологических исследований.

Исследование серии случаев – сообщение о группе сходных клинических наблюдений (исходов) у пациентов, принимавших определенный препарат. Наличие серии одинаковых случаев повышает вероятность связи явления с приемом соответствующего лекарства. В то же время, отсутствие контрольной группы не позволяет подтвердить достоверность этой связи.

Аналитические исследования.

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

1. Исследования “случай-контроль” являются ретроспективными. Они наиболее распространены среди фармакоэпидемиологических исследований. В процессе их проведения группу пациентов с уже развившимся исходом (симптомом, заболеванием, нежелательным действием) сравнивают с контрольной группой, не имеющей данного исхода; и оценивают при этом частоту приема соответствующего препарата в каждой из групп. Относительный риск, связанный с воздействием лекарства, оценивается путем определения отношения шансов.

2. Когортные исследования считаются «золотым стандартом» эпидемиологических исследований. Они заключаются в том, что отобранная группа (когорта) пациентов, использующая определенный вид лечения, прослеживается до развития интересующего исхода. Такие исследования могут быть проспективными – когорты составляются в настоящем

времени и наблюдаются в будущем («параллельное когортное исследование») или ретроспективными – когорты выделяются по архивным данным и прослеживаются до настоящего времени («историческое когортное исследование»). В дальнейшем оценивается частота развития и относительный риск данного исхода в группе, получавшей лечение, по сравнению с контрольной группой. Эти исследования являются наиболее дорогостоящими и трудоемкими, требуют большой выборки и, как правило, длительного периода наблюдения.

Исследования использования лекарственных средств.

Оценка использования лекарственных средств посвящена количественным и качественным аспектам применения лекарств в обществе с точки зрения медицинских, социальных и экономических последствий. Объектом в качественных исследованиях обычно являются дорогостоящие или часто применяющиеся препараты, а также средства с узким терапевтическим диапазоном или группы лекарств с высокой частотой нерациональных назначений.

Обзор потребления лекарственных средств предназначен для анализа обоснованности и адекватности применения лекарств. Критериями оценки в обзоре потребления лекарств служат: показания к назначению, рациональность выбора препаратов и режима их применения, необходимость клинического и/или лабораторного мониторинга лекарственной терапии, наличие эквивалентных по эффективности препаратов с лучшим профилем безопасности. В качестве примера можно привести исследование, проведенное в Англии в 1999 г. Было проанализировано более 17000 назначений антимикробных препаратов, выполненных стоматологами из 10 различных регионов. Наиболее часто во всех регионах назначались амоксициллин и метронидазол, однако наблюдались существенные различия в режиме и длительности их применения. При этом не соответствовали рекомендациям, содержащимся в Национальном британском формуляре, 44% назначений амоксициллина, 33% назначений метронидазола; не соответствовали также 87% назначений феноксиметилпенициллина и 42% назначений эритромицина.

Исследования/обзоры потребления лекарств позволяют получить количественные данные об использовании лекарственных препаратов на разных уровнях (ЛПУ, регион, государство). Для стандартизации исследований потребления лекарств разработана концепция DDD (Defined Daily Dose – Установленная Суточная Доза) – средняя поддерживающая доза лекарственного препарата при использовании его по основному показанию у взрослых. Данные о потреблении лекарств обычно представляют как количество DDD на 1000 жителей в день или количество DDD на 1 жителя в год (для

средств, применяющихся короткими курсами). Для стационаров потребление лекарств рассчитывается в виде количества DDD на 100 койко-дней.

Исследования потребления лекарственных средств используются для выявления чрезмерного или, наоборот, недостаточного использования лекарств. Эти исследования служат хорошим инструментом для контроля эффективности программ (см. ниже) по улучшению качества лекарственной терапии. Данные о потреблении лекарственных препаратов позволяют получить представление о распространенности ряда хронических заболеваний, определить перспективы производства и приоритетные направления продвижения лекарств на рынок; в сочетании с информацией об исходах лечения они широко используются в аналитических исследованиях.

Программа использования лекарственных средств (см. также Главу 14) представляет собой долгосрочный проект, состоящий из нескольких этапов: а) сбор, анализ и интерпретация данных об использовании лекарств, б) разработка комплексной программы по улучшению качества их использования (обучение врачей, образовательные программы для пациентов и т.п.), в) контроль эффективности проведенных мероприятий путем повторного анализа данных об использовании лекарственных средств.

Глава Фармакоэкономика

Фармакоэкономика – направление экономики здравоохранения, которое занимается сравнительной оценкой стоимости (затрат) и последствий (результатов) применения лекарственных средств.

Необходимость развития фармакоэкономики обусловлена ростом затрат на медицинское обслуживание, включая лекарственную терапию, появлением новых лекарственных препаратов, которые значительно изменили течение ряда заболеваний, появлением принципиально новых медицинских технологий, ведущих к увеличению не только продолжительности жизни, но и ее качества. Таким образом, перед обществом, органами здравоохранения, страховыми компаниями и пациентами встала проблема оптимизации выбора методов диагностики и лечения, причем не только для данного конкретного пациента, но и для общества в целом.

Проведение фармакоэкономического анализа базируется на ряде принципиальных положений:

- доказать достоинства какого-либо медицинского вмешательства с точки зрения фармакоэкономики возможно только в сравнительных исследованиях;
- общая стоимость сравниваемых медицинских вмешательств складывается из стоимости всех составляющих (рис. 12.1), включая, например, наряду с расходами на закупку препаратов, также и расходы на их хранение, приготовление, введение и т. д.;
- несмотря на то, что составной частью термина фармакоэкономика является слово фармако- (pharmaco-), она занимается анализом экономических аспектов не только лекарственной терапии, но и диагностических процедур, операций и других видов медицинских вмешательств, ведущих к выздоровлению или улучшению состояния пациента; то есть, в настоящее время понятие «фармакоэкономика» вышло за пределы чисто лекарственной терапии;
- фармакоэкономика это не поиск наиболее дешевых лекарственных препаратов или медицинских вмешательств, как это часто неверно понимается, а выявление методов диагностики и лечения, обеспечивающих наилучший результат на каждый затраченный рубль.

В общей стоимости выделяют три составляющих: прямую, косвенную и нематериальную.

Прямая стоимость непосредственно связана с оказанием медицинской помощи (стоимость лекарственной терапии; стоимость пребывания в стационаре). Она в свою очередь подразделяется на:

- а) **переменную стоимость**, которая зависит от количества пациентов или выполняемых медицинских услуг: стоимость лекарственных препаратов, стоимость шприцов, игл и др.;
- б) **фиксированную стоимость**, которая не зависит от количества пациентов, по меньшей мере, в течение краткосрочного периода (как правило, 1 года): зарплата персонала, стоимость оборудования, амортизация помещения.

Рис. 12.1. Пример анализа общей стоимости терапии.

Косвенная стоимость не связана с оказанием медицинской помощи и включает расходы, связанные с потерей трудоспособности или смерти пациента вследствие заболевания или медицинского вмешательства, расходы на поездки пациента и его родственников в лечебное учреждение и др.

Нематериальная стоимость представляет собой эмоциональные, психологические, социальные последствия заболевания или медицинских вмешательств. Эта стоимость труднее всего поддается измерению и оценке.

Какая стоимость рассматривается в фармакоэкономическом анализе зависит от приоритетной точки зрения (перспективы) исследования. Существуют следующие виды перспективы фармакоэкономического исследования: 1) пациент; 2) лечебное учреждение; 3) плательщик; 4) общество.

Перспектива «пациент» учитывает прямую стоимость, то есть прямые расходы больного (и его родственников), которые не покрываются медицинской страховкой, а также косвенную и нематериальную стоимости. Перспектива «пациент» может использоваться при оценке влияния терапии на качество жизни или участия пациента в оплате оказываемых ему медицинских услуг.

Перспектива «лечебное учреждение» (стационар, поликлиника, частнопрактикующий врач) учитывает только прямую стоимость. Она используется при выборе, например, местных анестетиков для включения в формуляр (см. ниже) стоматологического стационара, закупке нового оборудования и т. д.

Перспектива «плательщик» относится к затратам страховой компании, государства, работодателя. Она оценивает прямую и косвенную стоимости, связанные с нетрудоспособностью пациента. Перспектива «плательщик» может использоваться при выборе работодателем видов страхования, которые он будет представлять своим

сотрудникам, в случае заключения договоров между страховой компанией/работодателем и лечебным учреждением.

Перспектива «общество» включает все экономические (прямая, косвенная, нематериальная стоимость) и медицинские результаты лечения. С точки зрения перспективы «общество» все возможные затраты, связанные с лечением каждого пациента (заболеваемость, смертность, оплата медицинской помощи), включаются в комплексную оценку сравниваемых вмешательств. Она может использоваться при оценке программ национального масштаба, а также в странах с государственным регулированием системы здравоохранения.

По характеру изучаемых феноменов выделяют разные виды фармакоэкономического анализа (табл. 12.1). Отличительной особенностью каждого из этих видов служит процесс выявления и анализа результатов сравниваемых медицинских вмешательств. Процесс определения различных типов стоимости и их измерения в денежном эквиваленте одинаков для всех видов фармакоэкономических исследований.

Таблица 12.1. Виды фармакоэкономического анализа

Вид фармакоэкономического исследования	Единицы измерения стоимости	Единицы измерения результата
Анализ минимизации стоимости	Денежные (рубли, доллары)	Не оценивается
Анализ стоимость-эффективность	Денежные (рубли, доллары)	Общепринятые в медицинской практике единицы измерения (уровень АД, количество сохраненных лет жизни)
Анализ стоимость-преимущество	Денежные (рубли, доллары)	Денежные (рубли, доллары)
Анализ стоимость-полезность	Денежные (рубли, доллары)	Количество лет сохраненной качественной жизни

Анализ минимизации стоимости используется при сравнении двух или более медицинских вмешательств с доказанной одинаковой эффективностью. Главной целью такого анализа является определение наиболее дешевого варианта вмешательства. Анализ минимизации стоимости позволяет только определить разницу в стоимости между сравниваемыми равноценными по результатам вмешательствами. Он применим для сравнения оригинального препарата с его генериком (при доказанной их биоэквивалентности

и равной эффективности), разных условий выполнения одной и той же медицинской процедуры (хирургическое вмешательство в стационарных или амбулаторных условиях) и т. д.

Примером подобного анализа может служить исследование эффективности различных видов стоматологических консультаций при оказании помощи жителям отдаленных районов Шотландии. Сравнивались следующие три подхода (табл. 12.2):

- А. посещение специалистами отдаленных районов (традиционная практика);
- Б. поездка пациентов в специализированные стационары;
- В. телемедицинские консультации.

Таблица 12.2. Стоимость консультации специалистом одного пациента с точки зрения перспективы «общество» (английские фунты)

Стоимость	Телемедицинская консультация	Приезд специалиста	Поездка к специалисту
Расходы пациента	33,90	8,24	–
Расходы местного стоматолога	81,42	9,17	9,17
Расходы национальной системы здравоохранения Великобритании (NHS)	115,37	77,24	327,88
Прямая стоимость (переменная стоимость)	409,26	263,90	337,04
(фиксированная стоимость)	(230,69)	(94,64)	(337,04)
	(178,57)	(169,26)	(–)
Косвенная стоимость	173,43	139,21	844,47
Общая стоимость для общества (=прямая стоимость + косвенная стоимость)	582,69	403,11	1181,51

Полученные результаты показали, что традиционная практика приезда специалиста в отдаленные районы оказалась наименее затратным методом консультаций стоматологами.

Анализ стоимость-эффективность применяется в случаях, когда эффективность сравниваемых медицинских вмешательств различается, и ее невозможно перевести в денежные единицы. При этом результаты лечения выражаются в общепринятых в медицине единицах измерения (количество случаев клинической эффективности, количество сохраненных жизней, число сохраненных зубов и др.)

Так, при оценке влияния нового (А) и традиционного (В) методов фторирования воды на частоту развития кариеса в исследуемой популяции, было выявлено, что использование

метода А стоит Х рублей, а метода В стоит Y рублей. Причем, при использовании метода А частоту развития кариеса удастся сократить на М %, а при использовании метода В – на N %. Для каждого метода рассчитывается коэффициент стоимости-эффективности: соответственно X/M и Y/N . Наиболее приемлемым вариантом с точки зрения анализа стоимость-эффективность будет тот, который требует меньше затрат на снижение частоты развития кариеса в исследуемой популяции.

Оптимальное по анализу стоимость-эффективность вмешательство должно соответствовать одному из следующих условий:

1. наименее дорогостоящее и, по меньшей мере, такое же по эффективности, как и сравниваемое вмешательство;
2. наиболее дорогостоящее, но и наиболее эффективное вмешательство, когда получаемая разница в эффективности оправдывает дополнительные расходы;
3. наименее дорогостоящее и наименее эффективное вмешательство, когда получаемое при использовании сравниваемого вмешательства преимущество не оправдывает средств, которые на него затрачиваются.

Анализ стоимость-преимущество имеет те же цели, что и анализ стоимость-эффективность. Однако он используется в тех условиях, когда сравниваемые медицинские вмешательства преследуют разные цели, а их результаты различаются принципиально, например, аортокоронарное шунтирование (увеличение продолжительности жизни и ее качества) и протезирование зубов (улучшение качества жизни). Для сравнения принципиально различающихся результатов требуется общая единица измерения, в качестве которой выступают деньги. Данный вид анализа может быть применен для сравнения медицинских программ при ограниченных ресурсах, когда возможно реализовать только одну из них. Положительные и отрицательные последствия сравниваемых вмешательств выражаются в денежных единицах, и для каждого из них определяется разница между денежным выражением его преимущества и стоимостью («чистая прибыль»). Предпочтение отдается программе с «чистой прибылью», то есть с наибольшей разницей.

Существует несколько методов перевода результатов программ в денежные единицы. Наиболее распространенным является метод *«готовность платить»*, суть которого заключается в том что, респонденту задается гипотетический вопрос о том, сколько он готов заплатить за достижение результата исследуемой программы. Например, сколько он готов платить за использование местно-анестезирующего геля вместо инъекций местных анестетиков при удалении отложений зубного камня.

Часто результаты анализа стоимость-полезность выражаются в количестве лет сохраненной качественной жизни – *QALY* (от англ. *Quality-Adjusted Life Years*), за которое принимается количество полных лет, прожитых в состоянии абсолютного здоровья. Например, год, прожитый пациентом без каких-либо проявлений заболевания, оценивается как 1 год сохраненной качественной жизни. В то же время год, в течение которого пациент подвергался гемодиализу, может быть оценен значительно ниже, например, как 0,5 года сохраненной качественной жизни.

Учитывая, что оценка количества лет сохраненной качественной жизни, а также других показателей полезности, носит субъективный характер, единые подходы к разработке шкал пока не разработаны.

Глава 13 Рациональное использование лекарственных препаратов. Этапы рациональной фармакотерапии

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

Процесс рационального лечения включает ряд этапов:

Этап 1. Формулировка диагноза.

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

Этап 2. Определение цели лечения.

Что врач хочет достигнуть лечением?

- Определив цель лечения, врач должен решить вопрос о целесообразности назначения ЛС. В практике врача-стоматолога используются наиболее часто комбинация немедикаментозной и медикаментозной терапии. При этом применяют следующие виды лекарственной терапии:
- ургентную (купирование неотложных состояний, развившихся при оказании стоматологической помощи)
- курсовую, поддерживающую, которая может быть:
- симптоматической, направленной на устранение или уменьшение отдельных проявлений болезни (купирование болевого синдрома)
- патогенетической, устраняющей или подавляющей механизмы развития болезни (назначение противовоспалительных препаратов, витаминов, иммунокорректоров и т.д.)
- этиотропной, устраняющей причины развития болезни (антибиотикотерапия при инфекционно-воспалительных заболеваниях)

- профилактической, предупреждающей развитие болезни или ее обострение (назначение витаминов и минералов у детей для профилактики кариеса, антибиотики интраоперационно)
- заместительной, проводящейся при дефиците биологически активных веществ (при сахарном диабете 1 типа)

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

Этап 3. Выбор группы препаратов и конкретного лекарственного средства

На выбор врача влияют многие факторы (см. табл. 13.1), что не только затрудняет рациональную фармакотерапию, но делает ее, в ряде случаев, невозможной.

Таблица 13.1. Факторы, определяющие выбор ЛС.

Факторы, определяющие выбор ЛС
Уровень профессиональной подготовки врача
Сила привычки
Уровень развития системы здравоохранения, доступность ЛС
Используемые рекомендации по лечению
Доступность достоверной, независимой и полной информации о ЛС
Влияние фармацевтических фирм, др. коммерческих структур
Желания пациента, его родственников

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

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

Существует огромное количество лекарств, но всего лишь 70 (?) фармакологических групп. Все лекарства с одинаковым механизмом действия и со сходной химической структурой относятся к одной группе. Так как активные субстанции в фармакологической

группе имеют одинаковый механизм действия, то их фармакологические эффекты достаточны близки. Таким образом, на первой ступени отбора врачу удобнее оценивать группы препаратов и только затем, выбрав наиболее подходящую группу, переходить к выбору конкретного препарата внутри группы, основываясь на тех же критериях: эффективность, безопасность, приемлемость и стоимость.

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

Безопасность. На этом этапе из эффективных ЛС отбираются те, которые в наименьшей степени способны вызывать нежелательные действия, прежде всего токсические, которые напрямую связаны с механизмом действия и химической структурой ЛС. Некоторые пациенты относятся к группе риска, у них наиболее вероятны нежелательные действия лекарств и требуется коррекция вводимой дозы или замена обычно применяемого в подобных случаях препарата на лекарства резерва (табл. 13.2)

Таблица 13.2. Группы пациентов повышенного риска.

Группы пациентов повышенного риска
Беременность
Лактация
Дети
Пожилые и старики
Почечная недостаточность
Печеночная недостаточность
Сахарный диабет
Осложненный аллергоанамнез

Получающие другие лекарственные препараты

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

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

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

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

Этап 5. Информирование пациента.

Пациенту надо предоставить информацию обо всех возможных методах лечения и помочь ему выбрать оптимальный вариант. Пациент должен знать, с какой целью

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

Этап 6. Наблюдение за лечением.

При необходимости длительной медикаментозной терапии процесс лечения должен постоянно контролироваться врачом, как для того чтобы оценить его эффективность, так и для как можно более раннего выявления нежелательных действий лекарственного препарата. При отсутствии эффекта от лечения необходимо проверить правильность постановки диагноза, определение цели лечения. Необходимо проверить правильность выбора ЛС и его режима дозирования, а так же насколько точно выполняет больной данные ему рекомендации по приему лекарства. Определив причины неудачи, вносят коррективы в лечение. При появлении нежелательных действий, в зависимости от их выраженности, возможно замены ЛС или назначение “терапии прикрытия” (при неугрожающих жизни симптомов и необходимости продолжения приема ЛС). При достижении желаемого эффекта прием ЛС прекращают или переходят на прием поддерживающих доз.

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

Приложение 13.1.

КРИТЕРИИ ВЫБОРА ОСНОВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ВОЗ)
--

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- приоритет должен принадлежать испытанным лекарственным средствам с доказанной эффективностью и безопасностью. Следует избегать дублирования лекарств и лекарственных форм- Выбор должен производиться из тех лекарственных средств, которые прошли контролируемые клинические испытания или эпидемиологически изучены и |
|--|

соответствующие научные данные доступны для изучения, а так же есть свидетельства их эффективности при обычном использовании в различных ситуациях. Новейшие препараты должны включаться в список если они имеют очевидное преимущество над существующими

- каждое лекарственное средство должно отвечать соответствующим стандартам по качеству, включая, при необходимости, биологическую доступность и стабильность при соответствующих условиях хранения и использования
- одним из важнейших критериев отбора является стоимость лечения, особенно соотношение стоимость/эффективность для лекарства или лекарственной формы - когда имеются два и более лекарств сходных по своему действию, то преимущество принадлежит: (1) более тщательно испытанному, (2) препарату с наиболее благоприятными фармакокинетическими параметрами, (3) тому препарату, который выпускается местными, достойными доверия производителями
- большинство лекарственных форм должны состоять из монокомпонентных соединений. Фиксированные комбинации субстанций приемлемы только в тех случаях когда дозировка каждого ингредиента отвечает требованиям определенной группы населения и когда комбинация имеет доказанное преимущество над монокомпонентным препаратом, применяемым отдельно для лучшего терапевтического эффекта, безопасности, удобства в применении или стоимости

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

Лекарственная форма	Эффективность	Безопасность	Удобство
для приема внутрь	- неполное всасывание и первичный метаболизм при прохождении через печень - постепенный эффект	- медленное достижение максимальной концентрации в крови - индивидуальные различия в биодоступности - раздражающее действие на	не всегда возможно использование у детей младшего возраста и стариков

		слизистую желудка	
сублингвальные формы	быстрое действие, нет первичного метаболизма	-легко допустить превышение дозы - местные нежелательные эффекты на слизистую полости рта	аэрозоль сложно использовать у детей младшего возраста и стариков
ректальные формы	- неполное всасывание - нет первичного печеночного метаболизма, быстрое наступление эффекта	Местное раздражающее действие	- при наличии желудочной диспепсии, нарушений глотания - возможно у маленьких детей, стариков
ингаляторы	быстрое действие	Местное раздражающее действие, др. местные нежелательные действия	- трудности применения у маленьких детей, стариков
инъекции	быстрое действие, нет первичного метаболизма, точная дозировка	- возможно превышение дозы - инфекционные осложнения	- болезненность - квалифицированный персонал - выше стоимость
местного действия	- достижение высокой концентрации в зоне аппликации	- меньше риск развития тяжелых нежелательных действий, но сохраняется возможность резорбции и системных	некоторые формы неудобны в применении

		нежелательных действий - местное раздражающее действие	
--	--	--	--

Глава 14. Лекарственный формуляр.

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

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

Внедрение и использование формулярной системы позволяет:

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

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

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

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

Формулярный справочник – это формулярный список, дополненный базовой информацией о перечисленных лекарственных средствах: показания, противопоказания, дозы, правила введения.

Разработка формуляра должна включать в себя анализ структуры заболеваемости, сбор доказательных данных о наиболее клинически и экономически эффективных и

безопасных лекарственных средствах и схемах терапии, исследование уровня потребления и стоимости курсов лечения заболеваний.

Основой изучения существующей модели использования лекарственных средств обычно служат два подхода: ABC анализ и VEN анализ. В первом случае лекарственные средства распределяются на 3 класса. Класс А составляют 10-20% препаратов, на которые расходуются 70-80% средств. Класс В составляют препараты со средним уровнем потребления. В класс С входит большинство лекарств с низкой частотой использования, которые в сумме выбирают не более 25% расходов.

При VEN анализе также выделяются три группы лекарств. К первой относят жизненно важные средства (“Vital”) – лекарства, важные для спасения жизни, имеющие опасный для жизни синдром отмены или постоянно необходимые для поддержания жизни. Вторую группу составляют необходимые средства (“Essential”) – лекарства, эффективные при лечении менее опасных, но серьезных заболеваний. Третью – второстепенные средства (“Non-essential”) – лекарства для лечения легких заболеваний, лекарства сомнительной эффективности, дорогостоящие лекарства с симптоматическими показаниями. Достоинствами методов VEN- и ABC-анализа являются простота, наглядность и невысокая стоимость.

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

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

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

После утверждения формуляра формулярный комитет продолжает проводить регулярные заседания, во время которых может пересматривать, заменять или добавлять лекарственные средства в соответствии с вновь появляющейся информацией. Члены формулярного комитета разрабатывают рекомендации по рациональной фармакотерапии заболеваний (стандарты лечения), участвуют в сборе и предоставлении медико-фармацевтической информации и определяют потребность в образовательных программах повышения квалификации персонала лечебного учреждения по вопросам применения лекарственных средств. Формулярная система предусматривает регулярное обновление стандартов лечения, разработку программ оценки применения лекарственных средств, осуществление мониторинга нежелательных эффектов лекарств и обновление формулярного списка, справочника. Перспективно использование электронных формулярных справочников, изменения в которые вносятся по мере поступления новой информации о лекарственных средствах или опубликования рекомендаций по лечению заболеваний. Электронный формуляр позволяет оперативно уточнять и пополнять содержание отдельных статей и разделов.

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

Раздел 2. Клиническая фармакология отдельных групп лекарственных препаратов.

Глава 16. Средства для общей анестезии.

Под *наркозом (общей анестезией)* понимают искусственно вызванный глубокий сон (контролируемую и обратимую потерю чувствительности и сознания), при котором имеет место анальгезия, амнезия, подавление вегетативных рефлексов и релаксация скелетных мышц. В зависимости от применяемого препарата и режима его дозирования степень выраженности этих эффектов может быть разной, что используется в различных клинических ситуациях и определяется, прежде всего, объемом и длительностью планируемого хирургического вмешательства. Необходимая глубина наркоза контролируется по рефлексам, тону мышц, реакции сердечно–сосудистой и дыхательной систем.

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

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

Показания к применению в стоматологии:

- общее обезболивание в условиях стационара (наиболее часто);
- на амбулаторном этапе (не более чем у 1% пациентов) при невозможности проведения местного обезболивания у детей, пациентов с непереносимостью всех местных анестетиков, при пороках развития ЦНС и психических заболеваниях, неотложных вмешательствах по поводу распространенных инфекционно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области.

Классификация. В зависимости от пути введения общие анестетики делятся на две группы – средства для ингаляционного наркоза и средства для неингаляционного наркоза (табл. 16.1)

Таблица 16.1. Классификация общих анестетиков по пути введения.

Ингаляционные	Неингаляционные
<p><i>Газообразные вещества:</i> динитроген оксид (азота закись)</p> <p><i>Жидкие летучие вещества:</i> галотан (наркотан, фторотан) изофлуран (форан) энфлуран (этран) эфир диэтиловый (эфир для наркоза)*</p>	<p><i>Барбитураты:</i> тиопентал натрий (тиопентал) гексобарбитал (гексенал)</p> <p><i>Производные различных соединений:</i> кетамин (калипсол, кетамин) пропофол (диприван, профол)</p>

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

Механизм действия общих анестетиков до конца не изучен. Основу большинства их клинических эффектов составляет способность угнетать межнейронную передачу в ЦНС. Известно, что они изменяют проницаемость ионных каналов, повышают порог возбуждения клеток, подавляют спонтанную и стимулированную активность нейронов. Ингаляционные анестетики повышают порог возбудимости путем активации калиевых токов. Ряд неингаляционных средств для наркоза, в частности, барбитураты взаимодействуют с ГАМК-бензодиазепин-барбитуровым рецепторным комплексом, потенцируя влияние ГАМК.

Основные терапевтические эффекты

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

Традиционно выделяемые стадии наркоза: *анальгезия, возбуждение, хирургический наркоз* и *угнетение* (паралич) центров продолговатого мозга были описаны много лет назад при наблюдении действия первого вошедшего в клиническую практику общего анестетика – диэтилового эфира. При современных методах анестезии первая и вторая стадия часто клинически не проявляются. Надежными признаками наступления стадии хирургической

анестезии служат угнетение роговичного рефлекса при сохранении равномерного по частоте и глубине дыхания.

Фармакокинетика.

А. Ингаляционные анестетики.

Глубина наркоза находится в прямой зависимости от содержания ингаляционного анестетика в ткани мозга. В свою очередь поступление препаратов в мозговую ткань и поддержание их концентрации на постоянном уровне зависит от парциального давления (напряжения) средства в крови. Парциальное же давление ингаляционного анестетика в артериальной крови определяется рядом факторов, среди которых можно выделить:

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

анестетиков, мало влияя на содержание в крови плохо растворимых препаратов. Уменьшение легочного кровотока ведет к повышению парциального давления анестетиков в крови и ускорению индукции анестезии.

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

Эффективность ингаляционного анестетика и ее зависимость от дозы можно оценить с помощью условной величины – *минимальной альвеолярной концентрации* (МАК). Под МАК понимают концентрацию (процентное содержание анестетика в альвеолярной газовой смеси), при которой у половины пациентов достигается отсутствие реакции на воздействие повреждающего фактора. Чем слабее анестезирующее действие препарата, тем больше этот показатель. Например, даже дыхание чистым динитрогеном оксидом не позволяет добиться у половины пациентов отсутствия реакции на повреждение (то есть даже концентрация анестетика в дыхательной смеси, равная 100 об. %, оказывается для динитрогена оксида меньше МАК). Введение данного критерия позволило количественно оценить действие ряда факторов на анестезию. МАК снижается с возрастом, при назначении наркотических анальгетиков, седативных, снотворных препаратов, а, следовательно, в этих случаях доза ингаляционных анестетиков должна быть снижена. Основные фармакокинетические характеристики ингаляционных анестетиков представлены в таблице 16.2.

Таблица 16.2. Фармакокинетические характеристики ингаляционных анестетиков.

Анестетик	Коэффициент распределения кровь/газ	Коэффициент распределения мозг/кровь*	МАК (об. %)
Динитроген оксид	0,47	1,1	>100**
Галотан	2,30	2,9	0,75

Изофлуран	1,40	2,6	1,40
Энфлуран	1,80	1,4	1,68

* – отношение содержания анестетика в ткани мозга и в крови (отражает сродство анестетика к мозговой ткани);

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

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

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

Б. Неингаляционные анестетики

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

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

Нежелательные действия

А. Ингаляционные анестетики

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

Анестетики-летучие жидкости (табл. 16.3) снижают АД, но если при использовании галотана и, в меньшей степени, энфлурана это происходит за счет падения сердечного выброса (значительное снижение сократимости миокарда), то изофлуран вызывает уменьшение ОПСС (кардиодепрессивный эффект у него выражен в меньшей степени). Снижение сократимости миокарда пропорционально дозе анестетика. Стимулирующее действие операции, гиперкапния уменьшают кардиодепрессивное действие этих препаратов. Галотан вызывает брадикардию, у энфлурана этот эффект менее выражен, а на фоне применения изофлурана развивается тахикардия.

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

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

Таблица 16.3. Нежелательные эффекты ингаляционных анестетиков - летучих жидкостей.

Эффекты	Галотан	Энфлуран	Изофлуран
Сердечно-сосудистая система:			
↓ сердечного выброса	+	+	

↓ ОПСС			+
↑ мозгового кровотока	+	+	+
брадикардия	+		
тахикардия			+
↓ сократимости миокарда, ↑ давления в правом предсердии	+	+	+
ЦНС: признаки судорожной активности на ЭЭГ		в больших концентрациях	
Дыхательная система:			
↑ частоты дыхания	+	+	+
↓ дыхательного объема	+	+	+
Бронхоспазм		+	
↓ мукоцилиарного транспорта	+	+	+
раздражающее действие на дыхательные пути		+	+
кратковременное прекращение дыхания		+	
ларингоспазм		+	+
Почки:			
↑ сопротивления почечных сосудов	+	+	+
↓ почечного кровотока	+	+	+
↓ скорости гломерулярной фильтрации	+	+	+
Печень:			
↓ печеночного кровотока	+	+	+

Ингаляционные анестетики понижают сопротивление сосудов мозга и увеличивают мозговой кровоток и внутричерепное давление. Этот эффект наиболее выражен у галотана и наименее – у динитрогена оксида.

В отличие от динитрогена оксида другие ингаляционные анестетики снижают объем дыхания и повышают его частоту, в результате чего уменьшается легочная вентиляция и возрастает парциальное давление углекислого газа. Этот эффект наиболее выражен у изофлурана и энфлурана. ИВЛ нивелирует отрицательное действие ингаляционного анестетика на дыхание. При длительном наркозе в дыхательных путях накапливается слизь (угроза развития ателектазов и пневмонии). Энфлуран и изофлуран раздражают дыхательные

пути, что в первом случае может вызвать кратковременное прекращение дыхания с замедлением индукции наркоза, а во втором – ларингоспазм.

Ингаляционные анестетики негативно влияют на печеночный и почечный кровоток.

Ингаляционные анестетики способны вызвать ряд универсальных синдромов, являющихся грозным осложнением их применения:

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

Гепатотоксичность. Осложнения со стороны печени отмечаются в 1 из 35000–40000 случаев анестезии галотаном, а частота острого некроза печени составляет 1 случай на 250000-300000 галотановых наркозов. Однако исследования, анализировавшие большой клинический материал, в частности в рамках программы «Национальное исследование галотана в США» не показали более частого поражения печени при использовании галотана по сравнению с другими ингаляционными анестетиками. Вероятно, гепатотоксическое действие имеет место у пациентов с генетическим дефектом мембраны гепатоцитов, делающим их чувствительными к повреждающему действию галотана.

Факторы риска развития гепатотоксического действия:

- Заболевания печени в анамнезе.
- Лихорадка, желтуха, транзиторное повышение активности печеночных ферментов, наблюдавшиеся при предшествующей анестезии с использованием галотана.
- Повторное применение галотана менее чем через 3 месяца после предыдущего использования.

Нефротоксичность. Неорганический фтор, высвобождающийся при биотрансформации фторсодержащих анестетиков, при достижении концентрации 50 мкмоль/л и более может вызывать повреждение почек с развитием острой почечной недостаточности. Несмотря на то, что нефротоксическое действие описано только после

метоксифлуранового наркоза, пациенты с заболеванием почек в анамнезе относятся к группе риска для всех фторобразующих анестетиков.

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

Б. Неингаляционные анестетики

Диспептический синдром в виде тошноты, реже – рвоты может развиваться при применении любого неингаляционного средства для наркоза (реже всех тошноту и рвоту вызывает пропофол). Развиваясь в период пробуждения, диспептический синдром часто сочетается с головной болью.

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

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

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

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

Барбитураты и пропофол вызывают *возбуждение блуждающего нерва*.

При применении кетамина отмечается *повышение симпатической активности*, что проявляется возрастанием уровня адреналина и норадреналина в плазме крови, увеличением ЧСС, сердечного выброса и некоторым повышением АД. Возможны *спазм жевательной мускулатуры, саливация*. Могут возникать непроизвольные мышечные подергивания. Кетамин повышает потребность мозга в кислороде и мозговой кровотока, поэтому его не применяют у пациентов с повышенным внутричерепным давлением. После применения кетамина возможны нарушение ориентации, галлюцинации, ночные кошмары, в более отдаленном периоде – депрессии. Премедикация бензодиазепинами уменьшает выраженность этих эффектов.

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

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

Лекарственные взаимодействия

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

А. Ингаляционные анестетики – см. таблицу 16.4.

Таблица 16.4. Лекарственные взаимодействия ингаляционных анестетиков.

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

		Риск артериальной гипотензии и аритмий
Галотан, возможно, изофлуран и энфлуран	Изониазид	Усиление гепатотоксичности
Изофлуран, энфлуран	Недеполяризующие миорелаксанты	Усиление действия миорелаксантов
Галотан, энфлуран	Верапамил	Риск А-В блокады

Б. Неингаляционные анестетики.

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

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

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

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

Клинические особенности применения анестетиков

А. Ингаляционные анестетики

Кроме способности вызывать наркоз, общие анестетики обладают еще некоторыми свойствами, которые могут использоваться в терапевтических целях. Так, галотан вызывает бронходилатацию, что используют при угрожающем жизни приступе бронхиальной астмы. Галотан, изофлуран, энфлуран вызывают расслабление мускулатуры матки, тогда как дигидроген оксид не влияет на ее тонус.

Однако чаще дополнительные свойства анестетиков служат противопоказаниями к их применению (табл. 16.5).

Таблица 16.5. Противопоказания к применению ингаляционных анестетиков.

Анестетик	Противопоказание
Все	Индивидуальная непереносимость препарата в анамнезе
Галотан	нарушение функции печени злокачественная гипертермия в анамнезе феохромоцитомы, тиреотоксикоза, гиперкатехоламинемия миастения внутричерепная гипертензия порфирия
Энфлуран	судорожный синдром в анамнезе порфирия
Динитроген оксид	гипоксия, заболевания нервной системы, хронический алкоголизм, состояние алкогольного опьянения

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

- Возраст старше 60 лет.
- Заболевания печени и почек.
- Порфирия.
- Эпилепсия или судорожные припадки в анамнезе.
- Нарушения ритма и проводимости.
- Застойная сердечная недостаточность.
- Гиповолемия.
- Черепно-мозговая травма, внутричерепные опухоли, повышение внутричерепного давления.
- ХОБЛ, эмфизема легких.
- Применение препаратов, с которыми взаимодействуют общие анестетики.
- Факторы риска гепатотоксического действия (см. выше).
- Дефицит витамина В12 (при применении динитрогена оксида).

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

прерывания беременности, однако неясно, что служит этому причиной – само заболевание, операция, анестезия или же сочетание всех факторов.

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

В третьем триместре применение ингаляционных анестетиков может вызвать угнетение дыхания у новорожденного. Динитрогена оксид ингибирует В12-зависимые ферменты, участвующие в синтезе ДНК, и у беременных назначается с осторожностью.

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

Применение у детей динитрогена оксида, галотана, энфлурана, изофлурана допустимо при тщательном мониторинге частоты и глубины дыхания, пульса, АД, рефлексов.

Б. Неингаляционные анестетики

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

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

Таблица 16.6. Противопоказания к применению неингаляционных анестетиков.

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

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

С особой осторожностью и в меньших дозах кетамин и барбитураты применяют у пациентов групп риска (табл. 16.7).

Таблица 16.7. Факторы риска развития нежелательных действий.

Анестетик	Фактор риска
Топентал натрия	Печеночная и почечная недостаточность. Артериальная гипотензия. Сердечная недостаточность Артериальная гипотензия, коллапс, гиповолемия. Бронхообструктивные заболевания. Болезнь Аддисона. Сахарный диабет. Микседема. Миастения. Анемия.

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

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

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

Особенности клинического применения у различных категорий пациентов

Применение при беременности.

Тиопентал натрий требует особой осторожности при беременности.

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

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

Любой неингаляционный анестетик может вести к угнетению дыхания у новорожденного.

Применение при лактации.

Тиопентал натрий и пропофол противопоказаны при лактации.

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

Применение у детей.

Тиопентал натрий требует особой осторожности при применении у детей.

Гексобарбитал у детей применяют только в виде 1% раствора.

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

Препараты

А. Ингаляционные анестетики

Динитроген оксид (азота закись) оказывает выраженное анальгетическое и слабое анестезирующее действие, имеет высокую МАК. Применяется в смеси с кислородом. Недостатком анестезии динитроген оксидом являются невозможность достижения глубокого сна, наличие стадии возбуждения, отсутствие расслабления жевательных мышц. В дозах, не вызывающих анестезию, используется при кратковременных, малотравматичных вмешательствах. Применяется в комбинации с другими ингаляционными анестетиками для быстрого ввода в наркоз. Обладает высоким профилем безопасности, но у больных с ИБС и гиповолемией может оказывать кардиодепрессивное действие. Может потенцировать угнетение дыхания, вызванное опиоидами.

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

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

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

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

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

Изофлуран (форан) – фторированный эфир, пространственный изомер энфлурана. По степени выраженности наркотического эффекта занимает промежуточное положение между галотаном и энфлураном. Его действие быстро развивается и быстро прекращается. Он в меньшей степени метаболизируется в организме, что снижает риск развития токсических эффектов, поэтому препарат рекомендуется к применению у больных с нарушением функции печени и почек. Препарат мало влияет на сократимость миокарда и уровень АД, но на фоне приема бета-адреноблокаторов возможны гипотензивные реакции. Изофлуран обладает противосудорожным действием, уменьшает чувствительность мозга к ишемии и миокарда к катехоламинам.

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

Б. Ненгаляционные анестетики

Тиопентал натрий (тиопентал, тиопентал-натрия, тиопентал натрий лиофилизированный для инъекций) – анестетик из группы барбитуратов, не обладает анальгетическим действием. Для анестезии используются 1-2,5% растворы, приготовленные непосредственно перед наркозом. Раствор имеет щелочную реакцию и при введении в артерию вызывает спазм, а при его попадании в околососудистую ткань развивается некроз.

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

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

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

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

Гексобарбитал (гексенал) – производное барбитуровой кислоты; оказывает снотворное и миорелаксирующее действие; после однократного внутривенного введения состояние наркоза сохраняется до получаса. Применяется для вводного наркоза и для проведения общей анестезии при кратковременных (не более 15-20 мин) операциях; при острых психозах (в том числе алкогольных). Вводится в виде 1–2% (до 2,5–5%) раствора. Высшая суточная доза 1 г.

Выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного введения и массы пенообразной для приготовления инъекционного раствора (флаконы) по 1 г.

Кетамин (калипсол, кетамин) – близок по структуре к галлюциногенам и вызывает так называемую «диссоциированную или разобщающую» анестезию, характеризующуюся кататонией, амнезией и анальгезией. Вводится внутривенно и внутримышечно. При внутривенном введении анестезия развивается через 30-60 секунд и длится 5-15 минут, при внутримышечном – через 2-4 минуты и длится от 12 до 25-40 минут.

Кетамин – единственный неингаляционный анестетик, повышающий симпатическую активность. После внутривенного введения максимальная симпатическая стимуляция наблюдается через 2-4 мин и сохраняется 10-20 мин.

Начальная доза внутримышечно составляет 4-8 мг/кг, поддерживающая – 3 мг/кг. При внутривенном введении начальная доза составляет 2-3 мг/кг, поддерживающая – 1 мг/кг болюсно или в виде инфузии 2 мг/кг/час.

Выпускается в виде 5% раствора для инъекций (ампулы, флаконы, флаконы темного стекла) 2, 5 и 10 мл.

Пропофол (диприван, пофол, рекофол) – используется в виде эмульсии, вводимой внутривенно. Как и барбитураты не обладает анальгезирующим действием. Эффект быстро развивается (через 30-60 мин) и быстро заканчивается (после однократного введения сознание восстанавливается через 4 мин), благодаря чему препарат широко применяется в амбулаторной практике.

Используется для вводной анестезии, поддерживающей анестезии, для седации при проведении ИВЛ (кроме детей), хирургических и диагностических процедур.

Для вводной анестезии для большинства больных до 55 лет средняя доза составляет 1,5-2,5 мг/кг, старше 55 лет – 1-1,5 мг/кг. Для поддержания анестезии либо проводят постоянную инфузию со средней скоростью 4-12 мг/кг/час, либо повторно болюсно вводят по 25–50 мг.

Контрольные вопросы

1. Какое утверждение в отношении общих анестетиков неправильно?
 - А. Общие анестетики подавляют спонтанную и стимулированную активность нейронов.
 - Б. Чувствительность различных нейронов к анестетикам носит дозозависимый характер.
 - В. Глубина наркоза зависит от концентрации анестетика в ткани мозга.
 - Г. Концентрация анестетика в крови обратно пропорциональна его концентрации в ткани мозга
 - Д. При передозировке анестетиков развивается угнетение дыхания.
2. Укажите анестетик, обладающий анальгетическим действием:
 - А. Тиопентал натрий.
 - Б. Кетамин.
 - В. Пропофол.
 - Г. Гексобарбитал.
 - Д. Все указанные анестетики.
3. Какой анестетик обладает аритмогенным нежелательным эффектом?
 - А. Галотан.

- Б. Тиопентал натрий.
 - В. Изофлуран.
 - Г. Динитроген оксид.
 - Д. Пропофол.
4. На парциальное давление ингаляционного анестетика в крови влияют все факторы, кроме:
- А. Растворимость анестетика в крови.
 - Б. Легочная вентиляция.
 - В. Концентрация анестетика во вдыхаемой газовой смеси.
 - Г. Липофильность анестетика.
 - Д. Легочный кровоток.
5. Какой эффект не характерен для действия галотана?
- А. Брадикардия.
 - Б. Повышение чувствительность миокарда к катехоламинам.
 - В. Снижение сердечного выброса.
 - Г. Симпатическая стимуляция.
 - Д. Повышение мозгового кровотока.
6. Риск развития гипотензии при общей анестезии повышается у пациентов, принимающих:
- А. Бета-адреноблокаторы.
 - Б. Ингибиторы АПФ.
 - В. Трициклические антидепрессанты.
 - Г. Анксиолитики.
 - Д. Любое из перечисленных средств.
7. Какой из нежелательных эффектов характерен для кетамина?
- А. Ларингоспазм.
 - Б. Кардиодепрессия.
 - В. Галлюцинации.
 - Г. Аритмии.
 - Д. Высвобождение гистамина.
8. Какой из анестетиков–летучих жидкостей можно применять у пациента, страдающего хроническим гепатитом?
- А. Галотан.
 - Б. Изофлуран.
 - В. Энфлуран.
 - Г. Ни один из перечисленных.
 - Д. Любой из перечисленных.
9. Что служит противопоказанием для применения тиопентала натрия?
- А. Флегмона дна полости рта.
 - Б. Порфирия.
 - В. Невозможность внутривенного введения.
 - Г. Все перечисленное.
 - Д. Ничего из перечисленного.
10. Что не характерно для пропофола?
- А. Противопоказан при беременности и лактации.
 - Б. Редко вызывает тошноту и рвоту.

- В. Не обладает кумулятивным эффектом.
- Г. Необходимо снижение дозы у пациентов старше 55 лет.
- Д. Обладает длительным действием.

Глава 17. Средства для местной анестезии

Под *местной анестезией* понимается обезболивание без исключения сознания больного. Воздействие при этом осуществляется на периферические механизмы восприятия болевого раздражения и на проведение болевого импульса. При инфильтрационной и аппликационной (поверхностной, терминальной) анестезии воздействуют на периферические рецепторы, при проводниковой блокируют проведение болевого импульса по нервному стволу.

Местные анестетики – лекарственные препараты, обратимо блокирующие генерацию и проведение болевого импульса по нервным волокнам.

В стоматологической практике местное обезболивание осуществляется путем аппликаций или инъекций. Свойства, которыми должен обладать местный анестетик:

- способность обеспечивать эффективное обезболивание;
- короткий латентный период (быстрое развитие обезболивающего эффекта);
- достаточная продолжительность обезболивающего эффекта, соответствующая длительности вмешательства;
- отсутствие раздражающего и повреждающего действия на нервные элементы и окружающие ткани;
- отсутствие системной токсичности;
- отсутствие местного вазодилатирующего эффекта;
- растворимость в воде;
- стабильность при хранении и стерилизации.

Сразу необходимо подчеркнуть, что сегодня нет ни одного препарата, который бы полностью удовлетворял этим требованиям.

Показания к применению в стоматологии:

- любое вмешательство в полости рта и на лице, сопровождающееся болью (аппликационная, инфильтративная и проводниковая анестезия);
- обезболивание твердых тканей зуба, слизистых оболочек, раневых поверхностей (в виде аппликаций).

Химические свойства. Местные анестетики являются слабыми основаниями, растворимыми в жирах и плохо растворимыми в воде. Для клинического применения они выпускаются в виде кислых (солянокислых) солей, что повышает их растворимость и стабильность растворов. В тканях соли диссоциируют с образованием фармакологически

активного катиона, а в результате гидролиза образуется свободное основание; таким образом, в средах организма местные анестетики существуют в виде неионизированного основания и в виде катиона. Ионизированные формы более активно связываются с рецепторами, расположенными на внутренней поверхности мембраны нервной клетки, тогда как неионизированные формы значительно легче проникают через клеточную оболочку. Соотношение этих форм зависит от константы диссоциации местного анестетика, pH раствора и величины pH в месте инъекции. В кислой среде, например при воспалении, диссоциация замедлена. Этим объясняется значительное снижение активности препаратов в воспаленных тканях.

Классификация. По химической структуре местные анестетики делятся на две группы, различающиеся по фармакокинетическим характеристикам: группу сложных эфиров парааминобензойной кислоты (ПАБК) и группу амидов (табл. 17.1). По клиническому применению их делят на 4 группы:

1. для терминальной (поверхностной) анестезии: кокаин, бензокаин, тетракаин, лидокаин, тримекаин, пиромекаин;
2. для проводниковой анестезии: прокаин, лидокаин и тримекаин;
3. для инфильтрационной анестезии: прокаин, лидокаин и тримекаин;
4. для спинномозговой анестезии: мепивакаин, бупивакаин, прокаин, лидокаин.

Таблица 17.1. Классификация местных анестетиков по химической структуре.

Сложные эфиры ПАБК	Амиды
Кокаин*	Лидокаин (ксилокаин)
Прокаин (новокаин)	Тримекаин (тримекаин)
Тетракаин (дикаин)	Мепивакаин (мепивастезин)
Бензокаин (анестезин)	Бупивакаин (маркаин)
	Артикаин (ультракаин)

* Первый в истории местный анестетик. В связи с высокой токсичностью сегодня практически не применяется.

Механизм действия. Местные анестетики вызывают обратимую утрату чувствительности тканей (в первую очередь, болевой, затем – вкусовой, температурной и тактильной) на ограниченном участке тела. Проникая в липопротеидный слой, они блокируют плазматическую мембрану нервного волокна или рецептора, снижая ее проницаемость для ионов, которые осуществляют генерацию возбуждения и проведение нервных импульсов. Они повышают порог возбуждения, удлиняют рефрактерный период,

снижают скорость возникновения и амплитуду потенциалов действия и нарушают проведение импульса по нерву.

Поскольку местные анестетики более активно действуют на открытые или инактивированные каналы, они, прежде всего, влияют на чувствительные (болевые) нервные волокна, имеющие более высокие частоты и длительность деполяризации.

Повышение содержания внеклеточного кальция частично блокирует действие местных анестетиков, тогда как повышение уровня внеклеточного калия усиливает их эффект, стимулируя инактивацию натриевых каналов.

Основные терапевтические эффекты.

Влияние на чувствительные и двигательные функции. Болевая чувствительность подавляется первой, что объясняется более выраженным действием местных анестетиков на тонкие нервные волокна, имеющие более высокую частоту импульсации и сравнительно более длительный потенциал действия. С увеличением концентрации блокируются и другие виды чувствительности, а потом и двигательные функции. Миелинизированные волокна, идущие от тактильных рецепторов, устойчивы к действию местных анестетиков, этим объясняется сохранение тактильной чувствительности и ощущение давления на ткани во время операции, несмотря на адекватное обезболивание. При проводниковой анестезии указанная последовательность блокады функций меняться: двигательная блокада наступает раньше, чем чувствительная, поскольку в крупных нервах двигательные волокна расположены по периферии и первыми контактируют с введенным в окружающие ткани препаратом.

Релаксация гладкой и поперечно-полосатой мускулатуры при использовании высоких доз местных анестетиков развивается в связи со снижением концентрации внутриклеточного кальция. Восстановление сократимости происходит в течение 30 дней.

Слабая *нервно-мышечная блокада*, вызываемая местными анестетиками, клинического значения не имеет.

Небольшим *вазодилатирующим эффектом* обладают практически все местные анестетики (уже в терапевтических дозах). Этот эффект ослабляет местную анестезию. Исключение составляет кокаин, оказывающий вазоспастическое действие.

Антибактериальная активность тетракаина, прокаина и лидокаина, доказанная *in vitro*, имеет клиническое значение лишь при взятии материала для бактериологических исследований, при которых возможно получение ложно отрицательных результатов.

Влияние на дыхательную систему. Местные анестетики не угнетают дыхание, но потенцируют депрессорный эффект наркотических анальгетиков и средств для наркоза. При попадании местных анестетиков на слизистую дыхательных путей угнетаются ларингеальный и кашлевой рефлекс, что создает условия для аспирации содержимого глотки. При этом расслабляется гладкая мускулатура бронхов и усиливается бронхиальная секреция.

Антиаритмическое действие развивается в результате блокады «быстрых» натриевых каналов проводящей системы сердца. Процессы образования и проведения импульса в клетках миокарда протекают так же как и в нервах, поэтому местные анестетики оказывают сходное действие и на кардиомиоциты. Некоторые из них, например лидокаин в концентрациях, ниже требуемых для анестезии, обладают противоаритмическим действием, но все они в высоких концентрациях, достижимых при анестезии, могут спровоцировать развитие аритмий.

Фармакокинетика.

Абсорбция. Степень всасывания местных анестетиков с СОПР зависит от вида препарата и его концентрации. Хорошо абсорбирующиеся средства (бензокаин, тетракаин, лидокаин) применяются для поверхностной анестезии. При аппликации на СОПР или раневую поверхность они быстро всасываются и достигают в плазме крови концентраций близких к наблюдающимся при инъекционной анестезии. Аппликация препаратов на области с богатым кровообращением приводит к очень быстрой абсорбции и достижению более высокого уровня препарата в крови, чем их инъекция в зоны с менее активным кровообращением. После инъекции максимальная концентрация местных анестетиков в крови обычно достигается через 10-25 минут. Увеличение скорости абсорбции наблюдается также из зоны воспаления, что приводит к развитию системных реакций. Поэтому местные анестетики не рекомендуется вводить в зону воспаления.

Существует зависимость эффективности местных анестетиков от их структуры: чем меньше молекула, тем быстрее она взаимодействует с натриевыми каналами. Эффект так же находится в прямой зависимости от способности местных анестетиков растворяться в жирах, при сохранении достаточной гидрофильности для обеспечения диффузии к месту действия. Более липофильные бупивакаин, тетракаин действуют сильнее и дольше, чем прокаин, лидокаин.

Среди факторов, влияющих на постинъекционную абсорбцию, наиболее клинически значимые:

- физико-химические свойства лекарственного вещества;
- связывание лекарства с тканями;
- доза препарата;
- место введения;
- состояние кровообращения в зоне введения;
- наличие воспаления в зоне введения;
- использование вазоконстриктора.

Для снижения абсорбции местных анестетиков используют вазоконстрикторы – эpineфрин (адреналин), норэpineфрин (норадреналин), вазопрессин, уменьшающие кровоток в зоне введения препарата. Это особенно значимо для препаратов среднего и короткого действия (прокаина, лидокаина). Снижение локального кровотока и абсорбции увеличивает концентрацию, а следовательно эффект местного анестетика в зоне лечебного воздействия и уменьшает общие нежелательные эффекты, благодаря понижению его концентрации в крови. Сочетание снижения местной абсорбции и повышение захвата местного анестетика нервом приводит к продлению его действия на 50%. Из табл. 17.2 можно судить о влиянии вазоконстриктора на длительность действия анестетиков. При использовании жирорастворимых местных анестетиков длительного действия (бупивакаина) эффект вазоконстриктора выражен значительно меньше, возможно потому что молекулы этих препаратов обладают прочными связями с тканями.

Таблица 17.2. Влияние вазоконстриктора на длительность действия некоторых местных анестетиков.

Препараты	Длительность анестезии (мин)	
	без вазоконстриктора	с вазоконстриктором
Прокаин	15-30	30-40
Лидокаин	30-60	120-130
Мепивакаин	45-90	120-360
Артикаин	60	180
Бупивакаин	120-240	180-240

В стоматологии используются различные концентрации эpineфрина – от 1/25000 до 1/300000; наиболее часто применяемые разведения – 1/50000-1/80000-1/100000. Общая доза эpineфрина не должна превышать 0,2-0,25 мг (а норэpineфрина – 0,25-0,34 мг). При сопутствующей патологии, увеличивающей вероятность развития осложнений, рекомендуются минимальные концентрации эpineфрина – 1/200000.

При использовании вазоконстриктора возможно развитие его нежелательных действий:

- снижение концентрации калия в плазме, что у пациентов с исходной гипокалиемией, получающих петлевые диуретики может оказать аритмогенное действие;
- беспокойство, тремор, похолодание конечностей, тахикардия, артериальная гипертензия, головная боль;
- при высоких дозах или внутрисосудистом введении – сердечные аритмии, отек легких, судороги, кровоизлияния в мозг; существует опасность развития ишемии тканей и ишемических некрозов.

Использование вазоконстрикторов противопоказано при:

- декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний;
- перенесенном за последние 6 месяцев инфаркте миокарда;
- артериальной гипертензии тяжелой степени;
- сахарном диабете;
- гипертиреозе;
- судорожном синдроме в анамнезе;
- терапии антидепрессантами, ГКС, блокаторами бета-адренорецепторов.

Связь с белками плазмы у амидных препаратов составляет 55-95%. Например, бупивакаин связывается до 95% и обладает длительным эффектом, в то время как прокаин связывается лишь на 6% и действует кратковременно. Повышение содержания белков в плазме крови у онкологических больных, при хирургических вмешательствах, травме, инфаркте миокарда, курении, уремии снижает риск развития нежелательных эффектов местных анестетиков. Гипопротеинемия, например, при заболеваниях печени, у новорожденных повышает риск развития системных нежелательных эффектов.

Распределение. Так как местные анестетики из группы эфиров имеют короткий период полувыведения, их распределение в тканях организма мало изучено.

Амиды распределяются в организме в две фазы:

1. фаза быстрого распределения с накоплением в хорошо перфузируемых тканях (головной мозг, сердце, почки, печень);
2. фаза медленного распределения с поступлением в мышцы, жировую ткань.

Бупивакаин прочно связывается со структурами клеточных мембран, обеспечивая сильный и длительный анестезирующий эффект, но повышая риск кардиотоксичности и развития аритмий.

Метаболизм и элиминация. Эфиры гидролизуются в крови псевдохолинэстеразой и имеют короткий период полувыведения (прокаин – менее минуты).

Амиды гидролизуются микросомальными ферментами печени. Поэтому у пациентов с нарушенной функцией печени (болезни печени, замедление печеночного кровотока) их биотрансформация замедляется. Например, период полувыведения лидокаина при поражении печени возрастает с 1,8 часа до 6 и более часов.

Превращаясь в организме в более гидрофильные метаболиты, чем исходные вещества, местные анестетики выводятся с мочой.

Нежелательные эффекты.

А. Системные.

Системные нежелательные эффекты, за исключением аллергических реакций, являются следствием высокой плазменной концентрации при абсолютной или относительной передозировке, в частности, при внутрисосудистом введении. Использование местных анестетиков в рекомендуемых дозах (см. ниже) относительно безопасно. Наибольшая угроза развития нежелательных эффектов наблюдается в течение первых 30 минут после инъекции, когда достигается максимальная плазменная концентрация.

Со стороны *нервной системы* могут отмечаться сонливость, головокружение, нарушения зрения и слуха, двигательное беспокойство, нистагм, мышечная дрожь, тонико-клонические судороги, угнетение ЦНС вплоть до коматозного состояния, остановки дыхания и смерти.

Гиперкапния и ацидоз повышают риск развития судорог. При необходимости использования больших доз возможно предупреждение судорог при помощи премедикации бензодиазипинами, например диазепамом в дозе 0,1-0,2 мг/кг парентерально. Судороги, вызванные местными анестетиками, можно купировать малыми дозами короткодействующих барбитуратов, например тиопенталом в дозе 1-2 мг/кг или диазепамом – 0,1 мг/кг внутривенно. В особо тяжелых случаях пациентам проводят искусственную вентиляцию легких с применением миорелаксантов короткого действия.

Психогенные реакции, которые возникают при инъекционном введении анестетика, могут проявляться повышенной возбудимостью пациента или развитием обморока (см. Главу 30).

Нежелательные эффекты местных анестетиков в отношении *сердца* обусловлены как прямым влиянием на мембраны кардиомиоцитов, так и воздействием на вегетативные нервные волокна; возникают нарушения сердечного ритма и проводимости, снижение

сократительной функции миокарда и гипотензия. Наибольшей кардиотоксичностью обладает бупивакаин. Факторами риска являются гипоксемия, гиперкапния, ацидоз, анемия, гипопроотеинемия, гиповолемия, заболевания почек, печени.

Система крови. При повышенной абсорбции бензокаина у детей и его передозировке возможно развитие метгемоглобинемии, проявляющейся цианозом и шоколадным цветом крови, нарушениями дыхания, головокружением. Лечение заключается в введении метиленового синего или аскорбиновой кислоты.

Аллергические реакции чаще вызывают препараты из группы эфиров, так как в процессе их метаболизма образуются дериваты парааминобензойной кислоты (ПАБК), ассоциирующейся с развитием гиперчувствительности. При этом наблюдается перекрестная аллергия между различными средствами из группы эфиров, а также другими производными ПАБК. Амиды вызывают аллергические реакции реже, но у значительного числа людей, особенно больных бронхиальной астмой, выявляется аллергия на бисульфит, добавляемый к местному анестетику с вазоконстриктором в карпулах. У больных, страдающих аллергией, так же не следует использовать карпулы и ампулы, содержащие в качестве стабилизатора метилпарабен, напоминающий по химической структуре ПАБК.

Б. Местные эффекты.

Периферическая нейротоксичность. Большие дозы местных анестетиков при аппликации оказывают токсическое действие на нерв.

Местные осложнения, возникающие в результате *травмы, связанной с введением* и продвижением иглы сквозь ткани в месте инъекции или вводимым в данную область раствором местного анестетика можно предотвратить медленным введением анестетика:

- содержимое одной карпулы (1,8 или 2,2 мл) вводится в течение 1 минуты;
- растворы местного анестетика с вазоконстриктором имеют более кислую рН (примерно 3,5) по сравнению с «чистыми» препаратами, поэтому введение нескольких капель «чистого» препарата перед введением местного анестетика с вазоконстриктором обеспечивает пациенту больший комфорт;

Парестезии обычно связаны с самим вмешательством и очень редко вызываются местными анестетиками – чаще это бывает при использовании концентрированных растворов.

Инфекционные осложнения могут быть сведены до минимума применением одноразовых игл и шприцев, карпулированных препаратов; они могут быть связаны с введением местного анестетика в инфицированную зону и «проталкиванием» зараженного материала под давлением в ранее неинфицированную область;

□ *Ишемия, некроз и повреждение мягких тканей* иногда развивается после введения местного анестетика с вазоконстриктором в ткани неба (сильная и длительная ишемия тканей, ведущая к развитию некроза и стерильного абсцесса);

Повреждение мягких тканей, связанное с прикусыванием пациентом языка или губы, может иметь место при применении препарата длительного действия и чаще бывает у детей и психически неполноценных больных; следует выбирать средства с длительностью действия, соответствующей проводимому вмешательству, а родителей или сопровождающих предупреждать о возможности самоповреждения и необходимости избегать приема пищи, горячих напитков и прикусывания губ и языка до тех пор, пока не пройдет онемение.

Отдельные местные анестетики различаются как по анестезирующей активности, так и по выраженности и частоте нежелательных эффектов. Сравнить их по этим характеристикам можно, приняв анестезирующую активность и токсичность прокаина за единицу (табл. 17.3).

Таблица 17.3. Сравнение анестезирующей активности и токсичности местных анестетиков.

Препарат	Активность	
	анестезирующая	токсическая
Прокаин	1	1
Тримекаин	3	1,5
Лидокаин	4	2
Мепивакаин	4	2
Артикаин	5	1,5
Бупивакаин	6	7

От плазменной концентрации зависит не только частота развития нежелательных эффектов, но и их характер.

Лекарственные взаимодействия.

Применение местных анестетиков у пациентов, получающих бета-адреноблокаторы (анаприлин, соталол), антиаритмические препараты (амиодарон), ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства повышает риск развития нежелательных эффектов. Риск аритмий возрастает при комбинированном применении бупивакаина (возможно и других местных анестетиков) с галотаном.

Растворы местных анестетиков, содержащие вазоконстрикторы нельзя применять у пациентов, получающих бета-адреноблокаторы, нейролептики дроперидол, галоперидол, хлорпромазин и другие фенотиазины.

Клинически значимые лекарственные взаимодействия отдельных местных анестетиков приведены в таблице 17.4.

Таблица 17.4. Клинически значимые лекарственные взаимодействия местных анестетиков.

Анестетик	Препарат	Эффект
Прокаин	Средства для наркоза, снотворные, седативные препараты, наркотические анальгетики и транквилизаторы	При внутрисосудистом введении усиливает угнетающее действие на ЦНС
	Сульфаниламиды	Снижение противомикробной активности
Тетракаин	Контакт со щелочами (на инструментах и шприцах)	образует нерастворимое основание.
	Сульфаниламиды	Снижение противомикробной активности
Бензокаин	Ненаркотические анальгетики и антихолинэстеразные препараты	Усиление действия
	Сульфаниламиды	Снижение противомикробной активности
Лидокаин	Циметидин и пропранолол	Снижение печеночного клиренса
	Барбитураты, фенитоин, рифампицин.	Увеличивают биотрансформацию в печени
	Аймалин, фенитоин, верапамил, хинидин, амиодарон	Усиление отрицательного инотропного эффекта.
	Бета-адреноблокаторы	Увеличение риска брадикардии
	Дигитоксин	Ослабление кардиотонического эффекта
	Новокаинамид	Возбуждение ЦНС, галлюцинации.
	Гексенал или тиопентал натрия	Угнетение дыхания
	Ингибиторы МАО	Вероятное усиление

		местноанестезирующего действия
	Полимиксин В	Угнетение нервно-мышечной передачи
	Снотворные и седативные	Усиление угнетения ЦНС
Тримекаин	Клинически значимые взаимодействия касаются только вазоконстрикторов (см. выше).	
Мепивакаин	Бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, другие противоаритмические средства	Усиление угнетающего действия на проводимость и сократимость миокарда
Бупивакаин	Ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты	Артериальная гипотензии
	Окситоцин, эрготамин	Устойчивая артериальная гипертензия
	Галотан	Увеличение риска аритмий
Артикаин	Трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО	Усиливают гипертензивное действие

Клинические особенности применения местных анестетиков.

Универсальным противопоказанием для всех местных анестетиков служит индивидуальная непереносимость препарата или аллергия к средствам, имеющим с данным средством перекрестные реакции (что имеет особое значение для эфиров ПАБК). Остальные противопоказания – индивидуальны для каждого препарата.

Противопоказания к применению отдельных местных анестетиков приведены в таблице 17.5.

Таблица 17.5. Противопоказания к применению отдельных местных анестетиков.

Препараты	Противопоказания
Прокаин	Детский возраст (до 14 лет), экстренные операции, сопровождающиеся острой кровопотерей, выраженные фиброзные изменения в тканях (для анестезии методом ползучего инфильтрата).
Тетракаин	Детский возраст (до 10 лет), тяжелые соматические заболевания. С осторожностью – снижение активности холинэстеразы в плазме, аритмии, а-в-блокада, шок, беременность, период лактации
Бензокаин	С осторожностью – детский возраст (до 2 лет), период лактации

Лидокаин	Метгемоглобинемия, тяжелые кровотечения, инфекционное поражение в месте предполагаемой анестезии, септицемия, артериальная гипотензия, шок, СССУ, а-в-блокада II-III ст., выраженная брадикардия, артериальная гипотензия, кардиогенный шок, сердечная недостаточность II-III ст., нарушения внутрижелудочковой проводимости, тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность, тяжелая миастения, эпилептиформные судороги (в т. ч. в анамнезе). Суправентрикулярные аритмии. Беременность, период лактации (только по строгим показаниям), детский возраст (до 12 лет)
Тримекаин	СССУ, выраженная синусовая брадикардия, а-в-блокада, кардиогенный шок. С осторожностью – печеночная недостаточность, почечная недостаточность, сердечная недостаточность.
Мепивакаин	Тяжелые заболевания печени, порфирия, тяжелая миастения, С осторожностью – беременность, пожилой возраст, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет.
Бупивакаин	Тиреотоксикоз, сердечная недостаточность, артериальная гипотензия, кардиогенный или гиповолемический шок, печеночная недостаточность, детский возраст (до 12 лет). Не применяется для в/в регионарной анестезии. С осторожностью – беременность, период лактации.
Артикаин	Мегалобластная В12-дефицитная анемия, пароксизмальная тахикардия, мерцательная тахиаритмия, закрытоугольная глаукома, заболевания ЦНС, хроническая гипоксия, бронхиальная астма. С осторожностью роженицам с преэклампсией, кровотечениями в III триместре беременности.

Кроме характеристик самого местного анестетика (его эффективности, фармакокинетических характеристик – абсорбции, экскреции, нежелательных эффектов и т. д.), на безопасность анестезии влияет ряд факторов, связанных с пациентом. Перед проведением местной анестезии у больного необходимо собрать анамнез, выяснить наличие сопутствующих заболеваний, вредных привычек, базисную лекарственную терапию, которую он, возможно, получает. Необходимо узнать, применялась ли ранее местная анестезия, были ли какие-либо осложнения при этом. Врач стоматолог должен знать полный терапевтический диагноз пациента, включая стадию заболевания, имеющиеся осложнения и степень их компенсации, знать симптомы возможного обострения, дату последнего визита пациента к лечащему врачу (терапевту, кардиологу, врачу общей практики и т. п.). Перед началом анестезии необходимо измерить частоту пульса, АД, частоту дыхания. Собранная таким образом информация может содержать сведения о наличии факторов риска.

Факторы, влияющие на безопасность местной анестезии:

- Возраст (дети, пациенты пожилого и старческого возраста).
- Вес (избыточная масса тела).
- Физиологическое состояние (включая беременность, лактацию).
- Сопутствующие заболевания (эпилепсия, нарушения сердечной проводимости, брадикардия, застойная сердечная недостаточность, стенокардия, ИМ давностью менее 6 месяцев, порфирия, анемия, нарушения функции печени и почек, хроническая дыхательная недостаточность, бронхиальная астма, гипертиреоз, сахарный диабет).
- Клиническое состояние в момент оказания стоматологической помощи.
- Базисная медикаментозная терапия.
- Аллергоанамнез, лекарственная непереносимость.
- Васкуляризация, воспаление в зоне воздействия.

Самым надежным способом предупреждения осложнений анестезии служит соблюдение режима дозирования с недопущением превышения предельно допустимых доз (табл. 17.6).

Таблица 17.6. Максимально допустимые дозы местных анестетиков.

Анестетик	Доза (мг/кг)	
	без вазоконстриктора	с вазоконстриктором
Прокаин	7	14
Лидокаин	4,5	7
Мепивакаин	4,5	6,5
Бупивакаин	1,3	2
Артикаин	5	7 – взрослые (5 – дети)

Если объем стоматологического вмешательства требует применения местного анестетика в дозе более 50% максимально допустимой, то необходимо обеспечить возможность оказания пациенту при необходимости реанимационного пособия, включающего свободный доступ для внутривенных инъекций, ингаляцию кислорода, вспомогательную или искусственную вентиляцию легких.

Для предотвращения внутрисосудистого введения местного анестетика рекомендуется проводить аспирационные пробы до и во время каждого введения, не превышать объемы растворов, рекомендуемые для данного вида стоматологического вмешательства.

Прием пищи разрешается только после восстановления чувствительности.

Местная анестезия при беременности. Использование местных анестетиков у беременных, особенно в больших дозах, способно неблагоприятно сказаться на состоянии плода. Наиболее безопасен артикаин, применение которого возможно в течение всего периода беременности. Кардиотоксичность бупивакаина у беременных выражена в наибольшей степени, вследствие чего у них он не применяется.

Местная анестезия при лактации. Местные анестетики проникают в грудное молоко в малых количествах. Артикаин считается наиболее безопасным местным анестетиком у кормящих женщин.

Местная анестезия у детей. Перед проведением местной анестезии у ребенка врач стоматолог должен собрать подробный анамнез и получить согласие родителей на планируемое лечение. Важно разъяснить ребенку понятным для его возраста языком, что будет делать врач, и для чего это нужно.

У детей младшего возраста место укола обезболивают, используя поверхностную анестезию. Для проведения анестезии используют тонкие и короткие иглы. Дозу анестетика рассчитывают в зависимости от массы тела. Препарат при введении должен быть комнатной температуры, раствор вводят медленно.

Местная анестезия у пациентов пожилого и старческого возраста. У пациентов этой группы часто имеются возрастные изменения: снижение функции почек и печени, гипопропротеинемия, снижение массы тела. Это может привести к относительной передозировке местного анестетика и развитию нежелательных эффектов. У этой категории пациентов дозу препарата рекомендуется снижать примерно на треть.

Местная анестезия при выраженном нарушении функции печени, почек: доза местного анестетика так же должна быть снижена и необходим тщательный контроль развития возможных нежелательных действий.

Препараты

Прокаин (новокаин). Обладает быстрым, коротким действием. Самый часто применяемый местный анестетик. Он обладает большой терапевтической широтой действия. При его использовании отмечается высокая частота развития аллергических реакций. Поэтому врач-стоматолог перед введением прокаина обязательно должен выяснить у пациента его аллергологический статус.

Выпускается в виде 1-2% раствора для проводниковой и 0,25-0,5% раствора для инфильтрационной анестезии в ампулах по 1, 2, 2,5, 5 и 10 мл и флаконах для кровезаменителей по 200 и 400 мл.

Тетракаин (дикаин). Применяется только для поверхностной анестезии.

Высшая разовая доза для взрослых – 0,09 г.

Выпускается в виде субстанции-порошка по 0,5 и 1 кг в банках темного стекла.

Бензокаин (анестезин, дентиспрей). Плохо растворим в воде, используется только для поверхностной анестезии. Эффект развивается медленно, слабый, но длительный. Плохо всасывается, в связи, с чем относительно безопасен в плане развития системных нежелательных эффектов, но при передозировке возможно развитие метгемоглобинемии. Местные нежелательные действия – стойкое снижение чувствительности в месте нанесения, контактный дерматит, аллергические реакции.

Применяется для обезболивания раневых, язвенных, ожоговых поверхностей.

Максимальная доза 5 г.

Выпускается в виде субстанции-порошка, 5% мази и 5% раствора для наружного применения в балончиках с дозирующим устройством по 100 мл.

Лидокаин (ксикаин, ксилодонт, ксилокаин, лигнокаина хлоргидрат, лидокаин, лидокаина гидрохлорид, лидокатон). Обладает умеренными анестезирующей активностью и токсичностью, быстрым началом и средней продолжительностью действия. Хорошо абсорбируется с СОПР, особенно при воспалении.

Для поверхностной анестезии применяют 2-4% растворы в дозе до 2 мг/кг массы тела или 10% спрей 1-5 доз.

Для инфильтрационной анестезии применяют 0,5-1% растворы.

Для проводниковой анестезии показан 1% раствор; блокаду нервных сплетений выполняют 1-2% растворами.

Максимально допустимые дозы для взрослых: 200-400 мг без и 500 мг с добавлением вазоконстриктора.

Выпускается в виде 1, 2, и 4% раствора для инъекций в ампулах по 2 мл и флаконах по 20 и 50 мл; в виде 10% спрея для местного применения дозированного по 38 г в баллонах; в виде комбинированного препарата 2% раствора (с эpineфрином 1:100000, 1:80000 и 1:50000) в картриджах 1,8 мл.

Комбинированный препарат **калгель** (лидокаина гидрохлорид 0,33% и цетилпиридиния хлорид 0,1%) выпускается в виде геля зубного в тубах алюминиевых по 10 г; применяется при болевом синдроме при прорезывании зубов у детей.

Тримекаин (тримекаин, тримекаин гидрохлорид, тримекаин с норэпинефрином). Близок к лидокаину, но имеет меньшую диффузионную способность, что удлиняет латентный период и увеличивает расход препарата при проводниковой анестезии.

Для поверхностной анестезии применяют 2-5% раствор в дозе до 200 мг.

Для инфильтрационной анестезии применяют 0,125-0,5% раствор в дозе до 2 г.

Для проводниковой анестезии применяют 1-2% раствор в дозе до 800 мг без и до 1200 мг с добавлением эpineфрина 1:200000.

Выпускается в виде 0,25%, 0,5%, 1%, 2% и 5% раствора в ампулах по 1, 2, 5 и 10 мл.

Мепивакаин (мепивастезин, мепидонт). Оказывает быстрое и сильное действие.

Для всех видов инъекционного обезболивания используют 3% раствор без вазоконстриктора или 2% раствор с эpineфрином (1:80000, 1:100000) или норэпинефрином (1:200000).

Выпускается в виде 3% раствора для инъекций в картриджах по 1,7 и 1,8 мл и 2% раствора с эpineфрином (1:100000) в картриджах по 1,8 мл.

Бупивакаин (анекаин, маркаин). В 4 раза активнее лидокаина. Обладает продолжительным действием, длительным латентным периодом и высокой кардиотоксичностью. Действие сохраняется после окончания анестезии, что используется для купирования послеоперационных болей.

Для инфильтрационной анестезии применяют 0,25% раствор в дозе до 1,5 мг/кг.

Для проводниковой анестезии применяют 0,25-0,35% раствор в дозе до 2 мг/кг.

Добавление вазоконстриктора незначительно пролонгирует эффект бупивакаина и не ограничивает абсорбцию препарата в системный кровоток.

Выпускается в виде 0,25 и 0,5% раствора для инъекций в ампулах по 4 мл и флаконах по 20 мл.

Артикаин (артикаина гидрохлорид, альфакаин, брилокаин-адреналин, септонест с эpineфрином, ультракаин, убистезин, цитокартин). Обладает меньшим латентным периодом и большей продолжительностью действия, чем лидокаин. Хорошая диффузионная способность и высокая анестезирующая активность позволяют использовать низкие концентрации вазоконстрикторов и расширяют показания к его применению у пациентов группы риска. Низкая липофильность и высокая связь с белками плазмы (95%), обуславливают меньшее проникновение в ткани из сосудистого русла и меньшую выраженность системных нежелательных эффектов. Кардиотоксическое действие менее выражено, чем у других местных анестетиков амидов. Эффективен и мало токсичен при воспалении СОПР. Применяется у детей и пожилых пациентов. Плохо проникает через

плацентарный барьер, является препаратом выбора у беременных. Низкая токсичность позволяет использовать его при лактации.

Для инфильтрационной анестезии применяют 1% с эпинефрином (1:200000) или без него.

Для проводниковой анестезии применяют 1-2% раствор в дозе до 400-600 мг.

При неосложненном удалении зубов верхней челюсти в невоспалительной стадии – вестибулярное депо 1,7 мл на зуб, при необходимости – дополнительно 1-1,7 мл; небольшой разрез или шов – небное депо 0,1 мл.

При удалении премоляров нижней челюсти в неосложненной стадии инфильтрационная анестезия дает эффект проводникового обезболивания. При препарации полостей и обточке зубов для коронок (за исключением моляров нижней челюсти) – вестибулярная инъекция 0,5-1,7 мл на зуб.

Выпускается в виде субстанции порошка, 1%, 2% и 4% раствора для инъекций в ампулах по 5 и 20 мл, в картриджах и вкладышах стеклянных по 1,7 и 1,8 мл без и с эпинефрином 1:100000, 1:200000.

Контрольные вопросы

1. Какое утверждение правильно?

- Е. Через клеточные мембраны легко проникает ионизированная форма местных анестетиков.
- Ж. Способность местных анестетиков блокировать натриевые каналы зависит от структуры канала.
- З. Анестезирующий эффект повышается при добавлении вазоконстрикторов за счет усиления воздействия на ЦНС.
- И. Высоко липофильные местные анестетики обладают большей продолжительностью действия.
- К. Все верно.

2. Выберите правильное утверждение:

- А. Местные анестетики обратимо блокируют проведение болевого импульса.
- Б. Анестезирующий эффект не зависит от дозы препарата.
- В. Местная анестезия не применяется у детей.
- Г. Бупивакаин наиболее безопасен в отношении кардиальных нежелательных эффектов.
- Д. Все верно.

3. Выберите правильное утверждение:

- А. Сила и длительность обезболивания пропорциональна концентрации местных анестетиков на поверхности нервного волокна.
- Б. Местные анестетики обладают слабым, но клинически значимым местным сосудорасширяющим действием.

- В. Повышение содержания внеклеточного калии потенцирует обезболивающий эффект местных анестетиков.
 - Г. Чем меньше молекула местного анестетика, тем быстрее она взаимодействует с натриевыми каналами.
 - Д. Все верно.
4. Какое утверждение не правильно?
- А. Местные анестетики группы эфиров ПАБК часто вызывают аллергические реакции.
 - Б. Бупивакаин противопоказан при беременности.
 - В. Растворы местных анестетиков с вазоконстрикторами противопоказаны пациентам с аритмиями.
 - Г. Эффективность действия местных анестетиков повышается в кислой среде.
 - Д. Токсическое действие местных анестетиков дозозависимо.
5. Токсические эффекты местных анестетиков включают все, кроме:
- А. Тонико-клонические судороги.
 - Б. Анафилактические реакции.
 - В. Нарушения зрения.
 - Г. Аритмии.
 - Д. Угнетение ЦНС.
6. Какое утверждение верно в отношении местных анестетиков из группы амидов?
- А. Они стабильны в растворах.
 - Б. Они медленно метаболизируются в печени.
 - В. Они относительно редко вызывают аллергические реакции.
 - Г. Риск передозировки этих препаратов повышается у пациентов с заболеваниями печени.
 - Д. Все верно.
7. Выберите правильное утверждение в отношении прокаина:
- А. Обладает быстрым и коротким действием.
 - Б. Гепатотоксичен.
 - В. Редко вызывает аллергические реакции.
 - Г. Препарат выбора у беременных.
 - Д. Все верно.
8. Растворы местных анестетиков, содержащие вазоконстрикторы, не рекомендуется применять у пациентов:
- А. С ревматоидным полиартритом.
 - Б. С тиреотоксикозом.
 - В. Получающих базисную терапию ГКС.
 - Г. С бронхиальной астмой.
 - Д. Получающих НПВП.
9. При проведении местной анестезии у детей:
- А. Для обеспечения длительной анестезии используют бупивакаин.
 - Б. Для уменьшения системных нежелательных эффектов используют максимальные концентрации вазоконстрикторов.
 - В. Для обезболивания места укола используют аппликационную анестезию.
 - Г. для введения анестетика используют толстые короткие иглы

Д. Проведение местной анестезии у детей не показано.

10. Какой нежелательный эффект не могут вызвать вазоконстрикторы?

А. Тахикардия.

Б. Аритмии.

В. Гипокалиемия.

Г. Бронхоспазм.

Д. Повышение АД.

Глава 18. Седативные средства и антагонисты бензодиазепиновых рецепторов.

Под *психотропными* (психофармакологическими) средствами понимают лечебные препараты, оказывающие преимущественное действие на психику. Эти средства действуют через системы нейромедиаторов, передающих нервные импульсы с окончания одного нейрона на другой через синаптическую щель. К подобным медиаторам относятся норадреналин, дофамин (D), серотонин (5-НТ), ацетилхолин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), гистамин, опиоидные пептиды (эндорфины, динарфины, энкефалины), простагландины. Кроме того психотропные препараты изменяют биохимические и электрические процессы в ЦНС, воздействуя на биохимические процессы, связанные с ферментами, рецепторами, ионными каналами, системами нейротрансмиттеров и мессенджеров. Они участвуют в механизмах высвобождения, активного обратного захвата, связываются с различными подтипами пре- и постсинаптических рецепторов или их составными частями.

Локализация нейронов, функционирующих с участием изученных нейромедиаторов, позволяет предположить наличие образований, в которых находятся точки приложения препаратов, применяемых при психических заболеваниях:

- кора головного мозга,
- ретикулярная формация (внимание, возбуждение, тревога),
- лимбическая система (аффективное или эмоциональное содержание),
- гипоталамус (регуляция вегетативной нервной системы, гипофизарно-эндокринный контроль).

Классификация психотропных препаратов представлена на рис. 19.1. Из нее видно, что препараты, в зависимости от особенностей влияния на ЦНС, делятся на:

- Психолептики – обладающие успокаивающим (депримирующим) действием (нейролептики, транквилизаторы, седативные).
- Психоаналептики – обладающие активизирующим, стимулирующим действием (антидепрессанты, психостимуляторы, адаптогены).
- Нормотимики - препараты, обладающие профилактическим действием при фазно- и периодически протекающих психозах (соли лития).
- Психодизлептики – препараты, вызывающие кратковременные психотические состояния (в психиатрии и наркопсихотерапии используется кетамин, используются в научных целях для моделирования психических состояний).

В данной главе в основном будут рассмотрены седативные препараты и транквилизаторы.

Транквилизаторами (от лат. *tranquillo-are* - делать спокойным, безмятежным) называются лекарственные средства, уменьшающие ощущение тревоги, страха и эмоциональной напряженности, при минимальном подавлении ЦНС. Так как основное их действие связано с подавлением тревоги, их еще называют *анксиолитиками*. Препараты данной группы широко используются в медицине для лечения состояния тревоги, бессонницы, панических расстройств, судорожных припадков, спазмов скелетной мускулатуры, как компонент наркоза и аналгезии. Транквилизаторы, способные вызывать сон, укорачивая период его наступления и/или удлиняя его продолжительность, используются как *гипнотики* (снотворные). Средства, не вызывающие значительной сонливости и миорелаксации, называются *дневными транквилизаторами*.

Показания к применению в стоматологии:

- Для уменьшения психоэмоционального напряжения, чувства страха перед визитом к стоматологу;
- В качестве премедикации перед местной анестезией или общим обезболиванием;
- Как компонент общего обезболивания;
- Для купирования спазма лицевых мышц, связанного с нарушением прикуса и поражением височно-нижнечелюстных суставов;
- Для оказания неотложной помощи при судорожном синдроме.

Классификация. Существует несколько классификаций анксиолитиков в зависимости от особенностей их действия, химической структуры и т.д.

В зависимости от химической структуры анксиолитики подразделяются на производные бензодиазепа – наиболее многочисленная, эффективная и часто применяемая группа и производные других химических структур (табл. 18.1). Их можно также разделить на собственно транквилизаторы (диазепам и др.), снотворные препараты (нитразепам, флюнитразепам, мидазолам, золпидем и др.), седативные средства (комбинированные препараты с барбитуратами, фито-препараты и др.). Выделяют препараты длительного действия (например, диазепам, феназепам, нитразепам), средней длительности действия (хлордиазепоксид, лоразепам, нозепам, алпразолам и др.) и короткого действия (мидазолам, триазолам).

Согласно классификации Д.А. Харкевича, по механизму действия анксиолитики можно разделить на следующие группы:

- агонисты бензодиазепиновых рецепторов (диазепам, феназепам и др.);
- агонисты серотониновых рецепторов (буспирон);
- вещества разного типа действия (бенактизин и др.).

Таблица 18.1. Классификация транквилизаторов в зависимости от структуры.

Бензодиазепины	Диазепам, хлордиазепоксид, нитразепам, феназепам, оксазепам, лоразепам, флунитразепам
Триазолобензодиазепины	Алпразолам, триазолам, мадизолам
Гетероциклические	Бротизолам
Производные дифенилметана	Бенактизин, гидроксизин
Гетероциклические производные (пропандиола)	Бусперон, зопиклон, клометизол, геминеврин, золпидем
Разного строения	Гамма-Амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид (фенибут)

Механизм действия.

Основные транквилизаторы – бензодиазепины связываются со специфическими рецепторами (бензодиазепиновыми), расположенными на мембранах нейронов, и увеличивают чувствительность ГАМКА-рецептора к его медиатору. Благодаря этому усиливается тормозящее действие гамма-аминомасляной кислоты на передачу нервных импульсов во всех отделах ЦНС. В зависимости от дозы бензодиазепины оказывают угнетающее влияние на ЦНС разной степени выраженности: от слабого седативного до снотворного, а при передозировке – до комы.

Транквилизаторы других химических групп также способны связываться с ГАМК-рецепторами в лимбической системе. Фенибут воздействует на ГАМК-рецепторы в ЦНС, облегчает ГАМКергическую передачу импульсов, улучшает биоэнергетические процессы в головном мозге. Некоторые препараты влияют на центральные гистаминовые рецепторы H1-типа. Производные дифенилметана активно влияют на холинергические системы мозга, в связи с чем их называют также центральными холинолитиками. Производные пропандиола выраженного влияния на бензодиазепиновые и холинергические рецепторы не оказывают.

Некоторые препараты оказывают ингибирующий эффект на полисинаптические рефлексы и передачу по вставочным нейронам и в высоких дозах могут подавлять проведение по нейромышечному синапсу, за счет чего вызывают миорелаксирующее действие.

Основные терапевтические эффекты. Традиционно у транквилизаторов выделяют 6 основных эффектов, выраженность каждого из которых и их соотношение у разных препаратов варьируют в широких пределах.

Седативное действие заключается в подавлении реакции на постоянные раздражители со снижением уровня спонтанной активности и мышления.

Анксиолитическое или транквилизирующее (успокаивающий) действие проявляется уменьшением тревоги, страха, эмоциональной напряженности.

Миорелаксантное (центральное миорелаксантное) действие может рассматриваться как положительный клинический эффект при применении анксиолитиков для снятия напряжения, чувства страха, возбуждения, а также при мышечных спазмах и при общей анестезии, однако нередко возникающее ощущение слабости, вялости, усталости лимитирует использование транквилизаторов.

Снотворное или гипнотическое действие в виде уменьшения длительности периода засыпания, количества пробуждений и увеличения общей продолжительности сна в зависимости от применяемой дозы присуще всем бензодиазепинам, но особенно – препаратам с коротким T_{1/2}.

Вегетостабилизирующее действие заключается в регулировании деятельности вегетативной нервной системы; оно используется для купирования нейровегетативных проявлений тревоги и диэнцефальных кризов.

Противосудорожное действие проявляется в дозах, не вызывающих глубокое подавление функции ЦНС, т.е. при сохранении умственной и физической активности, и развивается, благодаря непосредственному подавлению судорожной активности ЦНС.

Имеется еще, по крайней мере, 2 важных терапевтических эффекта, используемых при проведении обезболивания.

1. потенцирование действия наркотических и ненаркотических анальгетиков.
2. антеградный амнестический эффект, то есть ослабление кратковременной (оперативной) памяти и затруднение вспоминания событий, произошедших во время действия препарата; достигается при парентеральном введении бензодиазепинов с целью премедикации.

У некоторых анксиолитиков можно выделить дополнительные эффекты:

- психостимулирующий и тимоаналептический;
- антифобический.

Фармакокинетика.

Абсорбция. При приеме внутрь бензодиазепины хорошо всасываются из ЖКТ и достигают максимальной концентрации в крови через 1-4 часа. Диазепам всасывается быстрее, чем другие бензодиазепины и его используют, когда нужно быстро достичь анксиолитического эффекта. При внутримышечном введении биодоступность диазепама невелика, тогда как лоразепам всасывается быстро и полно. На всасывание влияет липофильность и кислотность препаратов.

Связь с белками плазмы. Бензодиазепины на 60–95% (до 99% – диазепам) связываются с белками плазмы. При гипопротеемии больные более чувствительны к ним.

Распределение в организме. Быстрота и длительность действия бензодиазепинов зависит от их растворимости в жирах. Более липофильные быстрее проникают в ЦНС, но и быстрее перераспределяются из нее в жировую ткань. Перераспределение бензодиазепинов ведет к прекращению их основных клинических эффектов. Так, более липофильный диазепам действует быстрее, чем менее липофильные хлордиазепоксид и лоразепам, но действие последних более длительно. Бензодиазепины хорошо проникают через плацентарный барьер.

Метаболизм и элиминация. Все бензодиазепины метаболизируются в печени с образованием активных и неактивных метаболитов. Большинство препаратов окисляется микросомальными ферментами печени, затем образовавшиеся метаболиты окончательно инактивируются и в виде глюкуроидов выводятся с мочой и, частично (10%), с фекалиями. Некоторые бензодиазепины (лоразепам) метаболизируются путем связывания с глюкуроновой кислотой без предварительного окисления.

Образующиеся при биотрансформации бензодиазепинов длительного действия активные метаболиты обладают еще более длительным периодом полувыведения, чем основной препарат, что замедляет элиминацию и может обусловить кумуляцию (табл. 18.2). С возрастом или при заболеваниях печени период полувыведения бензодиазепинов может возрасти более чем в 2 раза, что так же способствует развитию кумуляции. В этих случаях предпочтительнее применение оксазепама и лоразепама, которые метаболизируются путем прямого связывания с глюкуроновой кислотой, что в меньшей степени зависит от возраста или исходного состояния печени, чем окислительный метаболизм.

Таблица 18.2. Выведение некоторых бензодиазепинов и их активных метаболитов.

Препараты	$T_{1/2}$ (час)	Активные метаболиты и их $T_{1/2}$ (час)
Диазепам	33 (53 при повторном приеме)	N-дезметилдиазепам, 50-99

		Оксазепам, 5-12
Лоразепам	10-20	–
Хлордиазепоксид	9-18	Дезметилхлордиазепоксид, 10-18 Демоксепам, 35-50
Оксазепам	5-12	–
Медазепам	1-2	Диазепам
Мидазолам	2	7- α -гидрокситриазолам, 4-6

Нежелательные действия.

Седативный эффект – наиболее постоянное осложнение применения анксиолитиков, и в частности, бензодиазепинов. Повышенная утомляемость, общая слабость, сонливость, депрессия, ослабление концентрации внимания, трудности при запоминании новой информации, забывчивость – особенно выражены у препаратов длительного действия, что опасно для водителей транспорта и других профессий, связанных с необходимостью концентрации внимания и быстрой реакции.

Кардиодепрессивный эффект бензодиазепинов дозозависим и проявляется в первую очередь при гиповолемии и сердечной недостаточности, когда обычные дозы могут вызывать артериальную гипотензию, обусловленную депрессией сосудодвигательного центра. Токсические дозы угнетают сократимость миокарда и сосудистый тонус за счет не только центральных, но и периферических эффектов и могут вызывать гипотензию, брадикардию, остановку сердца.

Угнетение дыхания у больных с обструктивными заболеваниями легких могут вызывать даже небольшие дозы бензодиазепинов как за счет снижения чувствительности дыхательного центра к углекислоте, так и за счет центрального миорелаксантного действия. При передозировке транквилизаторов основная причина смерти – угнетение дыхательного центра.

Дыхательные и сердечно-сосудистые нежелательные эффекты более часто развиваются при внутривенном введении.

Толерантность возникает при длительном применении. Снижение реакции на препарат вследствие снижения реактивности нервной системы (фармакодинамическая толерантность) требует прогрессивного увеличения дозы для получения прежнего эффекта. Между транквилизаторами, снотворными и алкоголем может развиваться частичная перекрестная толерантность.

Местнораздражающее действие развивается при парентеральном введении (более свойственно диазепаму).

Психическая и физическая зависимость вплоть до истинной токсикомании проявляется развитием синдрома отмены при внезапном прекращении приема препарата (бессонница, тревога, потеря аппетита, тремор, потливость и др.) Зависимость развивается после несколько недель регулярного приема терапевтических доз, хотя возможно и более быстрое ее формирование. Принято считать, что препараты короткого действия формируют зависимость быстрее, и протекает она более тяжело. При этом до появления клинических симптомов синдрома отмены может пройти от 3-4 дней до 2-3 недель лишения (после отмены препаратов короткого действия иногда симптомы могут отмечаться уже через несколько часов, а после препаратов длительного действия некоторые симптомы могут отмечаться даже через несколько месяцев). Поэтому при назначении транквилизаторов бензодиазепинов необходимо соблюдать следующие правила:

- Начинать с максимально малой дозы.
- Не прописывать бензодиазепины молодым пациентам.
- Если не наблюдается улучшения состояния в течение 4-6 недель, прекратить лечение.
- При панических атаках, фобических расстройствах предпочтительно использовать антидепрессанты. При вегетативных симптомах применять бета-блокаторы.
- Выписывать рецепт на ограниченный период времени.
- Предпочтение при лечении тревоги бензодиазепинами с длительным периодом полувыведения.
- Пожилым и соматически ослабленным больным назначаются препараты без активных метаболитов.
- Соблюдать осторожность с пациентами, склонными к зависимости.
- Постоянное наблюдение за больными, получающими бензодиазепины

Редкие нежелательные эффекты:

- парадоксальная реакция в виде двигательного возбуждения, раздражительности, агрессивности, усиления тревоги;
- на фоне регулярного приема бензодиазепинов возможно развитие эйфории, головной боли, головокружения, расстройств восприятия (в том числе усиление слуховых ощущений), галлюцинаций (чаще на фоне злоупотребления алкоголем, употребления наркотиков, при приеме других лекарств, угнетающих ЦНС), парестезий, нарушения функции ЖКТ, печени, снижения либидо, появления

мышечной слабости, мышечного спазма, ларингоспазма, атаксии, недержания мочи, цитопении, реакций гиперчувствительности, изменений массы тела.

Лекарственные и другие взаимодействия см. табл. 18.3.

Таблица 18.3. Лекарственные и другие взаимодействия.

Взаимодействующие факторы	Бензодиазепиновые препараты	Результаты взаимодействия
Алкоголь, анестетики, опиоидные анальгетики, антидепрессанты, нейролептики, альфа-адреноблокаторы антигистаминные	Все	Усиление седативного эффекта
Эритромицин	Окисляющиеся в печени средства (диазепам) или восстанавливающиеся	Ингибция биотрансформации и повышение концентрации бензодиазепинов в крови
Изониазид	Диазепам	Ингибция биотрансформации и повышение концентрации диазепама в крови
Рифампицин	Диазепам, возможно другие	Усиление биотрансформации диазепама
Кетоконезол, флуконазол, дилтиазем, верапамил	Мидазолам	Повышение концентрации мидазолама в крови
Гипотензивные	Все	Усиление гипотензивного действия
Циметидин	Окисляющиеся в печени	Ингибция биотрансформации и повышение концентрации бензодиазепинов в крови
Омепразол	Диазепам	Ингибция биотрансформации и повышение концентрации

		диазепама в крови
--	--	-------------------

Противопоказаниями применения бензодиазепинов являются:

- Аллергическая реакция на один из препаратов этой группы
- Шок, кома
- Тяжелые нарушения функции печени или почек
- Миастения
- Порфирия
- Закрyтоугольная глаукома (в том числе и подозрение)
- Острая алкогольная интоксикация, интоксикация наркотическими анальгетиками, снотворными
- Атаксия (нарушение координации движений)
- Тяжелая сердечная или дыхательная недостаточность
- Беременность
- Лактация
- Младенческий возраст (до 5 недель)
- Синдром ночного апноэ (учащение и удлинение периодов апноэ)

С особой осторожностью следует применять бензодиазепины у пациентов групп риска:

- Пожилой и старческий возраст (назначают препараты короткого действия, дозы снижают наполовину; при парентеральном применении высок риск развития апноэ, гипотензии, брадикардии и остановки сердца).
- Детский возраст (дети, особенно младшего возраста, очень чувствительны к угнетающему действию на ЦНС).
- С обструктивными болезнями легких.
- Злоупотребление алкоголем.
- Злоупотребление психотропными средствами или лекарственная зависимость в анамнезе (предрасположенность к привыканию и зависимости).
- Умеренные нарушения функции печени или почек (снижение дозы, выбор препарата, элиминация которого не связана с нарушенной функцией).
- Гипопротеинемия (требуется снижение дозы).
- Органические заболевания головного мозга (усиление угнетения ЦНС).
- Применение лекарственных препаратов, вступающих во взаимодействие с бензодиазепинами, особенно лекарств, вызывающих угнетение ЦНС.

Все транквилизаторы противопоказаны лицам, деятельность которых связана с «опасными» машинами, вождением автотранспорта и другой деятельностью, связанной с повышенным вниманием.

Применение при беременности. Бензодиазепины при беременности противопоказаны. Применение в первом триместре повышает риск врожденных пороков; при приеме в конце беременности возможно развитие неонатальной гипертермии, гипотонии, респираторной депрессии; при регулярном применении возможно развитие синдрома отмены у младенца.

Применение при лактации. Бензодиазепины проникают в грудное молоко, и их применение при лактации противопоказано.

Применение у детей. Дети первых недель жизни неспособны метаболизировать бензодиазепины.

Препараты

Диазепам (диазепам, реланиум, релиум, седуксен, сибазон). Внутрь назначается по 5-10 мг за 30-60 мин до вмешательства; при курсовом лечении – 2-5-10 мг три раза в сутки, при средней суточной дозе 15-30 мг. У больных старше 60 лет начальная доза – 2 мг два раза в сутки. В/в для кратковременного наркотического сна при сложных диагностических и лечебных вмешательствах вводится 20-30 мг медленно (со скоростью 2,5 мг за 30 с). У детей: 200-300 мкг/кг массы тела или 1 мг на год жизни. При судорожном припадке – в/в 10-20 мг, при необходимости – повторно 20 мг через 30-60 мин.

Выпускается в драже и таблетках по 2, 5 и 10 мг, и виде 0,5% раствора для инъекций в ампулах по 2 мл (5 мг/мл).

Лоразепам (лорafen, апо-лоразепам). Применяется для премедикации в дозе 2 мг внутрь за час до операции; при курсовом лечении применяют внутрь по 1 мг 2-3 раза в сутки. У пожилых и ослабленных больных суточная доза не должна превышать 1-2 мг. Предпочтителен у пациентов с незначительными нарушениями функции печени.

Выпускается в драже по 1 и 2,5 мг; в таблетках по 0,5, 1, 2 мг.

Мидазолам (дормикум). Применяется для премедикации внутрь в дозе 15 мг (пожилым и ослабленным больным – 7,5 мг) за 30-40 мин до вмешательства, в/м – 1-15 мг за 20-30 мин до вмешательства; у детей – 0,15-0,2 мг/кг массы тела, в/в 2,5–5 мг за 5-10 мин до операции; как компонент общей анестезии.

Выпускается в таблетках, покрытых оболочкой, по 7,5 и 15 мг, и в виде 0,5% раствора для инъекций в ампулах по 1 и 3 мл (5 мг/мл).

Медазепам (мезапам, рудотель). Применяется в качестве дневного транквилизатора. Миорелаксирующее и седативное действие выражено значительно меньше чем у других бензодиазепинов. Назначается внутрь при состоянии тревоги по 10–20 мг за 30–40 мин перед стоматологическим вмешательством, при нарушении сна; пожилым и пациентам с нарушением функции почек дозу уменьшают в 2 раза.

Выпускается в таблетках по 10 мг.

Оксазепам (нозепам, тазепам). Уступает диазепаму по транквилизирующей активности. Применяется внутрь при состоянии тревоги по 5-10 мг за 30-40 мин перед стоматологическим вмешательством. При амбулаторном курсовом лечении средняя суточная доза составляет 30-50 мг. Необходимо соблюдать осторожность при склонности пациента к гипотонии.

Выпускается в таблетках по 10 мг.

Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (феназепам). Обладает более выраженным анксиолитическим действием, чем большинство других бензодиазепинов, вызывает седативный эффект. Назначается внутрь до 0,5–1,0 мг за 40–60 мин до вмешательства. Для курсового приема – 0,25–0,5 мг два–три раза в день, средняя суточная доза 2-3 мг. Для премедикации или для купирования страха, тревоги, психомоторного возбуждения, вегетативных пароксизмов назначается в/м или в/в (струйно или капельно) по 0,5-1 мг. У пожилых доза уменьшается в 2 раза.

Выпускается в таблетках по 0,5, 1 и 2,5 мг; в виде 0,1% раствора для внутривенного и внутримышечного введения в ампулах по 1 мл.

Хлордiazепоксид (хлозепид, элениум). Применяется внутрь. Для премедикации назначается по 5–10 мг за 40–60 мин до вмешательства (возможно в течение суток перед вмешательством двух- четырехразовое назначение по 5–10 мг). При курсовом приеме средняя суточная доза составляет 30–50 мг в 3–4 приема.

Выпускается в таблетках покрытых оболочкой по 5 и 10 мг.

Тофизопам (грандаксин) Занимает промежуточное место между малыми транквилизаторами и психоэнергетиками. Оказывает действие на лимбическую систему, средние и низшие структуры ретикулярной формации и др. структуры. Проявляет анксиолитический эффект, не влияет на способность умственной концентрации и работоспособность. Применяется при заболеваниях, сопровождающиеся вегетативными расстройствами, напряжением, апатией, тревогой, усталостью, беспокойством, реактивной депрессией, псевдоангиозными болями. Выпускается в таблетки по 0,05 г. Применяется обычно по 1-2 таблетки 1-3 раза в день в виде курсового лечения.

Флумазенил (анексат) – производное бензодиазепинов с высоким сродством к бензодиазепиновым рецепторам и без стимулирующего эффекта; действует как конкурентный антагонист. Устраняет центральные эффекты бензодиазепинов, но не предотвращает действие на ЦНС других седативных, снотворных средств, этанола, опиоидов, общих анестетиков.

Показание: передозировка бензодиазепинов.

Фармакокинетика. При в/в введении действует быстро, но непродолжительно. Метаболизируется с образованием неактивного метаболита, который выводится с желчью. Период полувыведения составляет 50-60 мин. Действие бензодиазепинов длится дольше, чем эффект флумазенила, что требует повторного его введения.

Нежелательное действие: реакции гиперчувствительности, возбуждение, головокружение, тошнота, нарушения сознания, у больных с эпилепсией в анамнезе могут развиваться судороги; у пациентов с черепно-мозговыми травмами может повыситься внутричерепное давление; у пациентов с физической зависимостью от бензодиазепинов развивается тяжелый абстинентный синдром.

В течение суток следует воздержаться от работы, требующей повышенного внимания.

Режим дозирования: в/в по 0,2 мг в течение 15 с (с возможным последующим введением по 0,1 мг каждую минуту до максимальной дозы 1 мг).

Выпускается в виде 0,01% раствора для внутривенного введения в ампулах по 5 мл (0,1 мг в 1 мл).

Контрольные вопросы

1. Стоматолог использовал для премедикации препарат, после введения которого, у пациента в течение дня отмечалась сонливость. Укажите этот препарат.
 - А. Кеторол.
 - Б. Диазепам.
 - В. Атропин.
 - Г. Фентанил.
 - Д. Диклофенак.
2. При применении диазепама возможны все нежелательные эффекты, кроме:
 - А. Мышечная слабость.
 - Б. Артериальная гипотония при парентеральном введении.
 - В. Нарушение дыхания при парентеральном введении.
 - Г. Зависимость при длительном приеме.
 - Д. Синдром Рейно.
3. У каких пациентов повышен риск развития нежелательных эффектов бензодиазепинов?

- А. Представители негроидной расы.
 - Б. Алкоголики.
 - В. Женщины.
 - Г. Больные язвенной болезнью.
 - Д. Больные доброкачественной гиперплазией предстательной железы.
4. Какое из приведенных утверждений неверно?
- А. При биотрансформации лоразепама не образуются активных метаболитов.
 - Б. Диазепам применяется у пациентов с нарушением функции печени.
 - В. Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин обладает выраженной транквилизирующей активностью.
 - Г. После использования бензодиазепинов развивается нарушение концентрации внимания.
 - Д. У пациентов пожилого возраста бензодиазепины применяют в уменьшенных дозах.
5. Взаимодействие бензодиазепинов с какими препаратами проявляется усилением седации?
- А. Антигистаминные.
 - Б. Рифампицин.
 - В. Гипотензивные.
 - Г. Диуретики.
 - Д. Все верно.
6. Из перечисленных ниже утверждений укажите неправильное.
- А. При биотрансформации диазепама образуются активные метаболиты, обладающие более длительным $T_{1/2}$, чем диазепам.
 - Б. При длительном применении бензодиазепинов развивается физическая и психическая зависимость.
 - В. Бензодиазепины применяются для купирования гипертонического криза.
 - Г. Регулярный прием бензодиазепинов противопоказан у пациентов с синдромом ночного апноэ.
 - Д. Флумазенил применяют при передозировке бензодиазепинов.
7. Какой из перечисленных факторов не может способствовать кумуляции бензодиазепинов?
- А. Нарушение функции печени.
 - Б. Пожилой и старческий возраст.
 - В. Алкоголизм.
 - Г. Курение.
 - Д. Прием эритромицина.
8. Какие эффекты возможны при внутривенном введении диазепама?
- А. Угнетение дыхания.
 - Б. Гипотензия.
 - В. Антероградная амнезия.
 - Г. Брадикардия.
 - Д. Все верно.
9. Какой нежелательный эффект не может развиваться при применении бензодиазепинов?
- А. Острая почечная недостаточность.

- Б. Психическая и физическая зависимость.
- В. Синдром отмены.
- Г. Керостомия.
- Д. Дневная сонливость.

10. Какой препарат показан для ослабления спазма лицевых мышц.

- А. Кетамин.
- Б. Кеторол.
- В. Диазепам.
- Г. Тиопентал.
- Д. Лорноксикам.

Глава 19. Наркотические опиоидные анальгетики и антагонисты опиатных рецепторов

Под *опиоидами* понимают все естественные и полусинтетические производные алкалоидов опия (*опиаты*), синтетические препараты, имитирующие действие морфина, а также *опиопептиды* – эндогенные вещества, такие, например, как энкефалины и эндорфины,

Показания к применению в стоматологии:

- купирование острого и хронического болевого синдрома при стоматологических заболеваниях, в том числе, онкологических;
- премедикация при подготовке и проведении стоматологического вмешательства.

Классификация.

В группу наркотических анальгетиков входят морфин и другие природные алкалоиды опия, а так же синтетические соединения, обладающие сходными с морфином свойствами. Для обозначения всех этих веществ в настоящее время используется один термин – опиоиды.

В зависимости от выраженности обезболивающего действия выделяют:

- опиоиды слабого действия, применяемые при несильной боли (кодеин, пентазоцин, трамадол),
- опиоиды сильного действия, применяемые при сильном болевом синдроме (морфин, бупренорфин, фентанил, тримепиридин).

Механизм действия. Экзогенные опиоиды подобно эндогенным опиопептидам связываются со специфическими опиатными рецепторами. В различных отделах нервной системы и тканях организма человека выделены различные типы опиатных рецепторов: мю, каппа, дельта, сигма, каждый из которых обладает своим спектром эффектов (табл. 19.1) и имеет несколько подтипов. Анальгетическое действие, эйфория, угнетение дыхания, способность вызывать физическую зависимость в основном связаны с результатом взаимодействия с мю- и дельта-рецепторами. Активация каппа-рецепторов ведет к анальгезии на спинальном уровне. Кроме того, считается, что ряд эффектов опиоидов (галлюциногенный, кардиостимулирующий и некоторые другие) могут быть связаны с еще одним типом рецепторов – сигма.

Таблица 19.1. Эффекты активации опиатных рецепторов.

Мю-рецепторы	Каппа-	Дельта-рецепторы	Сигма-рецепторы
--------------	--------	------------------	-----------------

	рецепторы		
Супраспинальная анальгезия. Угнетение дыхания. Эйфория. Физическая зависимость. Миоз.	Спинальная анальгезия. Угнетение дыхания. Седация. Миоз.	Супраспинальная анальгезия. Угнетение дыхания.	Галлюциногенный эффект. Бред. Дисфория. Угнетение дыхания. Кардиостимулирующий эффект.

Активация специфических рецепторов приводит к нарушению трансмембранных токов калия и кальция, торможению выделения нейромедиаторов, угнетению передачи болевого импульса на спинальном уровне, повышению болевого порога, что сопровождается развитием анальгезии. У некоторых опиоидов (трамадол) клинические эффекты кроме рецепторного действия опосредуются через способность тормозить обратный нейрональный захват серотонина и норадреналина из синаптической щели.

Среди опиоидов можно выделить соединения, активирующие рецепторы – агонисты (морфин, тримепиридин), блокирующие их – антагонисты (налоксон), а также вещества, которые в зависимости от дозы выступают либо агонистами, либо антагонистами рецепторов – агонисты-антагонисты или парциальные агонисты (буторфанол, пентазоцин). Зависимость действия агонистов-антагонистов от дозы определяет узость их терапевтического диапазона. У больного с наркотической зависимостью они, действуя как антагонисты, могут вызвать синдром отмены. Агонисты со слабым анальгетическим действием (кодеин) могут конкурировать за рецептор с высокоактивными опиоидами (морфин) и таким образом ослаблять эффект последних. С повышением дозы избирательность утрачивается и фармакологические свойства препарата могут меняться. Некоторые препараты, в первую очередь агонисты-антагонисты, в обычных дозах действуют на несколько рецепторов и могут выступать стимуляторами одних и блокаторами других.

Основные терапевтические эффекты. Кроме обезболивающего при использовании опиоидов возможно развитие многих дополнительных фармакологических эффектов, часть из которых в зависимости от ситуации и их выраженности, могут рассматриваться как терапевтические или как нежелательные действия.

ЦНС:

- седативный эффект, способствующий уменьшению эмоциональной составляющей боли и борьбе с вегетативными и двигательными проявлениями боли;

- угнетение дыхания, позволяющее при отеке легких уменьшить работу дыхательных мышц и сократить нагрузку на сердце; снижение при этом ЧД способствует уменьшению пенообразования;
- подавление кашлевого рефлекса, используемое при сухом изнуряющем кашле.

Сердечно-сосудистая система:

- периферическая вазодилатация, касающаяся как артериального, так и в большей степени венозного русла, что обеспечивает уменьшение венозного возврата к сердцу, снижение преднагрузки; используется при купировании ангинозного статуса и отека легких;
- снижение потребления кислорода миокардом, играющее первостепенную роль при купировании ангинозных приступов.

ЖКТ:

- подавление перистальтики, что используется при неинфекционной диарее.

Кроме того, опиоиды вызывают следующие фармакодинамические эффекты, которые необходимо учитывать, в том числе и при диагностике передозировки и злоупотребления:

- Миоз;
- Ригидность мышц туловища;
- Тошнота и рвота;
- Подавление функции почек;
- Удлинение родового акта за счет снижения тонуса матки.

Фармакокинетика.

Биодоступность. Большинство опиоидов хорошо всасываются из мест подкожного и внутримышечного введения, а также со слизистой оболочки полости рта, носа и желудочно-кишечного тракта. Фентанил хорошо проникает через кожу в связи с чем может применяться трансдермально. Однако, несмотря на то что всасывание достаточно быстрое биодоступность многих препаратов, например, кодеина при приеме внутрь невелика, из-за выраженного эффекта первого прохождения через печень, где они метаболизируются с образованием глюкуронидов. Причем количество участвующего фермента в данной реакции может варьировать у различных людей, поэтому эффективную дозу иногда трудно предсказать.

Связь с белками плазмы. С плазменными белками связывается меньшая часть введенной дозы (в среднем 20-35%).

Распределение Опиоиды быстро распределяются в организме и накапливаются в тканях с высоким коэффициентом перфузии (легкие, печень, почки, селезенка). В скелетных мышцах их концентрация меньше, однако, из-за большой массы они являются основным резервуаром этих веществ. Липофильные препараты накапливаются в жировой ткани, особенно при частом введении. Лучше других через гематоэнцефалический барьер проникают кодеин, героин; морфин проникает через него плохо. Опиоиды хорошо проникают через плаценту и в грудное молоко, что может приводить к угнетению дыхания и формированию наркотической зависимости у плода и новорожденного.

Метаболизм и элиминация. Большинство из опиоидов метаболизируется в организме, в частности, подвергаются конъюгации с глюкуроновой кислотой. Образуются как активные (например, до 10% дозы кодеина превращается в морфин), так и неактивные метаболиты. Метаболиты и оставшаяся часть неизмененного вещества экскретируются с мочой. У пациентов с нарушенной функцией почек может происходить накопление активных веществ с развитием более глубокой анальгезии и нежелательных эффектов. У больных с выраженным нарушением функции печени нежелательно назначение опиоидов, метаболизирующихся в печени с образованием глюкуронидов.

Нежелательные действия

Беспокойство, дисфория с ощущением дискомфорта, разбитости развивается у некоторых пациентов и здоровых людей не испытывающих боли.

Сонливость, затуманенное сознание, нарушение способности логически мыслить – обычные нежелательные эффекты, связанные с назначением наркотических анальгетиков. Сон, вызванный терапевтическими дозами опиоидов, обычно поверхностный и легко прерывается. Чаще наблюдается у молодых людей, чем у пожилых.

Угнетение дыхания, степень которого зависит от конкретного опиоида и его дозы. Различные раздражители, в том числе боль, могут стимулировать дыхание. Прекращение действия боли под влиянием опиоида может привести к значительному усилению депрессии респираторного центра. Хуже переносят его лица с повышенным внутричерепным давлением, бронхиальной астмой и другими заболеваниями легких. Угнетение дыхательного центра в сочетании с *подавлением кашлевого рефлекса,* который может сопровождаться ухудшением отхождения мокроты, может приводить к нарастанию дыхательной недостаточности.

Опиоидные анальгетики вследствие активации триггерной хеморецепторной зоны ствола мозга вызывают *тошноту и рвоту*. При движении эти симптомы усиливаются из-за воздействия на вестибулярный аппарат.

Действие опиоидов на *ЖКТ* опосредовано как через ЦНС, так и опиоидные рецепторы, имеющие высокую плотность непосредственно в стенках желудка, тонкого и толстого кишечника и сфинктеров. При их применении, даже в терапевтических дозах может приводить к повышению тонуса и спазмам гладкой мускулатуры, в частности сфинктеров, подавление перистальтики, запорам, коликам, снижению желудочной секреции. Спазм сфинктера Одди приводит к нарушению оттока панкреатического сока, развитием билиарного и панкреатического рефлюкса и повышением уровня в крови липазы и амилазы.

Опиоиды, применяемые в клинической практике, не оказывают заметного влияния на *сердечно-сосудистую систему*. Может наблюдаться брадикардия, связанная с ваготонией. Обычно АД остается неизменным, за исключением пациентов с гиповолемией, у которых может развиваться ортостатическая гипотензия, как результат периферической вазодилатации. Повышение внутричерепного давления в результате увеличения мозгового кровотока, развивающегося, благодаря расширению церебральных сосудов в ответ на накопление двуокси углерода при угнетении дыхания. В других случаях изменения мозгового кровообращения не происходит.

Толерантность, физическая и психическая зависимость

При частом применении морфина и его аналогов происходит снижение обезболивающего эффекта, то есть развивается толерантность, что требует повышения доз препаратов. Параллельно с толерантностью формируется физическая зависимость: введение опиоида становится необходимым. Его отмена приводит к появлению абстинентного синдрома (синдрома отмены), проявляющегося специфической клинической картиной с тяжелыми субъективными ощущениями и опасными для жизни объективными изменениями. Развитие толерантности и зависимости представляет истинную клеточную адаптивную реакцию и не зависит от фармакокинетических параметров препаратов. Сильная физическая зависимость развивается за 10-20 дней приема опиоидов. Толерантность носит перекрестный характер, то есть, развившись к одному опиоиду, она касается и любого другого.

Своеобразные приятные ощущения, испытываемые наркоманами ведут к увеличению потребления опиоида и формированию психической зависимости, которая еще более возрастает при развитии физической зависимости, когда только регулярное употребление наркотика обеспечивает «нормальный», «комфортный» образ жизни. Психическая

зависимость формируется за 3-4 месяца при приеме опия, 2 месяца – при приеме морфина и значительно быстрее при использовании героина.

Наиболее явным диагностическим признаком потребления опиоидов является резкое сужение зрачков в момент приема («булавочная головка»), а также бледность кожных покровов, затрудненное дыхание, снижение температуры тела. Для наркоманов характерно истощение, желтушность кожи; могут обнаруживаться следы инъекций на коже.

Лекарственные взаимодействия.

Сочетание агонистов-антагонистов с агонистами опиатных рецепторов ведет к уменьшению обезболивающего эффекта агонистов, а у наркоманов способно спровоцировать возникновение абстинентного синдрома.

Алкоголь, седативные, нейролептические препараты усиливают угнетающее действие опиоидов на ЦНС, в том числе угнетение дыхания; возможно усиление гипотензии.

Существует вероятность развития судорожного синдрома при сочетанном применении трамадола и трициклических антидепрессантов. Обезболивающий эффект трамадола уменьшается у пациентов, получающих карбамазепин.

Сочетанное применение опиоидов с ингибиторами МАО может привести к развитию гипертермической комы; возможно повышение АД.

Описано снижение плазменной концентрации ципрофлоксацина при использовании опиоидов.

Прокинетики (метоклопрамид и домперидон) уменьшают действие опиоидов на желудочно-кишечный тракт.

Противопоказаниями к применению опиоидов являются

- Острая или выраженная хроническая дыхательная недостаточность.
- Острая алкогольная интоксикация.
- Паралитический илеус.
- Синдром «острого живота» или подозрение на него; боли в животе неясного генеза.
- Внутрочерепная гипертензия, черепно-мозговая травма или подозрение на нее.
- Феохромоцитома.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Возраст до 2,5 лет.

С особой осторожностью, корректируя дозы, и только по строгим показаниям следует применять опиоиды у пациентов группы риска, которыми являются:

- Пожилой и старческий возраст.
- Тяжелая кахексия.
- Артериальная гипотензия.
- Снижение функции щитовидной железы и коры надпочечников.
- Бронхиальная астма и другие варианты ХОБЛ (только в период ремиссии, при отсутствии симптомов дыхательной недостаточности).
- Доброкачественная гиперплазия предстательной железы.
- Нарушения функции почек и печени (требуется коррекция дозы).
- Панкреатит, состояние после холецистэктомии, дивертикулез кишечника.
- Судорожный синдром в анамнезе.
- Наркотическая зависимость.
- Беременность и лактация (опиоиды относятся к лекарственным препаратам категории С).

Применение при беременности

У беременных женщин постоянное применение опиоидов может привести к развитию физической зависимости плода, что проявится синдромом отмены в ранний послеродовой период.

Применение при лактации

Опиоиды проникают в грудное молоко, поэтому не должны использоваться у кормящих пациенток.

Препараты

Морфин – сильный агонист опиатных рецепторов, основной препарат при лечении тяжелого болевого синдрома. Используется для премедикации, послеоперационного обезболивания. В неотложной кардиологии применяется для купирования ангинозного синдрома, острой левожелудочковой недостаточности.

Начало действия при п/к введении отмечается через 10-15 мин, при приеме внутрь – через 20-30 мин, продолжительность действия – 3-5 часов.

Обычная разовая анальгетическая доза морфина при в/в и п/к введении составляет 10 мг. Максимальная суточная доза для взрослых – 50 мг, но у онкологических больных с синдромом хронической боли она может достигать и 1 г.

Выпускается (морфин, морфин гидрохлорид) в виде 1% раствора для инъекций по 1 мл (ампулы, шприцы-тюбики). При лечении хронической боли выпускается для приема внутрь в таблетках, таблетках депо и замедленного высвобождения.

Тримеперидин (промедол) – синтетический агонист опиатных рецепторов, уступающий морфину по обезболивающей активности в 2-4 раза. В меньшей степени повышает тонус гладких мышц кишечника, обладает спазмолитическим действием в отношении бронхов, мочеточников, что делает его применение предпочтительнее для купирования послеоперационной боли. Применяется для премедикации. При невозможности использования морфина может применяться для купирования ангинозных болей, острой левожелудочковой недостаточности.

При п/к введении эффект развивается через 10-20 мин и продолжается 3-4 часа. При приеме внутрь действует в 1,5-2 раза слабее, чем при парентеральном введении в связи с выраженным метаболизмом при первичном прохождении через печень.

Выпускается в виде 1 и 2% растворов для инъекций по 1 мл (ампулы, шприцы-тюбики); для приема внутрь – таблетки по 25 мг.

Фентанил – мощный синтетический агонист опиатных рецепторов короткого действия, превосходящий морфин по обезболивающему эффекту в 100 раз. Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер; через 2 мин. после в/в введения вызывает анальгезию. Длительность действия после однократного введения не превышает 30 мин. Применяется исключительно для анальгезии во время хирургических операций.

Выпускается в виде 0,005% раствора для инъекций по 1, 2 мл (ампулы). Трансдермальная форма в виде пластыря используется для лечения тяжелого болевого синдрома, преимущественно у онкологических больных.

Кодеин – агонист опиатных рецепторов с низкой анальгетической активностью, использующийся для лечения несильной острой и хронической боли чаще в комбинации с НПВП (парацетамолом, ацетилсалициловой кислотой, ибупрофеном). В больших дозах вызывает возбуждение. К кодеину развивается зависимость, но значительно менее выраженная, чем к морфину. В качестве симптоматического средства используется при сухом кашле.

Анальгетический эффект развивается через 30-60 мин после приема внутрь и длится 4-6 часов.

Применяется внутрь по 10-60 мг, каждые 3-6 часов. Высшая суточная доза – 120 мг.

Выпускается в виде субстанции; официальные формы зарегистрированы в РФ лишь как комбинированные препараты.

Бупорфанол (морадол, стадол) – агонис-антагонист опиатных рецепторов. По сравнению с морфином обладает большей обезболивающей активностью, в меньшей степени угнетает дыхание и имеет меньший наркотический потенциал. Продолжительность действия – 3-4 часа. Не влияет на тонус сфинктеров, моторику ЖКТ. В раннем послеоперационном периоде после анестезии на основе фентанила может уменьшать остаточные эффекты фентанила, в том числе депрессию дыхания, оказывая собственный анальгетический эффект. Применяется при умеренном и выраженном болевом синдроме, для премедикации, при общем обезболивании. Нельзя применять совместно с агонистами опиатных рецепторов из-за антагонистической активности.

Применяется по 1-2 мг в/в, 2-4 мг в/м, с повторными введениями через 3-6 часов. У пожилых, больных с нарушением функции печени и/или почек дозу уменьшают в два раза, а интервал между введениями составляет 6 часов.

Выпускается в виде 0,2% раствора для инъекций по 1 и 2 мл (ампулы).

Трамадол (трамал, маброн, традол) – синтетический опиоид со смешанным механизмом действия. Применяется для лечения боли умеренной интенсивности. В терапевтических дозах значительно реже вызывает опасные нежелательные действия, свойственные морфину. Вероятность развития толерантности и резистентности очень мала даже при многомесячном применении; синдром отмены слабо выражен по сравнению с другими опиоидными анальгетиками. Наиболее частыми нежелательными действиями являются сухость во рту, сонливость, тошнота. Однако их интенсивность невелика и, как правило, не требует отмены препарата.

При приеме внутрь обезболивающее действие развивается через 20-30 мин и продолжается 4-6 часов.

Первая доза при болевом синдроме составляет 50-100 мг. Суточная доза не должна превышать 400 мг, а для пациентов старше 75 лет – 300 мг. У пациентов с ХПН и заболеваниями печени требуется корректировка дозы.

Выпускается в капсулах по 50 мг; в каплях (флаконы) и растворе-каплях для приема внутрь (флаконы, флаконы с дозатором и флаконы с капельницей) 100 мг в 1 мл по 10 и 96 мг; в таблетках замедленного высвобождения (ретард) по 100, 150 и 200 мг (с длительностью действия до 10-12 часов); в ректальных суппозиториях по 100 мг и в виде 5% раствора для инъекций (ампулы) по 1 и 2 мл.

Пентазоцин (фортрал) – агонист-антагонист опиатных рецепторов, уступающий по обезболивающей активности буторфанолу, но превосходящий его по частоте нежелательных действий и наркогенному потенциалу.

Для обезболивания применяется по 30-60 мг в/в, в/м, п/к с интервалом в 2-4 часа, внутрь – по 50 мг 3-4 раза в день; максимальная суточная доза при приеме внутрь – 350 мг.

Выпускается в виде таблеток по 50 мг и 3% раствора для инъекций 1 мл (ампулы).

Антагонист опиатных рецепторов

Налоксон (налоксон, наркан) – универсальный антагонист опиатных рецепторов, вытесняющий опиоиды из связи со всеми подтипами рецепторов. Применяется при передозировке опиоидов, при угнетении дыхания, вызванного опиоидами, и в ситуациях, когда причина респираторной депрессии не установлена.

При в/в введении действие начинается через 2 минуты, при п/к и в/м – менее чем через 5 минут; максимальный эффект достигается через 5-15 минут; его длительность зависит от дозы и пути введения и может составлять 45 минут (при в/в введении существенно меньше). После прекращения действия возможно повторное развитие нарушений дыхания, т.к. длительность действия опиоида может быть больше, чем налоксона.

С осторожностью применяется у наркоманов (провокация синдрома отмены). Не установлена безопасность у беременных и детей.

Нежелательное действие: при быстром введении и применении больших доз может развиваться артериальная гипотензия или гипертензия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, отек легких, судорожный синдром, тремор, потливость, тошнота, рвота; возможны аллергические реакции.

Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату.

При угрожающих жизни состояниях *применяется* в/в в дозе от 0,4–0,8 мг, до 2,0 мг. Для пролонгации эффекта часть дозы возможно ввести в/м или п/к. При отсутствии эффекта дозу можно повторить через 2-3 минуты. Если после суммарной дозы 10 мг через 10 минут после введения налоксона нет ответа, то следует пересмотреть диагноз.

У детей в/в применяют дозы 0,01 мг/кг.

При послеоперационном наркотическом угнетении дыхания налоксон вводят в/в по 0,1–0,2 мг каждые 2–3 мин, стремясь восстановить дыхание с сохранением частичного обезболивания.

Выпускается в виде раствора для инъекций (ампулы) 0,4 мг/мл по 1 мл.

Контрольные вопросы

1. Трамадол отличается от морфина тем что:
 - А. Крайне редко вызывает в терапевтической дозе угнетение дыхания.
 - Б. Вызывает более сильную физическую и психическую зависимость.
 - В. Часто вызывает брадикардию.
 - Г. Более эффективно купирует сильную боль.
 - Д. Все вышеуказанное справедливо.
2. Какими нежелательными действиями не обладает морфин?
 - А. Задержка мочи.
 - Б. Запоры.
 - В. Физическая зависимость.
 - Г. Острая печеночная энцефалопатия.
 - Д. Мышечная слабость.
3. Каковы показания к применению налоксона?
 - А. Угнетение дыхания при передозировке барбитуратов.
 - Б. Купирование сильных болей.
 - В. Угнетение дыхания, вызванное опиоидами.
 - Г. Купирование болевого синдрома при остром инфаркте миокарда у наркомана.
 - Д. Премедикация.
4. Что характерно для кодеина?
 - А. Применяется для купирования болей слабой и умеренной интенсивности.
 - Б. Обладает противокашлевым действием.
 - В. Вызывает значительно менее выраженную зависимость по сравнению с морфином.
 - Г. В больших дозах вызывает возбуждение.
 - Д. Все вышеуказанное справедливо.
5. Какое из приведенных утверждений ошибочно?
 - А. Комбинация кодеина и парацетамола обладает более выраженным анальгетическим эффектом, чем монокомпонентные препараты.
 - Б. Налоксон применяется при нарушениях дыхания, вызванных опиатами.
 - В. Парентеральное введение анальгетиков применяется при купировании острого болевого синдрома.
 - Г. Для купирования послеоперационной боли после экстракции зуба применяется промедол.
 - Д. Назначение наркотических анальгетиков у онкологических больных не ограничено развитием физического пристрастия.
6. Что характерно для агонистов-антагонистов опиатных рецепторов?
 - А. Могут вызывать синдром отмены у больного с зависимостью к морфину.
 - Б. Вызывают более сильную физическую зависимость чем морфин.
 - В. Вызывают угнетение дыхания при использовании в терапевтических дозах.
 - Г. Не обладают наркотическим потенциалом.
 - Д. Используются при купировании боли слабой интенсивности.
7. Что верно в отношении фентанила?
 - А. Синтетический опиоид с выраженным анальгетическим эффектом.

- Б. Обладает коротким действием при парентеральном введении.
 - В. Может применяться трансдермально.
 - Г. Быстро вызывает формирование физической зависимости.
 - Д. Все вышеуказанное верно.
8. При каких заболеваниях требуется снижение дозы опиоидов?
- А. ИБС.
 - Б. Артериальная гипертензия.
 - В. Хронические заболевания печени.
 - Г. Остеоартроз.
 - Д. Гипертиреоз.
9. Какое утверждение справедливо?
- А. Наркотические анальгетики противопоказаны пожилым больным.
 - Б. Морфин вызывает повышение давления в легочной артерии.
 - В. Трамадол не вызывает нарушений мочеиспускания.
 - Г. Налоксон применяется для премедикации.
 - Д. Комбинация ацетилсалициловой кислоты и кодеина применяется для купирования выраженного болевого синдрома.
10. Какое утверждение неправильно в отношении буторфанола?
- Е. Агонист-антагонист опиатных рецепторов.
 - Ж. Применяется как компонент премедикации и общей анестезии.
 - З. Как антагонист опиатных рецепторов действует слабее налоксона.
 - И. Реже вызывает физическую зависимость, чем морфин.
 - К. Применяется совместно с фентанилом и другими агонистами опиатных рецепторов.

Глава 20. Боль, анальгезия, анальгетики.

Боль - это неприятное сенсорное и эмоциональное состояние, обусловленное действительным или возможным повреждающим воздействием на ткани.

Определение «боль» охватывает:

- болезнетворный стимул, сообщающий о происшедшем или предстоящем повреждении тканей,
- личное, индивидуальное восприятие вредоносного фактора,
- комплекс ответов, направленных на защиту организма от болезнетворного фактора,
- категорию опыта, основанного на множестве событий, сопровождающихся сенсорными и эмоциональными состояниями.

Классификация болевых синдромов по этиологии (IASP):

1. *Ноцицептивная.*

- Соматическая (поражения мягких тканей, костей, кожи, мышц)
- Висцеральная (полостной выпот, перерастяжение капсулы органа)

Изначально ноцицептивная боль носит защитный характер, но при длительном раздражении (более 3 месяцев) становится фактором, отягощающим течение основного заболевания, формируя хронический болевой синдром.

2. *Нейропатическая.* Возникает на этапах передачи нервного импульса от болевого рецептора (ноцицепторов) в нейроны спинного мозга и вышележащие отделы ЦНС.

3. *Психогенная.* Возникает в ответ на индивидуально значимые психологические воздействия.

В зависимости от длительности боль подразделяется на острую и хроническую. Лечебная тактика при этом различается.

Наиболее частые случаи боли:

- Головная боль;
- Боль, связанная с патологией суставно-мышечного аппарата;
- Зубная боль;
- Дисменорея.

Боль в практике стоматолога встречается в 15-25% посещений. Активирующим ее фактором является, прежде всего, страх посещения врача и какого-либо вмешательства. Среди причин боли в стоматологии можно выделить следующие:

- Боль во время манипуляций;

- Послеоперационная боль;
- Инфекционно-воспалительные заболевания зубочелюстной системы;
- Травматическая боль;
- Лицевые боли (невралгии, невриты);
- Онкологические боли.

Анальгетики – это препараты, избирательно подавляющие болевую чувствительность, что позволяет им без исключения сознания купировать или снижать интенсивность боли вне зависимости от ее генеза.

Все анальгетики подразделяются на две основные группы: наркотические и ненаркотические:

1. Наркотические анальгетики (см. также Главу 19)
 - агонисты опиатных рецепторов (морфин, кодеин, тримепиридин, фентанил),
 - агонисты-антагонисты или частичные агонисты опиатных рецепторов (буторфанол, пентазоцин, бупренофин),
 - агонисты опиатных рецепторов со смешанным механизмом действия (трамадол).
2. Ненаркотические анальгетики – НПВП (см. также Главу 20)
 - с обезболивающим действием и слабой противовоспалительной активностью (анальгетики-антипиретики),
 - с противовоспалительным и обезболивающим действием.
3. Комбинированные препараты
 - НПВП + опиоид слабого действия (кодеин),
 - НПВП + барбатурат (фенобарбитал),
 - НПВП + кофеин и/или витамин С,
 - НПВП + протектор слизистой оболочки ЖКТ (диклофенак + мизопростол),
 комбинация двух ненаркотических анальгетиков.

Применение анальгетиков в стоматологии. Выбор анальгетика зависит от причины, типа (соматическая, нейропатическая, висцеральная), характера (острая, хроническая) и интенсивности боли, а также противопоказаний и факторов риска развития нежелательных действий.

Типы боли и причины ее развития.

Соматическая боль развивается при поражении мягких тканей, костей, зубов, суставов, растяжении связок и сухожилий.

Нейропатическая боль возникает как результат повреждения (сдавления) нервных структур.

Висцеральная боль – результат поражения и перерастяжение полых и паренхиматозных органов, канцероматоза серозных оболочек, асцита.

НПВП наиболее эффективны при соматических и нейропатических болях, тогда как при висцеральном типе обезболивание достигается только применением наркотических анальгетиков. Принципы выбора анальгетика при острой боли см. в табл. 20.1.

Таблица 20.1. Выбор анальгетика при острой боли.

Особенности клинической ситуации	Анальгетики I ряда	Альтернативные препараты	Путь введения.
Острая несильная боль (после экстракции зуба)	Парацетамол Ацетилсалициловая кислота	Ибупрофен Лорноксикам Парацетамол (или ацетилсалициловая кислота) + кодеин У пациентов группы риска – целекоксиб, мелоксикам	Внутрь
		Кетопрофен (раствор для полоскания)	Местно
Боль при воспалительных заболеваниях СОПР, челюстно-лицевой области, невритах, артритах височно-нежнечелюстного сустава, миофасциальном синдроме	Холина салицилат Ибупрофен Диклофенак Кетопрофен	Целекоксиб мелоксикам	Местно Внутрь Парентерально
Боль умеренной интенсивности после операций на челюстно-лицевой области, травм	Кеторолак Лорноксикам Диклофенак	Грамадол	Внутрь, парентерально
Интенсивная боль при	Кеторолак	Морфин	Парентерально

онкозаболеваниях, после операций на челюстно-лицевой области, травм	Трамадол Буторфанол Тримеперидин Фентанил		Внутрь +Трансдермально
---	--	--	---------------------------------------

Боль считается хронической, если она длится 6 месяцев и более. В стоматологии это наблюдается при онкологических заболеваниях, невритах тройничного нерва, хронических заболеваниях СОПР. В этих случаях приобретает особую важность безопасность лечения. В то же время, отказ от применения наркотических анальгетиков из-за опасения развития толерантности и зависимости у онкологических больных не оправдан. При синдроме хронической боли комитетом экспертов ВОЗ рекомендован план поэтапного лечения в зависимости от интенсивности боли (рис. 20.1):

I этап. Несильная боль – ненаркотический анальгетик (парацетамол, аспирин, ибупрофен);

II этап. Умеренная боль – комбинация ненаркотического анальгетика и опиатного анальгетика слабого действия (кодеин, трамадол);

III этап. Сильная боль – комбинация ненаркотического и сильного наркотического анальгетика (морфин, бупренорфин).

Рис. 20.1. Поэтапное лечение хронического болевого синдрома.

При проведении обезболивающей терапии хронического болевого синдрома следует:

- отдавать предпочтение приему анальгетика внутрь;
- использовать эффективные дозы; режим введения должен обеспечивать стабильное обезболивающее действие;
- вводить анальгетики регулярно, а не во время развития сильных болей;
- подбирать дозы анальгетиков индивидуально, в зависимости от реакции пациента.

При терминальных состояниях у онкологических больных основная цель лечения – облегчение болей, и развитие толерантности и зависимости не имеет существенного значения.

Как при остром, так и при хроническом болевом синдроме широко используются комбинированные анальгетические препараты, эффективность и безопасность которых представлена в таблице 20.3.

Таблица 20.3. Эффективность и безопасность комбинаций анальгетических препаратов.

Комбинация	Анальгетический	Безопасность	Примечание
------------	-----------------	--------------	------------

	эффект		
НПВП + протектор слизистой ЖКТ (синтетический простагландин)	Не повышается	Возрастает	Показан у больных группы риска по развитию гастропатии
Парацетамол/ацетилсалициловая кислота + слабый опиоид (кодеин)	Повышается	Возрастает риск развития нежелательных действий опиоидов	Более рационально применение отдельных препаратов
Ибупрофен + слабый опиоид (кодеин)	Выше или та же	---“-----“---	---“-----“---
НПВП + барбитурат (фенобарбитал)	Не повышается	Возрастает риск развития нежелательных действий барбитуратов	Комбинация не рациональна
НПВП + кофеин	Не повышается	Стимулирующий эффект кофеина	Комбинация не рациональна
НПВП + витамины	Не повышается	?	Комбинация не рациональна
Парацетамол/ацетилсалициловая кислота + метамизол натрий/аминофеназон/бутилфеназон	Выше (?)	Возрастает риск развития нежелательных действий	Комбинация не должна применяться

Препараты

Ацетаминофен (парацетамол, калпол, панадол) – Таблетки по 0,12 г; 0,125 г; 0,25 г; 0,3 г; 0,5 г. Суспензия и сироп 120 мг/5 мл. Раствор для приема внутрь 120 и 125 мг/5 мл. Взрослые: внутрь 0,5-1,0 г 4-6 раз/сут. Дети: внутрь 10-15 мг/кг 4-6 раз/сут.

По уровню анальгезирующего и жаропонижающего действия практически равноценен аспирину. В отличие от него парацетамол обладает минимальным и клинически не значимым противовоспалительным эффектом. Это обусловлено тем, что парацетамол больше подавляет синтез простагландинов в ЦНС, чем в периферических тканях.

Хорошо всасывается при приеме внутрь и ректально. Максимальная концентрация в крови развивается через 0,5-2 ч после введения. Метаболизируется в печени в 2 стадии: сначала под действием ферментных систем цитохрома Р-450 образуются промежуточные метаболиты, которые затем расщепляются при участии глутатиона. Период полувыведения - 2-2,5 ч.

Парацетамол считается одним из наиболее безопасных НПВС. В отличие от аспирина он не вызывает синдром Рея, не обладает гастротоксичностью, не влияет на агрегацию тромбоцитов. В отличие от пиразолонов и пиразолидинов не вызывает агранулоцитоз и апластическую анемию. Аллергические реакции наблюдаются редко.

Однако при длительном систематическом приеме возможно развитие анальгетической нефропатии и почечной недостаточности.

Одномоментный прием парацетамола в дозе более 10 г у взрослых или более 140 мг/кг у детей ведет к тяжелому поражению печени. Причина - истощение запасов глутатиона и накопление промежуточных продуктов метаболизма парацетамола, обладающих гепатотоксичностью. Симптомы отравления появляются на 2-3 день: тошнота, рвота, нарушение свертывания крови, повышение активности трансаминаз, иногда желтуха. Возможен летальный исход. *Меры помощи:* промывание желудка с использованием активированного угля, ацетилцистеин (донатором глутатиона) - внутрь 20% раствор, глюкоза в/в, при увеличении международного нормализованного отношения (МНО) более 2,5 препараты витамина К1 (фитоменадион – внутримышечно 1-10 мг), нативная плазма, факторы свертывания крови. Форсированный диурез, перитонеальный диализ и гемодиализ при отравлении парацетамолом неэффективны. Нельзя применять антигистаминные препараты, глюкокортикоиды и фенобарбитал, усиливающие образование гепатотоксичных метаболитов.

В стоматологии парацетамол может рассматриваться как альтернатива аспирину для купирования послеоперационной зубной боли, например, у пациентов со склонностью к кровотечениям, при бронхиальной астме, а также у детей. Широко используется при других болевых синдромах и в качестве антипиретика. Отмечена дозозависимость анальгезирующего эффекта: 1000 мг как правило более эффективны, чем 650 мг.

Метамизол натрий (анальгин, дипирон) – Таблетки по 0,1 г и 0,5 г, ампулы по 1 и 2 мл 50% р-ра. Взрослые: внутрь 0,5-1,0 г 3-4 раза/сут, в/м или в/в по 2-5 мл 50% р-ра 2-4 раза/сут. Дети: 5-10 мг/кг 3-4 раза/сут.

Обладает выраженным анальгезирующим эффектом, который обусловлен преимущественно центральными механизмами, в частности, нарушением проведения болевых импульсов в спинном мозге. Не обладает противовоспалительным действием.

Быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ. Максимальная концентрация в крови развивается через 1-2 ч, период полувыведения - 2,5 ч.

В стоматологии может использоваться для купирования зубной боли. При необходимости оказания быстрого эффекта вводится парентерально.

Поскольку метамизол является пиразолоновым производным, при его использовании существует потенциальный риск развития апластической анемии или агранулоцитоза. В связи с этим метамизол не следует назначать пациентам с нарушениями кроветворения и сочетать с другими гематотоксичными препаратами.

Контрольные вопросы

1. Выберите препарат для купирования послеоперационной зубной боли средней интенсивности для взрослого пациента без факторов риска:

- А. Индометацин
- Б. Целекоксиб
- В. Промедол
- Г. Ибупрофен
- Д. Реопирин

2. Выберите препарат для купирования послеоперационной зубной боли средней интенсивности для взрослого пациента с геморрагическим диатезом:

- А. Кеторолак
- Б. Аспирин
- В. Парацетамол
- Г. Фенилбутазон
- Д. Цитрамон П

3. Выберите препарат для купирования послеоперационной зубной боли высокой интенсивности для взрослого пациента без факторов риска:

- А. Аспирин
- Б. Парацетамол
- В. Кеторолак
- Г. Седальгин-нео
- Д. Пироксикам

4. Какие нежелательные действия наиболее характерны для метамизола натрия?

- А. Острые эрозии ЖКТ.
- Б. Бронхообструкция.
- В. Геморрагический синдром.
- Г. Лейкопения.
- Д. Обострение хронического колита.

5. Назначение какого НПВП показано для купирования несильной боли после стоматологического вмешательства у пациента среднего возраста без факторов риска?

- А. Целекоксиба.
- Б. Пироксикама.
- В. Кеторолака.
- Г. Трамадола.
- Д. Ибупрофена.

6. Какое утверждение неправильно относительно парацетамола?

- А. Противопоказан при нарушениях функции печени.
- Б. Может применяться у детей при вирусных инфекциях.
- В. Не влияет на агрегацию тромбоцитов
- Г. При приеме возможно развитие аллергических реакций.
- Д. Обладает выраженным обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным действием

Глава 21. Нестероидные противовоспалительные средства.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – группа лекарственных средств, предотвращающих развитие или снижающих интенсивность воспалительной реакции. Кроме противовоспалительного НПВП обладают еще обезболивающим и жаропонижающим эффектами. НПВП относятся к числу наиболее часто используемых лекарственных препаратов; многие из них входят в число препаратов безрецептурного отпуска.

Показания к применению в стоматологии:

- лечение воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, периодонта, пародонта, слизистой полости рта;
- купирование острой и хронической боли;
- премедикация перед стоматологическим вмешательством.

Учитывая, что НПВП являются одними из самых употребляемых лекарственных средств стоматологу, как врачу вообще, необходимо знать также и другие показания их использования.

Химические свойства. По химической структуре НПВП в своем большинстве представляют слабые органические кислоты. Некоторые из них, например, набуметон, являются предшественниками активного препарата с кислотными свойствами (пролекарствами).

Классификация. Существует несколько классификаций НПВП. В зависимости от выраженности противовоспалительной активности и химической структуры НПВП подразделяются следующим образом:

1. НПВС с выраженной противовоспалительной активностью

- Кислоты
 - Салицилаты
 - Ацетилсалициловая кислота (аспирин)
 - Дифлунизал
 - Лизинмоноацетилсалицилат
 - Пиразолидины
 - Фенилбутазон
 - Производные индолуксусной кислоты
 - Индометацин

- Сулиндак
 - Этодолак
- Производные фенилуксусной кислоты
 - Диклофенак
- Оксикамы
 - Пироксикам
 - Теноксикам
 - Лорноксикам
 - Мелоксикам
 - Судоксикам
- Производные пропионовой кислоты
 - Ибупруфен
 - Напроксен
 - Флурбипрофен
 - Кетопрофен
 - Тиапрофеновая кислота
- Некислотные производные
 - Алканоны
 - Набуметон
 - Производные сульфонида
 - Нимесулид
 - Коксибы
 - Целекоксиб
 - Рофекоксиб
 - Вальдококсиб
 - Лумиракоксиб
 - Парекоксиб
 - Эторикоксиб

2. НПВС со слабой противовоспалительной активностью

- Производные антралиловой кислоты
 - Мефенамовая кислота
 - Этофенамат
- Пиразолонны
 - Метамизол

- Аминофеназон
- Пропифеназон
- Производные парааминофенола
 - Фенацетин
 - Парацетамол
- Производные гетероарилуксусной кислоты
 - Кеторолак

3. Комбинированные препараты

- Артротек (диклофенак + мисопростол)

Другая классификация основана на селективности НПВП по отношению к их влиянию на изформы фермента циклооксигеназы (табл. 21.1).

Таблица 21.1. Классификация НПВС по селективности в отношении различных форм ЦОГ.

Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1	Ацетилсалициловая кислота (аспирин) Индометацин Кетопрофен Пироксикам
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1	Диклофенак Ибупрофен Напроксен Лорноксикам Мелоксикам
Селективность в отношении ЦОГ-2	Нимесулид Целекоксиб Рофекоксиб

Механизм действия.

Все НПВП имеют идентичные точки приложения (Brook PM, 1993), среди которых можно выделить:

- синтез простагландинов;
- синтез лейкотриенов;
- образование супероксидных радикалов;
- высвобождение лизосомальных ферментов;
- активация клеточных мембран;

- агрегация и адгезия нейтрофилов;
- функция лимфоцитов;
- синтез ревматоидного фактора;
- синтез цитокинов;
- метаболизм хряща.

Из множества механизмов НПВП главная роль принадлежит ингибированию циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевого фермента воспаления. В результате ингибирования ЦОГ нарушается синтез простагландинов (ПГ) из арахидоновой кислоты. ПГ являются медиаторами воспалительной реакции, вызывают экссудацию и отек, сенсибилизируют рецепторы к медиаторам боли (гистамину, брадикинину) и понижают порог болевой чувствительности. Они повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию пирогенов, образующихся в организме под влиянием инфекционных агентов, токсинов.

Имеется, по крайней мере, два изофермента, которые регулируют синтез двух различных подклассов ПГ (рис. 21.1). ЦОГ-1 постоянно присутствует в тканях и участвует в синтезе ПГ, регулирующих физиологические функции клеток: тромбоцитов, эпителия слизистой оболочки ЖКТ, эндотелия сосудов и др. В то же время количество ЦОГ-2 в тканях крайне мало, и лишь в процессе развития воспалительной реакции оно резко возрастает, что и служит одним из основных патогенетических механизмов воспаления. Подавлением синтеза ЦОГ-1 при применении НПВП объясняет природу основных нежелательных эффектов этих препаратов. Соотношение выраженности ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 позволяет ранжировать НПВП по уровню их безопасности. Из часто применяемых препаратов наименее безопасными являются пироксикам и индометацин, более безопасными – ацетилсалициловая кислота, диклофенак, кетопрофен, ибупрофен. В последние годы синтезировано несколько селективных ингибиторов ЦОГ-2 (целекоксиб, мелоксикам), которые обладают хорошей обезболивающей и противовоспалительной активностью.

Рис. 21.1. Современная циклооксигеназная концепция.

Вероятность развития нежелательных действий увеличивается пропорционально дозе препарата (дозозависимый эффект). Так, ибупрофен в суточной дозе до 1200 мг относительно безопасен, но при увеличении дозы до 2400–4800 мг частота нежелательных эффектов сравнима с таковой при приеме других неселективных НПВП.

Кроме блокады синтеза ПГ известны и другие механизмы действия НПВП (см. выше), выраженность которых у отдельных средств различна. У метамизола натрия выявлена

способность тормозить проведение болевых импульсов в спинном мозге. Установлено, что анионные свойства НПВС позволяют им проникать в бислой фосфолипидных мембран иммунокомпетентных клеток и непосредственно влиять на взаимодействие белков, предотвращая клеточную активацию на ранних стадиях воспаления. Некоторые НПВС повышают уровень внутриклеточного кальция в Т-лимфоцитах, который способствует увеличению пролиферации и синтеза ИЛ-2.

Основные терапевтические эффекты.

Среди множества эффектов НПВП наибольшее терапевтическое значение имеют противовоспалительный, обезболивающий, жаропонижающий и антиагрегантный.

Противовоспалительное действие. По степени выраженности противовоспалительного действия НПВП можно расположить в следующей последовательности: индометацин > диклофенак > пироксикам > кетопрофен > напроксен > ибупрофен > аспирин, что правомочно для средних терапевтических доз. Новые селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам и целекоксиб) не уступают по эффективности диклофенаку, пироксикаму или напроксену. Все НПВП подавляют фазу экссудации. Некоторые из них, например, индометацин, диклофенак, уменьшая синтез коллагена, влияют и на процессы пролиферации. Несмотря на существование средних терапевтических доз (табл. 21.1) имеются значительные различия в эффективности НПВП у отдельных больных и при различных воспалительных заболеваниях, что, диктует необходимость индивидуального подбора НПВП для каждого конкретного больного.

Обезболивающее действие. НПВП подавляют боль слабой и средней интенсивности соматического (при поражении мягких тканей, костей, мышечном спазме) и невропатического (при повреждении нервных структур) происхождения. При висцеральных болях, связанных с перерастяжением полых и паренхиматозных органов или канцероматозом их эффективность меньше, чем опиоидов. В то же время НПВП обладают достаточно высокой обезболивающей активностью при коликах и послеоперационных болях.

Кеторолак, ибупрофен, кетопрофен, парацетамол, лорноксикам широко применяются в стоматологии для купирования острой послеоперационной боли. Преимущество НПВП перед опиоидами состоит в том, что они не угнетают дыхательный центр, не вызывают эйфорию, к ним не развивается пристрастие, они не обладают спазмогенным действием.

Одним из достаточно безопасных средств для купирования несильной боли является парацетамол, который в отличие от других препаратов этой группы, обладает центральным действием и не блокирует синтеза ПГ на периферии, и, следовательно, лишен

противовоспалительного и ulcerогенного действия, а также существенного влияния на свертывающую систему крови.

Для купирования умеренного болевого синдрома широко применяется ибупрофен, один из самых безопасных неселективных НПВП, обладающий и умеренно выраженным противовоспалительным действием. При использовании обезболивающих доз (до 1200 мг/сутки) он оказывает более значительный обезболивающий эффект чем парацетамол или аспирин в дозе до 3,0 г/сутки и реже вызывает нежелательные действия.

Целекоксиб в дозе 100-400 мг при стоматологических операциях оказывает обезболивающее действие аналогичное эффекту ацетилсалициловой кислоты в дозе 500-1000 мг.

В терапевтических дозах (табл. 21.2) все НПВП обладают сходным обезболивающим эффектом, сравнимым с действием слабых наркотических анальгетиков (кодеина в дозе 60 мг). Комбинация парацетамола (600-650 мг) и кодеина (60 мг) более эффективна, чем каждый из этих препаратов в отдельности.

Жаропонижающее действие. НПВП эффективно снижают повышенную и не влияют на нормальную температуру тела. Это действие обусловлено их влиянием на центр терморегуляции в гипоталамусе, в результате чего возрастающее вследствие вазодилатации поверхностных сосудов кожи излучение тепла преобладает над тормозящейся теплопродукцией. Процесс потери тепла сопровождается значительным потоотделением.

Антиагрегантное действие. Все НПВП вызывают снижение продукции тромбксана и торможение процесса агрегации тромбоцитов. Наиболее клинически значимое действие на тромбоцитарную функцию оказывает ацетилсалициловая кислота. Она необратимо ингибирует ЦОГ и блокирует синтез тромбксана в безъядерных, а потому не способных синтезировать новые ферменты тромбоцитах на все время их жизни (от 5-8 до 11-14 дней). На практике же в связи с разным возрастом циркулирующих тромбоцитов подавление их агрегации сохраняется приблизительно на 8 дней. Если больному предстоит оперативное лечение, то прием ацетилсалициловой кислоты надо прекратить за неделю до операции. Антиагрегантный эффект других НПВП слабее и носит обратимый характер. Описаны случаи повышенной кровоточивости, обусловленной антиагрегантным действием кеторолака, что требует особой осторожности при его применении у послеоперационных больных.

НПВС обладают умеренным *десенсибилизирующим* действием, связанным со следующими механизмами:

- ингибирование простагландинов в очаге воспаления и лейкоцитах, что понижает хемотаксис моноцитов;
- снижение образования гидрогептанотриеновой кислоты, что уменьшает хемотаксис Т-лимфоцитов, эозинофилов и полиморфноядерных лейкоцитов в очаге воспаления;
- торможение деления лимфоцитов, вследствие блокады образования простагландинов.

Наиболее выражен десенсибилизирующий эффект у индометацина, мефенамовой кислоты, диклофенака натрия и ацетилсалициловой кислоты.

Таблица 21.2. Рекомендуемые обезболивающие дозы и кратность приема некоторых НПВП.

НПВП	Разовая доза (мг)	Интервал (час)	Максимальная суточная доза (мг)	Примечание
Ацетилсалициловая кислота	500–1000 (внутрь)	4–6	4000	Длительность действия после однократного приема – 4 часа.
Парацетамол	500–1000 (внутрь)	4–6	4000	Ульцерогенным действием не обладает.
Ибупрофен	200–400 (внутрь)	4–8	2400	По обезболивающей активности 200 мг = 650 мг ацетилсалициловой кислоты; 400 мг = 600 мг парацетамола + 60 мг кодеина.
Целекоксиб	100–200 (внутрь)	12–24	400	По обезболивающей активности 400 мг = 150 мг диклофенака.
Кетопрофен	25–50 (внутрь)	8	150	По обезболивающей активности 25 мг = 400 мг ибупрофена.
Диклофенак	Внутрь: 25–50	Внутрь: 8	150	По обезболивающей активности сравним

	В/м: 75	В/м: 24 (при сильной послеоперационной боли – 12)		с ацетилсалициловой кислотой, но более длительного действия. Применять парентерально не более 2 дней.
Лорноксикам	Внутри: начальная – 16, затем – 8. В/м: 8–16	12 (внутри) В/м: 24 (при сильной послеоперационной боли – 12)	32	Осторожно при профессиях, связанных с повышенной концентрацией внимания.
Кеторолак	Внутри: 10 В/м, в/в: 10–30	4–6	Внутри: 40 В/м, в/в: 90 (в группах риска – 60)	Применять не более 7 дней внутрь и не более 2 дней в/м, в/в.
Мелоксикам	7,5–15 (внутри)	24	15	По обезболивающей активности равен диклофенаку.

Фармакокинетика.

Абсорбция. Все НПВП хорошо всасываются в ЖКТ, их биодоступность составляет 75–90%, а время достижения максимальной концентрации в крови – 2–3 часа. Прием пищи и антацидов снижает биодоступность большинства НПВП. Парентеральный путь введения используют для оказания неотложной помощи при выраженном болевом синдроме или при невозможности приема внутрь, например при рвоте.

Связь с белками плазмы. Большинство НПВП почти полностью связываются с белками плазмы (90-99%), вытесняя при этом другие лекарственные вещества из их связи с плазменными альбуминами. У пациентов с гипоальбуминемией требуется снижение дозы

НПВП. Исключением являются ацетилсалициловая кислота и парацетамол, которые связываются с белками плазмы в меньшей степени.

Распределение в организме. НПВП широко распределяются в средах организма, достигая высокой концентрации во внеклеточной и синовиальной жидкостях. Они проникают через плаценту и в небольших количествах в грудное молоко.

Фармакокинетика НПВП описывается двухкамерной моделью, где одной из камер являются ткани и синовиальная жидкость. Терапевтический эффект препаратов при суставных синдромах в определенной степени связывают со скоростью накопления и величиной концентрации НПВС в синовиальной жидкости, которая возрастает постепенно и сохраняется значительно дольше, чем в крови после прекращения применения препарата. Однако прямой корреляции между концентрацией их в крови и синовиальной жидкости не отмечается.

Метаболизм и элиминация. Все НПВП подвергаются биотрансформации в печени, поэтому при нарушении ее функции, портальной гипертензии с раскрытием портосистемных анастомозов возможно повышение концентрации препаратов в крови и развитие токсических реакций. Интоксикации могут быть результатом и накопления токсических метаболитов. Так, из парацетамола кроме неактивных глюкуронида и сульфата в небольшом количестве образуется высокоактивный N-ацетилбензохинонимин, обезвреживающийся путем конъюгации с тиоловой группой глутатиона. При истощении запасов последнего несвязанный токсичный метаболит вызывает гибель печеночных и почечных клеток с развитием острой печеночной и почечной недостаточности.

Незначительная часть неизмененных НПВП и их неактивные метаболиты выводятся почками, главным образом путем канальцевой секреции, а также с желчью. Некоторые из них (индометацин, оксикамы) подвергаются повторному всасыванию в ЖКТ, что может вести к повышению их концентрации в крови.

Среди НПВП можно выделить препараты с коротким и длительным периодом полувыведения (табл. 21.3).

Таблица 21.3. Период полувыведения различных НПВП

Короткий период полувыведения		Длительный период полувыведения	
НПВП	T _{1/2} (час)	НПВП	T _{1/2} (час)

Ацетилсалициловая кислота	0,25	Целекоксиб	10-12
Диклофенак	1,1	Напроксен	14
Кетопрофен	1,8	Мелоксикам	20
Парацетамол	2,0		
Ибупрофен	2,1		
Лорноксикам	4,0		
Кеторолак	5–6		

Препараты с более коротким периодом полувыведения требуют более частого приема (за исключением специальных ретардных форм). При использовании препаратов с более длительным периодом полувыведения возрастает риск нежелательных действий, особенно у пациентов пожилого возраста, с гипоальбуминемией, заболеваниями печени, почек.

Нежелательные действия.

НПВП относятся к группе препаратов достаточно часто вызывающих разнообразные нежелательные эффекты. Их значимость определяется, прежде всего, высокой частотой использования НПВП. Среди факторов риска развития нежелательных действий НПВП можно выделить:

1. Пожилой и старческий возраст.
2. Язвенная болезнь в анамнезе.
3. Заболевания кишечника.
4. Заболевания печени.
5. Заболевания почек.
6. Бронхиальная астма.
7. Застойная сердечная недостаточность.
8. Хроническая алкогольная интоксикация.
9. Болезни крови.
10. Прием препаратов, с которыми взаимодействуют НПВП.
11. Лактация.

Повреждение слизистой оболочки желудка и кишечника (НПВП-гастропатия и НПВП-энтеропатия) относится к наиболее распространенным нежелательным эффектам НПВП.

- Является причиной 10 –15% острых кровотечений из верхнего отдела ЖКТ
- Приводит к тотальному поражению слизистой
- В 60% случаев осложняется ЖКК

- Приводит к развитию острого эрозивно-язвенного поражения желудка, имеет место у 80 – 90% больных отделений реанимации

Можно выделить два типа нежелательного действия НПВП на слизистую ЖКТ:

1) Прямое повреждение слизистой оболочки препаратом, находящимся в просвете ЖКТ, – так называемые, «таблеточные» гастрит, эзофагит, изжога, неприятные ощущения в эпигастрии. Избежать их развития можно назначением парентеральных или ректальных форм НПВП, а также кишечнорастворимые или быстрорастворимые таблетки, рекомендуя разжевывать обычные таблетки и запивать их большим количеством воды.

2) Развитие острых эрозий и язв желудка и луковицы 12-перстной кишки в результате блокады синтеза ПГ в слизистой оболочке ЖКТ лекарственным веществом, доставляемым в слизистую с кровью (резорбтивный эффект). Путь введения не влияет на частоту нежелательного действия этого типа. Для них характерны латентное течение, отсутствие болевого, диспепсического синдромов. Ежегодно 1-2% больных, регулярно получающих НПВП, госпитализируются в связи с желудочно-кишечными кровотечениями и перфорациями. Летальность среди них достигает 10%. Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов и антациды не предупреждают эти осложнения. Синтетический аналог ПГ (мизопростол) уменьшает риск развития НПВП-гастропатий примерно на 50%, но он сам по себе способен вызывать нежелательное действие со стороны ЖКТ в виде болей в животе, тошноты, рвоты, диареи, запоров, метеоризма. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 обладают существенно меньшим риском развития гастропатий, что делает эти средства препаратами выбора при лечении пациентов групп риска:

Факторы риска развития НПВП-гастродуоденопатий:

- пожилой и старческий возраст;
- пептические язвы в анамнезе;
- желудочно-кишечные кровотечения или перфорации ЖКТ в анамнезе;
- женский пол;
- одновременное применение ГКС или двух НПВП;
- большие дозы НПВП;
- сочетанное применение антикоагулянтов;
- курение;
- употребление алкоголя.

Для своевременного выявления гастродуоденопатий пациентам, систематически получающим НПВП, каждые полгода необходимо проводить гастроскопию.

Практические способы преодоления гастротоксичности без отмены НПВП:

- терапия гастроцитопротекторами и антацидами (сукральфат, Де-нол, маалокс, альмагель, мизопростол) на фоне терапии НПВП;
- терапия препаратами, блокирующими синтез HCl в желудке (ингибиторы протонной помпы, H2-блокаторы);
- применение специальных лекарственных форм ацетилсалициловой кислоты для антиагрегантной терапии (энтеросолюбильные формы аспирина - тромбо-АСС или таблетки, содержащие кислотный буфер – Кардиомагнил);
- использование особенностей фармакокинетики НПВС (ибупрофен, лорноксикам);
- применение селективных ингибиторов ЦОГ2 (нимесулид, мелоксикам, целекоксиб).

Нефротоксическое действие может реализовываться разными путями.

1) Прямое повреждающее влияние НПВП на почечную паренхиму с развитием интерстициального нефрита, некрозом почечных сосочков, почечной недостаточностью («анальгетическая нефропатия»). Особенно ярко это проявилось на примере фенаcetина, нефротоксическое действие которого послужило причиной запрещения его использования. Возможно развитие острого аллергического интерстициального нефрита.

2) Блокада синтеза ПГ вызывает нарушение почечного кровотока и, как следствие, ишемию почек, снижение почечной фильтрации, развитие почечной недостаточности. Это ПД описано при приеме индометацина, фенилбутазона, кеторола и возможно при приеме других НПВП. Описано развитие почечной недостаточности при использовании геля, содержащего пироксикам для снятия болей в плече.

Факторы риска развития нефротоксичности НПВП:

- Пожилой и старческий возраст.
- Заболевания почек в анамнезе.
- Дегидратация.
- Снижение объема циркулирующей жидкости.
- Длительный прием НПВП и их комбинация.

Гематотоксичность. Токсическое влияние на костный мозг проявляется развитием агранулоцитоза, апластической анемии, цитопений. Оно наиболее характерно для производных пиразолона и пиразолидинов: метамизола натрия (анальгина, дипирона, баралгина), фенилбутазона (бутадиона), аминофеназона (амидопирин). По данным шведского исследования частота развития агранулоцитоза при приеме метамизола натрия составляет 1 случай на 1700 выписанных рецептов. Тяжесть и высокая опасность для жизни

осложнений послужили основанием для запрещения или значительного ограничения применения этих НПВП в ряде стран.

Гепатотоксичность. Выше уже указывалось на возможное гепатотоксическое действие парацетамола. Обычно это наблюдается при передозировке препаратов в случае приема 10 и более граммов в сутки при максимально допустимой суточной дозе для взрослых – 4 г. В то же время существуют факторы, повышающие риск развития гепатотоксичности, что может вести к сужению терапевтического диапазона, развитию относительной передозировки: употребление алкоголя, исходное нарушение функции печени, сочетанное применение гепатотоксичных препаратов, несбалансированное питание и голодание. Токсические симптомы при абсолютной или относительной передозировке парацетамола проявляются через 1–2 дня. Пациенты подлежат срочной госпитализации. В ранние сроки им назначают антидоты (активированный уголь). Специфическое лечение предусматривает введение предшественников глутатиона, содержащих тиольную группу:

- в тяжелых случаях вводят в/в капельно ацетилцистеин – 140 мг/кг в первое введение, а затем по 70 мг/кг каждые 4 часа (общее количество 300 мг/кг в течение 20 часов);
- в легких случаях назначают внутрь метионин 2,5 г через 4 часа до достижения суммарной дозы в 10 г.

Другие НПВП вызывают поражение печени значительно реже по сравнению с парацетамолом. На фоне приема НПВП возможно преходящее повышение активности печеночных ферментов в крови.

Аллергические реакции в виде различных кожных проявлений, анафилактических реакций чаще наблюдаются при приеме пиразолонов и пиразолидинов.

Бронхообструкция, связанная с блокадой синтеза бронходилатирующих ПГ и аллергическими механизмами, чаще развивается при приеме ацетилсалициловой кислоты, но возможна на фоне применения и других НПВП, кроме парацетамола. Больные бронхиальной астмой относятся к группе риска, и назначение им НПВП требует особой осторожности и контроля. Ацетилсалициловая кислота им противопоказана.

Стоматиты развиваются при приеме любого НПВП. Частота и степень тяжести поражения слизистой оболочки полости рта зависит от длительности приема НПВП.

Синдром Рея – острая печеночная энцефалопатия может развиваться у детей с вирусной инфекцией при приеме ацетилсалициловой кислоты.

Проктиты, обострение геморроя могут наблюдаться при использовании ректальных форм НПВП.

Нарушения психики при приеме НПВП могут проявляться в виде галлюцинаций, спутанности сознания (наиболее часто на фоне приема индометацина, до 1,5-4% случаев, что связано с высокой степенью проникновения препарата в ЦНС). Возможно транзиторное снижение остроты слуха при приеме ацетилсалициловой кислоты, индометацина, ибупрофена и препаратов группы пиразолона.

Образование метгемоглобина и гемолиз возникают под влиянием парацетамола.

К *редким* нежелательным действиям НПВП относятся развитие колита при приеме мефенамовой кислоты, нарушение слуха и отек легких при приеме салицилатов, развитие аутоиммунных синдромов при приеме фенилбутазона, ибупрофена, неврологические и психические нарушения при приеме индометацина, сиалоаденит при приеме фенилбутазона.

Лекарственные взаимодействия см. табл. 21.4.

Таблица 21.4. Лекарственные взаимодействия НПВП

Препарат	НПВП	Эффект
Алюминийсодержащие антациды	Все НПВП	Снижение биодоступности НПВП
Прокинетики	Все НПВП	Повышение скорости всасывания НПВП
Непрямые антикоагулянты	Ацетилсалициловая кислота, кеторолак, возможно другие НПВП	Вытеснение антикоагулянтов из связи с белками плазмы, увеличение их концентрации и повышение риска кровотечений
Пероральные сахароснижающие средства	Ацетилсалициловая кислота, кеторолак, возможно другие НПВП	Вытеснение сахароснижающих средств из связи с белками плазмы, увеличение их концентрации и повышение риска гипогликемии
Дигоксин	Ацетилсалициловая кислота, возможно, другие НПВП	Повышение концентрации дигоксина в крови, риск развития дигиталисной интоксикации
Блокаторы бета-адренорецепторов	Все НПВП	Снижение гипотензивного действия
Ингибиторы АПФ	Все НПВП	Снижение гипотензивного действия, гиперкалиемия
Диуретики	Все НПВП	Снижение диуретического и

		гипотензивного действия, гиперкалиемия, возрастание нефротоксичности
Аминогликозиды	Все НПВП	Повышение риска развития нефро- и ототоксичности
Фторхинолоны	Все НПВП	Повышение риска развития головных болей, нарушений сна, судорожного синдрома
Флюконазол	Целекоксиб	Увеличение T1/2 и повышение концентрации целекоксиба в крови
Опиоиды	НПВП	Усиление обезболивающего эффекта

Пищевые взаимодействия. Большинство НПВП являются слабыми кислотами, поэтому пища замедляет их всасывание, не влияя существенно на биодоступность. Прием пищи увеличивает биодоступность целекоксиба. Аминофеназон (амидопирин) при взаимодействии с пищевыми нитритами может образовывать канцерогенные соединения.

Противопоказания

1. Индивидуальная непереносимость препарата в анамнезе.
2. Обострение язвенной болезни (кроме парацетамола).
3. Беременность (кроме парацетамола).

С особой осторожностью следует применять НПВП у пациентов групп риска, а при регулярном применении тщательно контролировать состояние пациентов.

Клинические особенности применения НПВП.

Применение при беременности. В целом применения НПВП во время беременности следует избегать.

Ингибируя синтез ПГ в матке, который особенно усиливается за несколько часов до родов, НПВП могут удлинять период беременности и родов. НПВП способствуют закрытию у плода артериального протока.

Ацетилсалициловую кислоту нежелательно применять в третьем триместре беременности не только вследствие возможной задержки родов и риска преждевременного закрытия артериального (боталлового) протока, но и из-за повышения риска развития геморрагий во время родов. Высокие дозы ацетилсалициловой кислоты могут вызвать развитие легочной гипертензии и ядерной желтухи у новорожденного. Кеторол не

применяется у беременных. Нет данных о нежелательных действиях парацетамола у беременных.

Применение при лактации. НПВП проникают в материнское молоко, и их применение не рекомендуется при лактации. При применении матерью НПВП описано развитие у младенцев метаболического синдрома и появление кожных сыпей, а при приеме индометацина – судорог. У кормящих матерей возможно применение парацетамола.

Применение у детей. Парацетамол относится к наиболее безопасным препаратам и широко применяется у детей. В возрасте до 3 месяцев препарат применяется в дозе 10 мг/кг (только по назначению врача), от 3 месяцев до года – в дозе 24–120 мг, от 1 до 5 лет – 120–240 мг, от 6 до 12 лет – 240 – 500 мг. Если необходимо прием препарата можно повторить каждые 4–6 часов, максимально до 4-х раз в сутки. Курсовой прием не должен превышать 3 дней.

Ибупрофен для купирования болевого синдрома и лихорадки у детей в возрасте до 12 лет применяется с осторожностью в дозе 10–20 мг/кг в сутки за 3 приема, не рекомендовано его применение при массе тела менее 7 кг.

Безопасность кетопрофена, оксикамов, целекоксиба у детей до 15 лет не установлена.

Ацетилсалициловая кислота не применяется у детей до 12 лет из-за опасности развития синдрома Рея.

Кеторолак не рекомендуется применять у детей до 16 лет.

Назначение и дозировка. Противовоспалительный эффект развивается через 10–14 дней регулярного приема и отстает от обезболивающего, наблюдающегося уже в первые часы. Чувствительность к противовоспалительному действию НПВП варьирует в широких пределах, поэтому для каждого больного НПВП выбирается индивидуально. В качестве препарата первого ряда используют НПВП с низким риском развития нежелательных эффектов. Начинают с наименьших рекомендуемых доз с постепенным их повышением до достижения максимально возможного терапевтического эффекта при постоянном контроле безопасности лечения.

С противовоспалительной целью НПВП назначают после еды. Для получения быстрого обезболивающего или жаропонижающего эффекта их принимают натощак за 30 мин до или через 2 часа после еды, запивая $\frac{1}{2}$ –1 стаканом воды. После приема в течение 15 минут желательно не ложиться в целях профилактики эзофагита.

Большинство НПВП принимают 2–3 раза в сутки; в зависимости от времени максимальной выраженности симптомов возможно изменение режима приема. Препараты с

длительным периодом полувыведения (оксикамы, целекоксиб) и ретардные формы принимают 1–2 раза в сутки.

Одновременный прием двух НПВП не повышает эффективность лечения, но увеличивает риск развития нежелательных действий. Исключением является сочетание какого-либо НПВП с парацетамолом, что усиливает противовоспалительное действие. Возможна комбинация быстродействующей и ретардной формы НПВП.

Метамизол натрий относится к наиболее эффективным анальгетикам. Он широко применяется в России и входит в состав комбинированных обезболивающих препаратов безрецептурного отпуска. В то же время высокий риск развития тяжелых угрожающих жизни осложнений требует ограничения и особой осторожности при его применении, а также осуществления контроля состава периферической крови.

Фенацетин, аминофеназон, а так же любые комбинации этих препаратов, например комбинация аминофеназона с фенилбутазоном (реопирин и др.) в виду высоко риска развития тяжелых нежелательных эффектов использоваться не должны.

Фенилбутазон, индометацин остаются препаратами резерва для лечения ряда ревматических заболеваний под строгим врачебным контролем и не должны применяться в широкой врачебной практике.

Препараты

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) является старейшим из НПВС. Аспирин – торговая марка ацетилсалициловой кислоты, предложенная первым производителем препарата –компанией "Байер" (Германия). С течением времени в большинство стран мира оно трансформировалось в генерическое.

Фармакодинамика аспирина зависит от *суточной дозы*: в малых дозах (30-325 мг) он вызывает торможение агрегации тромбоцитов; в средних (1,5-2 г) – анальгезирующее и жаропонижающее действие; в больших (4-6 г) – противовоспалительное.

Аспирин хорошо всасывается в ЖКТ. Всасывание аспирина усиливается при измельчении таблетки и приеме ее с теплой водой, а также при использовании “шипучих” таблеток, которые перед приемом растворяются в воде. Период полувыведения аспирина составляет всего 15-20 мин. Под действием эстераз слизистой желудка, печени и крови от аспирина отщепляется салицилат, который обладает основной фармакологической активностью. Максимальная концентрация салицилата в крови развивается через 2 ч после приема аспирина, его период полувыведения составляет 4-6 ч. Метаболизируется в печени,

выделяется с мочой, причем при повышении pH мочи (например, в случае назначения антацидов) выведение усиливается.

Наиболее специфичными нежелательными реакциями при применении аспирина являются гастротоксичность (эрозии, язвы и др.), повышенная кровоточивость, реакции гиперчувствительности и синдром Рея.

Повышенная кровоточивость и удлинение времени кровотечения обусловлены необратимым нарушением агрегации тромбоцитов. Нормальные показатели свертывания восстанавливаются только через 7-10 дней после образования новых тромбоцитов. Поэтому аспирин не следует применять у пациентов со склонностью к кровоточивости (гемофилия, геморрагический диатез).

Реакции гиперчувствительности могут проявляться кожной сыпью, бронхоспазмом. Существует особая нозологическая форма – синдром Фернан-Видаля ("аспириновая триада"): сочетание полипоза носа и/или придаточных носовых пазух, бронхиальной астмы и полной непереносимости аспирина. Поэтому аспирин (и другие НПВС) следует с большой осторожностью применять у больных астмой.

Синдром Рея развивается при назначении аспирина детям с вирусными инфекциями (грипп, ветряная оспа и др.). Проявляется тяжелой энцефалопатией, отеком мозга и поражением печени, которое протекает без желтухи, но с высоким уровнем холестерина и печеночных ферментов. Дает очень высокую летальность (до 80%). Поэтому аспирин не следует применять при ОРВИ у детей первых 12 лет жизни.

Передозировка (отравление) в легких случаях проявляется симптомами "салицилизма": шум в ушах, оглушенность, головная боль, нарушения зрения, иногда тошнота и рвота. При тяжелой интоксикации развиваются нарушения со стороны ЦНС и водно-электролитного обмена. Отмечается одышка, респираторный алкалоз и метаболический ацидоз, полиурия, гипертермия, обезвоживание. Может развиваться сердечная недостаточность, отек легких. *Меры помощи:* промывание желудка с использованием активированного угля, обильное питье (молоко, сок), инфузионную терапию (в/в 0,9% натрия хлорид и 10% глюкоза в соотношении 1:2), при коллапсе - в/в введение коллоидных растворов, при ацидозе - в/в введение натрия бикарбоната (под контролем pH крови), при гипокалиемии - в/в калия хлорид, физическое охлаждение с помощью воды (но не спирта!), гемосорбция, заменное переливание крови, при почечной недостаточности - гемодиализ.

Аспирин широко используется в качестве анальгетика при послеоперационной зубной боли. Эффект является дозозависимым, то есть 1000-1200 мг обеспечивают более

выраженную анальгезию, чем 500-600 мг. Поскольку послеоперационная зубная боль сохраняется непродолжительное время, необходимость применения аспирина или других анальгетиков обычно не превышает срок 1-2 суток после манипуляции. Профилактическое назначение аспирина перед экстракцией зуба или другой манипуляцией связано с повышенным риском послеоперационного кровотечения. Практикуемое иногда местное применение аспирина (или других НПВС) в виде аппликации таблетки «на больной зуб» не имеет под собой никаких оснований, так как эффективность такого применения объективно не доказано и, в то же время, оно может приводить к тяжелым эрозивно-язвенным поражениям слизистой щеки или десны.

Аспирин используется также при головной и скелетно-мышечных болях, в качестве антипиретика (при температуре тела выше 38,5-39°C), антиагреганта, при ревматических заболеваниях.

Диклофенак (вольтарен, диклоран, ортофен) – таблетки 0,025 г; раствор для инъекций (ампулы) 2,5%, 3,0 мл; мазь (тубы) 2% 30 г.

Один из наиболее широко используемых НПВС. Обладает мощным и быстрым анальгезирующим эффектом, а также выраженным противовоспалительным действием. Может использоваться как внутрь, так и внутримышечно.

Максимальная концентрация в крови развивается через 0,5-2 ч после приема внутрь и через 10-30 мин после введения внутримышечно. Период полувыведения - 1,5-2 ч.

Диклофенак в целом хорошо переносится, но при длительном применении возможно отрицательное влияние на ЖКТ и печень, поэтому необходим соответствующий клинический и лабораторный контроль.

В стоматологии диклофенак может использоваться для купирования острой послеоперационной зубной боли. Кроме того, широко применяется при скелетно-мышечных болях и в ревматологии.

Ибупрофен (бруфен, нурофен) – таблетки по 0,2 г; суспензия оральная (флаконы по 100мл) 0,1 г/5 мл.

Характеризуется выраженным анальгезирующим и жаропонижающим действием. По степени обезболивающего действия 200 мг ибупрофена примерно эквиваленты 650 мг аспирина и парацетамола. По силе противовоспалительного эффекта уступает диклофенаку. Достоинством препарата является хорошая переносимость, относительно редкое развитие нежелательных реакций.

Максимальная концентрация в крови развивается через 1-2 ч после приема внутрь. Быстро метаболизируется и выводится из организма. Период полувыведения составляет около 2 ч.

Широко используется в качестве анальгетика как в стоматологии, так и в других областях медицины, в том числе для безрецептурного отпуска.

Лорноксикам (ксефокам) – таблетки 0,004 и 0,008 г; порошок для приготовления раствора для инъекций (флаконы) 0,008 г в комплекте с растворителем.

Представитель группы оксикамов. Обладает выраженным анальгезирующим и противовоспалительным действием. Одним из возможных механизмов обезболивающего эффекта является повышение уровня β -эндорфинов в ЦНС. Лорноксикам менее гастротоксичен, чем оксикамы “первого поколения” (пироксикам). представляет собой нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) с выраженным анальгетическим действием. В основе механизма действия лорноксикама лежит угнетение синтеза простагландинов вследствие сбалансированного угнетения активности изоферментов циклооксигеназы-1 и циклооксигеназы-2. Угнетение активности циклооксигеназ не вызывает увеличения выработки лейкотриенов. Лорноксикам не обладает опиатоподобным действием на центральную нервную систему и поэтому не угнетает дыхание, а также не вызывает запоров и миотического эффекта.

Быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ. Пища на 20% снижает биодоступность лорноксикама. Максимальные концентрации в плазме крови отмечаются через 1-2 часа после приема внутрь и через 15 минут после внутримышечного введения. Период полувыведения – 3-5 часов.

Может использоваться при болях различной локализации, в том числе в стоматологии. Эффективность и безопасность препарата у детей до 18 лет не изучена.

Кеторолак (кеталгин, кетанов, кеторол) – таблетки 0,01 г; раствор для инъекций (ампулы, шприцы) 3% 1 мл. Применяется при болевом синдроме умеренной и сильной степени (послеоперационная боль, травмы).

Обладает мощным анальгезирующим эффектом, по степени которого он превосходит многие другие НПВС и приближается к опиоидам (30 мг кеторолака, введенного внутримышечно, примерно эквивалентны 12 мг морфина).

Практически полностью и быстро всасывается в ЖКТ. Максимальная концентрация в крови развивается через 35 мин после приема внутрь и через 50 мин после введения внутримышечно. Период полувыведения - 5-6 ч.

Из нежелательных реакций наиболее часто отмечаются гастротоксичность и повышенная кровоточивость, обусловленная антиагрегационным действием кеторолака. В этой связи курс назначения препарата не должен превышать 7 дней, а использование у пожилых необходимо ограничивать.

В стоматологии кеторолак может использоваться для быстрого купирования послеоперационного болевого синдрома. Используется также при болях другой локализации. При тяжелом болевом синдроме можно комбинировать с опиоидными анальгетиками, что позволяет снизить дозу последних. *Нельзя* применять кеторолак для премедикации и поддерживающей анестезии во время операций. Эффективность и безопасность у детей до 16 лет не установлена.

Кетопрофен (артрозилен, кетонал, оки, орувель) – таблетки 0,1 г; таблетки замедленного высвобождения (ретард) 0,15 г, 0,2 г; капсулы 0,05 г; капсулы пролонгированные 0,32 г; суппозитории 0,1 г; гранулят (пакетики) 0,08 г; раствор для инъекций (ампулы) 5% и 8% 2 мл; раствор для полоскания (флакон с дозатором-впрыскивателем) 150 мл: 0,16 г/10 мл; гель (тубы) для наружного применения 2,5%, 30 и 60 г.

Мелоксикам (мовалис) – таблетки 0,0075 г и 0,015 г; суппозитории 0,015 г.

Парацетамол (панадол, калпол, эффералган) – таблетки 0,5 г; таблетки растворимые 0,5 г; раствор и суспензия для приема внутрь (флаконы) 70 и 100 мл: 0,12 г/5мл; суппозитории ректальные 0,05, 0,1, 0,125, 0,25, 0,5 г.

Холина салицилат (мундизал гель, холисал) – гель для обработки полости рта (тубы) 8 г, 10 г: 0,871 г холина салицилата + цеталкониум хлорид (антисептик)/1 г. Применяют 3–4 раза в день перед приемом пищи и перед сном. Гель в количестве 1 см для взрослых и детей старше 2 лет и в количестве 0,5 см для детей от 4 мес. до 2 лет осторожно втирается в пораженный участок слизистой. При заболеваниях пародонта препарат вводится в десневые карманы 1–2 раза в сутки. Возможно чувство жжения в месте аппликации. Только незначительная часть введенной дозы всасывается со слизистой оболочки полости рта и проглатывается со слюной, однако при значительной передозировке возможно усиление фармакологических эффектов других противовоспалительных, жаропонижающих и обезболивающих препаратов. Не описано отрицательных эффектов препарата у беременных и при лактации.

Целекоксиб (целебрекс) – капсулы 0,1 и 0,2 г.

Обладают выраженным противовоспалительным и анальгезирующим действием. Также, как и нимесулид, являются селективными ингибиторами ЦОГ-2, в связи с чем редко

вызывают нежелательные реакции со стороны ЖКТ. Иногда отмечаются головная боль, головокружение, нарушения сна, сыпи, явления ринита. Нефротоксических реакций не зарегистрировано.

До настоящего времени применялись только при ревматоидном артрите и остеоартрозе. Официальных показаний для применения в стоматологии пока нет, хотя в кратковременном исследовании при послеоперационной зубной боли целекоксиб проявил высокую анальгетическую активность.

Учитывая перспективность данного направления, в последние годы ведется разработка новых анальгетиков, селективно ингибирующих ЦОГ-2. В частности, проводятся клинические исследования **парекоксиба** (для парентерального введения) и **вальдекоксиба** (для приема внутрь), целью которых является оценка анальгезирующей эффективности этих препаратов при послеоперационных болях.

Контрольные вопросы

1. Для НПВП правильны все утверждения кроме:
 - А. снижение повышенной температуры тела
 - Б. анальгезирующий эффект слабее, чем у опиоидов
 - В. противовоспалительный эффект сильнее, чем у глюкокортикоидов
 - Г. не угнетают дыхательный центр
 - Д. хорошо всасываются в ЖКТ
2. Какие нежелательные эффекты НПВП встречаются наиболее часто?
 - А. Иммунопатическое.
 - Б. Гастропатическое и ulcerогенное.
 - В. Ототоксическое.
 - Г. Нейротоксическое.
 - Д. Кардиодепрессивное.
3. Какое утверждение неправильно относительно НПВП?
 - А. Быстро всасываются при приеме внутрь.
 - Б. В значительной степени связываются с белками плазмы.
 - В. Ингибируют ЦОГ.
 - Г. Разрушаются при первичном прохождении через печень.
 - Д. Обладают ulcerогенным действием.
4. Какой НПВП относится к группе селективных ингибиторов ЦОГ?
 - А. Ацетилсалициловая кислота.
 - Б. Ибупрофен.
 - В. Целекоксиб.
 - Г. Диклофенак.
 - Д. Кетопрофен.
5. Какой из перечисленных НПВП обладает наибольшей гематотоксичностью?
 - А. Ацетилсалициловая кислота.

- Б. Метамизол натрий.
- В. Кетопрофен.
- Г. Мелоксикам.
- Д. Парацетамол.

6. В каких случаях кеторолак должен применяться с особой осторожностью и в уменьшенной дозе?

- А. В пожилом и старческом возрасте.
- Б. При хроническом бронхите.
- В. При ИБС.
- Г. При одновременном применении дигоксина.
- Д. После местной анестезии.

7. Для аспирина правильны все утверждения кроме:

- А. дозозависимый эффект
- Б. может вызывать синдром Рея
- В. безопасен у пациентов с бронхиальной астмой
- Г. повышает риск кровотечения
- Д. высокая гастротоксичность

8. Какой НПВП используют как антиагрегант?

- Е. Ацетилсалициловую кислоту.
- Ж. Метамизол натрия.
- З. Пироксикам.
- И. Холина салицилат.
- К. Ибупрофен.

9. Каким из нижеуказанных эффектов не обладают НПВП?

- А. Противовоспалительным.
- Б. Обезболивающим.
- В. Иммуномодулирующим.
- Г. Жаропонижающим.
- Д. Ульцерогенным.

10. Для НПВС характерны все следующие лекарственные взаимодействия кроме

- А. седативные препараты усиливают анальгезирующее действие НПВС
- Б. НПВС ослабляют эффект диуретиков
- В. НПВС усиливают действие антикоагулянтов
- Г. НПВС ослабляют действие пероральных гипогликемических средств
- Д. антациды ухудшают всасывание НПВС в ЖКТ

Глава 22

Антигистаминные препараты

Группу антигистаминных препаратов составляют средства, предотвращающие развитие эффектов гистамина, путем блокады H_1 рецепторов (H_1 -блокаторы или H_1 -антагонисты). Гистамин, этот важнейший медиатор различных физиологических и патологических процессов в организме, был химически синтезирован в 1907 году. Впоследствии его выделили из тканей животных и человека (Windaus A., Vogt W.). Еще позднее были определены его функции: желудочная секреция, нейромедиаторная функция в ЦНС, аллергические реакции, воспаление и др. Спустя почти 20 лет, в 1936 году, были созданы первые вещества, обладающие антигистаминной активностью (Bovet D., Staub A.). И уже в 60-е годы доказана гетерогенность рецепторов в организме к гистамину и выделены три их подтипа: H_1 , H_2 и H_3 , различающиеся по строению, локализации и физиологическим эффектам, возникающим при их активации и блокаде. С этого времени начинается активный период синтеза и клинического тестирования разнообразных антигистаминных препаратов. Многочисленные исследования показали что гистамин, воздействуя на рецепторы респираторной системы, глаз и кожи, вызывает характерные симптомы аллергии, а антигистаминные препараты, селективно блокирующие H_1 -тип рецепторов, способны их предотвращать и купировать. В данной главе рассматриваются именно такие средства, которые носят общеупотребительное название антигистаминные препараты или антигистамины.

Показания к применению в стоматологии:

- купирование острых аллергических реакций легкой степени;
- профилактика и лечение хронических рецидивирующих аллергических заболеваний.

Классификация антигистаминных препаратов. В зависимости от степени селективности и выраженности сродства к H_1 рецепторам, длительности блокады, особенностей фармакокинетики и нежелательных действий выделяют три поколения антигистаминных препаратов (табл. 22.1). Препараты первого поколения принято также называть седативными (по доминирующему нежелательному эффекту) в отличие от неседативных препаратов второй генерации. В настоящее время принято выделять и третье поколение: к нему относятся принципиально новые средства - активные метаболиты, обнаруживающие, помимо наивысшей антигистаминной активности, отсутствие седативного эффекта и характерного для препаратов второго поколения кардиотоксического действия.

Кроме того, по химическому строению (в зависимости от X-связи) антигистаминные препараты подразделяют на несколько групп (эаноламины, этилендиамины, алкиламины, производные альфакарболина, хинуклидина, фенотиазина, пиперазина и пиперидина).

Таблица 22.1. Антигистаминные препараты

I поколение	II поколение	III поколение
Дифенгидрамин (димедрол, бенадрил, аллергин)	Аквивастин (семпрекс)	Цетиризин (зиртек)
Клемастин (тавегил)	Астемизол (гисманал)	Фексофенадин (телфаст)
Доксиламин (декаприн, донормил)	Диметинден (фенистил)	Дезлоратадин (эриус)
Дифенилпиралин	Оксатомид (тинсет)	
Бромодифенгидрамин	Терфенадин (бронал, гистадин)	
Дименгидрилат (дедалон, драмамин)	Азеластин (аллергодил)	
Хлоропирамин (супрастин)	Левакабастин (гистимет)	
Бромфенирамин	Мизоластин	
Хлорофенирамин	Лоратадин (klarитин)	
Дексхлорфенирамин	Эпинастин (алезион)	
Фенирамин (авил)	Эбастин (кестин)	
Мебгидролин (диазолин)	Бамипин (совентол)	
Квифенадин (фенкарол)		
Секвифенадин (бикарфен)		
Прометазин (фенерган, дипразин, пипольфен)		
Тримепразин (терален)		
Оксомемазин		
Алимемазин		
Циклизин		
Гидроксизин (атаракс)		
Меклизин (бонин)		
Ципрогептадин (перитол)		

По своему химическому строению большинство антигистаминных относятся к растворимым в жирах аминам, которые обладают сходной структурой. Ядро (R1)

представлено ароматической и/или гетероциклической группой и связано при помощи молекулы азота, кислорода или углерода (X) с аминогруппой. Ядро определяет выраженность антигистаминной активности и некоторые из свойств вещества. Зная его состав, можно предсказать силу препарата и его эффекты, например способность проникать через гематоэнцефалический барьер.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты.

В большинстве своем H_1 -блокаторы являются *конкурентными* антагонистами гистамина. Исключение составляют терфенадин (в дозах, превышающих терапевтические) и астемизол (уже в терапевтических дозах), которые очень медленно высвобождаются из связи с H_1 рецепторами и в связи с этим обнаруживают свойства *неконкурентных* антагонистов. Блокаторы H_1 рецепторов не способны вытеснить гистамин из уже образовавшейся связи с рецептором, а лишь блокируют свободные, так как обладают меньшим аффинитетом к специфическим рецепторам чем сам гистамин и, следовательно, более эффективно действуют при профилактике аллергических реакций, чем при их купировании.

Антигистаминные препараты обладают разной степенью селективности к разным подтипам гистаминовых рецепторов, однако большинство из них клинически значимо устраняют эффекты гистамина, обусловленные активацией H_1 рецепторов. Влияние на другие подтипы значительно меньше или почти отсутствует.

Многие препараты этой группы, особенно I-го поколения, обладающие наиболее слабым сродством к H_1 рецепторам, способны уже в терапевтических дозах блокировать и рецепторы других физиологических медиаторов (серотониновые, м-холинергические, адреналовые), что обуславливает целый ряд дополнительных эффектов, в подавляющем большинстве случаев нежелательных. Препараты I-го поколения блокируют также натриевые каналы и за счет этого обладают выраженным местноанестезирующим действием. Имеются данные, что антигистаминные препараты III-го поколения не только блокируют H_1 рецепторы, но и в какой-то мере являются полифункциональными антиаллергическими средствами, поскольку дополнительно способны стабилизировать тучные клетки, являющиеся мишенями при аллергии, препятствуя их активации и вовлечению в аллергический процесс.

Основные терапевтические эффекты. Антигистаминные препараты обладают широким спектром терапевтических эффектов, поскольку гистамин является медиатором большого числа реакций в организме человека. Он накапливается и сохраняется в гранулах тучных клеток, базофилах и тромбоцитах и высвобождается из них под действием иммунологических и неиммунологических стимулов. Кроме того, гистамин выступает в роли

нейромедиатора, осуществляющего нейроэндокринный контроль, регуляцию функции сердечно-сосудистой системы, терморегуляцию, процесс возбуждения. К настоящему времени выделены три подтипа рецепторов, чувствительных к гистамину (H-рецепторы), активация которых ведет к различным эффектам.

Гистамин является важнейшим медиатором аллергических и анафилактических (псевдоаллергических) реакций. При этих реакциях эффекты гистамина реализуются через действие на H₁-рецепторы. Высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов под влиянием провоцирующих факторов ведет к снижению АД, тахикардии, бронхообструкции, характерным кожным проявлениям – местным отеком (волдырями), повышением температуры и гиперемией кожи (так называемым «тройным» ответом), кожным зудом. У беременных женщин, вследствие повышения тонуса мускулатуры матки, возможно прерывание беременности. Кроме гистамина в патогенезе аллергических реакции важную роль играют так же брадикинин, простагландины, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов и другие медиаторы.

Антигистаминные препараты используются при лечении острых и хронических аллергических заболеваний и псевдоаллергических реакций. За счет блокады H₁-рецепторов они устраняют отек, гипертермию и гиперемию тканей, кожный зуд, сосудистые эффекты, бронхоспазм. Их способность устранять бронхоспазм, вызванный гистамином, не имеет существенного значения в лечении больных бронхиальной астмой, где в патогенетическом механизме участвуют многие другие медиаторы и биологически активные вещества. Более того, наблюдающееся при применении многих из них сгущение мокроты способно привести к усугублению бронхообструкции.

Сопутствующая блокада не только гистаминовых, но ряд других рецепторов, что наиболее выражено у препаратов I-го поколения, проявляется определенным спектром нежелательных действий в отношении ЦНС, сердечно-сосудистой, мочевыделительной, пищеварительной систем.

Далее суммированы особенности, характерные для антигистаминов различных поколений:

Антигистаминные препараты первого поколения (седативные).

- Выраженное седативное действие, определяется тем, что легко растворяясь в липидах, хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и связываются с H₁-рецепторами головного мозга. Возможно, этот эффект складывается из блокирования центральных серотониновых и ацетилхолиновых рецепторов. Степень проявления седативного эффекта первого поколения варьирует у разных препаратов и у разных

пациентов от умеренной до выраженной и усиливается при сочетании с алкоголем и психотропными средствами. Некоторые из них используются как снотворные (доксиламин). Редко вместо седатации возникает психомоторное возбуждение (чаще в среднетерапевтических дозах у детей и в высоких токсических у взрослых). Из-за седативного эффекта большинство лекарств нельзя использовать в период выполнения работ, требующих внимания. Все препараты первого поколения потенцируют действие седативных и снотворных лекарств, наркотических и ненаркотических анальгетиков, ингибиторов моноаминоксидазы и алкоголя.

- Анксиолитическое действие, свойственное гидроксизину, может быть обусловлено подавлением активности в определенных участках подкорковой области ЦНС.
- Атропиноподобные реакции, связанные с антихолинергическими свойствами препаратов, наиболее характерны для этаноламинов и этилендиаминов. Проявляются сухостью во рту и носоглотке, задержкой мочи, запорами, тахикардией и нарушениями зрения. Эти свойства обеспечивают эффективность обсуждаемых средств при неаллергическом рините. В то же время они могут усилить обструкцию при бронхиальной астме (в связи с увеличением вязкости мокроты), вызвать обострение глаукомы и привести к инфравезикальной обструкции при аденоме предстательной железы и др.
- Противорвотный и противорвотный эффект также, вероятно, связаны с центральным холинолитическим действием препаратов. Некоторые антигистаминные (дифенгидрамин, прометазин, циклизин, меклизин) средства уменьшают стимуляцию вестибулярных рецепторов и угнетают функцию лабиринта, в связи с чем могут использоваться при болезнях движения.
- Ряд H₁-гистаминоблокаторов уменьшает симптомы паркинсонизма, что обусловлено центральным ингибированием эффектов ацетилхолина.
- Противокашлевое действие наиболее характерно для дифенгидрамина, оно реализуется за счет непосредственного действия на кашлевой центр в продолговатом мозге.
- Антисеротониновый эффект, свойственный прежде всего ципрогептадину, обуславливает его применение при мигрени.
- α 1-блокирующий эффект с периферической вазодилатацией, особенно присущий антигистаминным фенотиазинового ряда, может приводить к транзиторному снижению артериального давления у чувствительных лиц.

- Местноанестезирующее (кокаиноподобное) действие характерно для большинства антигистаминных средств (возникает вследствие снижения проницаемости мембран для ионов натрия). Дифенгидрамин и прометазин являются более сильными местными анестетиками, чем новокаин! Вместе с тем они обладают системными хинидиноподобными эффектами, проявляющимися удлинением рефрактерной фазы и развитием желудочковой тахикардии.
- Тахифилаксия: снижение антигистаминной активности при длительном приеме, подтверждающее необходимость чередования лекарственных средств каждые 2-3 недели.
- Антигистаминные препараты первого поколения отличаются от второго поколения кратковременностью воздействия при относительно быстром наступлении клинического эффекта.
- Многие препараты представлены в парентеральной форме.

Некоторые свойства антигистаминов I поколения из-за особенностей своего действия применяются при лечении некоторых патологий (мигрень, нарушения сна, экстрапирамидные расстройства, тревога, укачивание и др.), не связанных с аллергией.

Антигистаминные препараты второго поколения (неседативные). В отличие от предыдущего поколения они почти не обладают седативным и холинолитическим эффектами, а отличаются избирательностью действия на H₁-рецепторы. Однако для них в разной степени отмечен кардиотоксический эффект.

Наиболее общими для них являются следующие свойства.

- Высокая специфичность и высокое сродство к H₁-рецепторам при отсутствии влияния на холиновые и серотониновые рецепторы.
- Быстрое наступление клинического эффекта и длительность действия. Пролонгация может достигаться за счет высокого связывания с белком, кумуляции препарата и его метаболитов в организме и замедленного выведения.
- Минимальный седативный эффект при использовании препаратов в терапевтических дозах. Он объясняется слабым прохождением гематоэнцефалического барьера вследствие особенностей структуры этих средств. У некоторых особенно чувствительных лиц может наблюдаться умеренная сонливость, которая редко бывает причиной отмены препарата.
- Отсутствие тахифилаксии при длительном применении.
- Способность блокировать калиевые каналы сердечной мышцы, что ассоциируется с удлинением интервала QT и нарушением ритма сердца. Риск возникновения данного

нежелательного эффекта увеличивается при сочетании антигистаминных средств с противогрибковыми (кетконазолом и интраконазолом), макролидами (эритромицином и кларитромицином), антидепрессантами (флуоксетином, сертралином и пароксетином), при употреблении грейпфрутового сока, а также у пациентов с выраженными нарушениями функции печени.

- Отсутствие парентеральных форм, однако, некоторые из них (азеластин, левокабастин, бамипин) имеются в виде форм для местного применения.

Антигистаминные препараты третьего поколения (метаболиты). Их принципиальное отличие в том, что они являются активными метаболитами антигистаминных препаратов предыдущего поколения.

- фармакологический эффект не зависит от индивидуальных особенностей метаболизма,
- отсутствие клинически значимых взаимодействий с препаратами, тормозящими активность системы цитохромов P₄₅₀,
- нет кардиотоксичности, неспособность влиять на интервал QT,
- полифункциональное воздействие на аллергический каскад.

Фармакокинетика

Биодоступность. Все антигистаминные препараты при приеме внутрь хорошо абсорбируются из желудочно-кишечного тракта (на 70-95%).

Средства I-го поколения характеризуются высокой степенью эффекта первого прохождения через печень с образованием неактивных метаболитов, в связи с чем их биодоступность составляет всего около 40%. Антигистаминные препараты II-го поколения, будучи «пролекарствами», переходят в активную форму после окисления в печени системой цитохрома P₄₅₀. Их биодоступность достигает 90% и более. При нарушении печеночного метаболизма, превышении дозы или одновременном приеме препаратов, метаболизирующихся теми же ферментами, исходное вещество накапливается в организме и возможно развитие токсических реакций. Препараты III-го поколения разработаны на основе активных метаболитов препаратов II-го поколения, поэтому не метаболизируются. Их концентрация в крови не зависит от особенностей индивидуального метаболизма – они обладают большей стабильностью и воспроизводимостью эффекта.

Распределение и связь с белками. Антигистаминные препараты широко распределяются в организме, достигая высоких концентраций в печени, легких, головном мозге, почках, селезенке, мышцах. Их связь с плазменными белками достигает 83–90%. Средства I-го поколения хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер, тогда как

препараты II-го и III-го поколения значительно менее липофильны и в очень малой степени проникают в ликвор (исключение составляет *цетиризин*, концентрация которого в спинно-мозговой жидкости достигает 10% от концентрации в крови). Большинство препаратов хорошо проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

Метаболизм и элиминация. Большинство антигистаминных препаратов метаболизируется в печени. Полученные метаболиты и оставшаяся неизменной часть лекарственного вещества выводятся из организма с мочой или через ЖКТ. При печеночной недостаточности их доза должна быть снижена. Большая часть введенной дозы *цетиризина* и *акривостатина* выводится в неизменном виде с мочой, что требует снижения дозы у больных с нарушенной функцией почек.

Начало действия антигистаминных препаратов I-го поколения наблюдается через 20–60 минут после приема внутрь и длится 4–6 часов, поэтому они применяются 3–4 раза в сутки. Исключение составляет *клемастин*, который действует 8–12 (возможно до 24) часов, и применяется 2 раза в сутки. Период полувыведения для препаратов I-го поколения составляет 4–10 часов.

Начало действия препаратов II-го и III-го поколения отмечается через 1–2 часа после приема и длится около 20–24 часов. Период полувыведения колеблется от 7–8 до 20 часов, а для *астемизола* составляет 5–10 суток. Эти препараты обладают длительным действием. Равновесные концентрации в плазме достигаются через 3–5 дней от начала приема. Кратность приема препаратов II-го и III-го поколений составляет 1–2 раза в сутки. *Акривастатин* при длительности эффекта – 12 часов отличается среди препаратов II-го поколения более быстрым наступлением эффекта (начало действия уже через 20–30 минут после приема), что позволяет использовать его для купирования нетяжелых острых аллергических реакций. Начало действие *дезлоратадина* наблюдается через 20–30 минут после приема и длится на протяжении 24 часов.

Нежелательные эффекты.

ЦНС.

- седативное действие, заторможенность, головокружение, атаксия, онемение слизистой полости рта, свойственные, прежде всего, препаратам I-го поколения и значительно ограничивающие их применение; из новых антигистаминных препаратов седативное действие в небольшой степени свойственно цетиризину.

Сердечно-сосудистая система.

- снижение АД, обусловленное адренолитическим действием препаратов (выражено при парентеральном введении);

- кардиотоксическое действие, обусловленное блокадой калиевых каналов и выражающееся в задержке реполяризации желудочков, что ведет к увеличению интервала QT, расширению зубца T, появлению желудочковых extrasистол и тахикардии (особенно выраженной кардиотоксичностью обладают *астемизол* и *терфенадин*, что послужило причиной значительного ограничения их использования).

ЖКТ.

- тошнота, боли в эпигастрии, обострение язвенной болезни (*дифенгидрамин*, *клемастин*); прием препаратов после еды предупреждает развитие диспептических симптомов.

Печень.

- нарушение функции;
- повышение уровня ферментов.

Слизистая оболочка полости рта.

- сухость, сгущение слюны, онемение (более выражены при применении препаратов I-го поколения).

Лекарственная зависимость.

- может наблюдаться при длительном приеме препаратов I-го поколения.

Редкие нежелательные действия: аллергические и анафилактикоидные реакции, угнетение кроветворения, увеличение массы тела (*астемизол*), галакторея (*терфенадин*)

Некоторые из указанных и многие другие нежелательные эффекты обусловлены сопутствующим *м-холинолитическим эффектом*. Среди них – сухость во рту, сгущение слюны, бронхиального секрета и отделяемого из носа, запор, обострение глаукомы, нарушение оттока мочи, тремор конечностей, нарушение зрения, возбуждение и бессонница у детей младших возрастных групп и стариков. Эти эффекты в большей степени так же свойственны препаратам I-го поколения.

Лекарственные взаимодействия

Антигистаминные препараты I-го поколения усиливают действия анальгетиков, жаропонижающих средств, средств для наркоза, местных анестетиков, м-холиноблокаторов, алкоголя. Они так же потенцируют эффекты снотворных (в то же время барбитураты могут усиливать метаболизм и ослаблять действие антигистаминных препаратов), транквилизаторов, нейролептиков и других препаратов с седативными свойствами, например, седативный эффект возрастает в результате совместного применения с клофелином. Кофеин уменьшает их угнетающее действие на ЦНС. Уменьшая перистальтику,

они усиливают абсорбцию средств, медленно всасывающихся из ЖКТ, и нередко ухудшают абсорбцию быстро всасывающихся лекарств (например, парацетамола).

Цетиризин, как и средства I-го поколения, усиливает действие препаратов, угнетающих ЦНС и алкоголя; их совместное применение противопоказано.

Антигистаминные препараты II-го поколения, за исключением цетиризина, не сочетаются с потенциально гепатоксичными лекарствами.

Астемизол и терфенадин из-за риска развития желудочковых аритмий не применяют совместно с макролидами (за исключением спирамицина и азитромицина), кетоконазолом, интраконазолом, фторхинолонами, антиаритмическими и противомалярийными препаратами, соталолом, то есть лекарственными средствами, вызывающими удлинение интервала QT. Противопоказана их комбинация с диуретиками и другими препаратами, вызывающими электролитные нарушения.

Дифенгидрамин и прометазин являются индукторами микросомальных ферментов печени и могут усиливать биотрансформацию лекарств, метаболизирующихся этими ферментными системами, укорачивая и ослабляя эффекты этих лекарств.

Пищевые взаимодействия.

Прием пищи ухудшает всасываемость антигистаминных препаратов I-го поколения, поэтому их назначают натощак или через 2 часа после еды.

Прием пищи не ухудшает биодоступность антигистаминных препаратов II-го и III-го поколения, но замедляет их всасывание и удлиняет время достижения максимальной концентрации в крови.

Грейпфрутовый сок повышает плазменную концентрацию *терфенадина*.

Пациентам, получающим антигистаминные препараты I-го поколения и цетиризин нельзя принимать алкоголь, но, поскольку нельзя полностью исключить возможность взаимодействия алкоголя и с другими антигистаминными средствами, врач должен предупредить пациента о возможности усиления седативного действия алкоголя на фоне приема любых препаратов этой группы.

Противопоказания

- Аллергические и анафилактические реакции на антигистаминные препараты в анамнезе.
- Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, нарушение оттока мочи, глаукома (I поколение).
- Язвенная болезнь в стадии обострения (дифенгидрамин, хлоропирамин).
- Выраженные нарушения функции печени (астемизол, терфенадин).

- Выраженные нарушение функции почек (цетиризин, акривастатин).
- Порфирия.

Особенности клинического применения у различных категорий пациентов

С особой осторожностью следует применять антигистаминные препараты у пациентов групп риска:

- Младшие возрастные группы.
- Пожилой и старческий возраст.
- Профессии, требующие концентрации внимания.
- Беременность и лактация.
- Эпилепсия.
- ИБС, сердечная недостаточность, аритмии.
- ХОБЛ.
- Заболевания печени.
- Нарушение выделительной функции почек (акривостатин, цетиризин).
- Язвенная болезнь желудка и 12-типерстной кишки.
- Прием препаратов, с которыми есть риск нежелательных взаимодействий

Применение при беременности. Не имеется данных о тератогенном или эмбриотоксическом действии антигистаминных препаратов у людей. Тем не менее, рекомендуется избегать применения этих препаратов, особенно астемизола, у беременных.

Применение при лактации. Антигистаминные препараты проникают в грудное молоко. Описано появление сонливости у ребенка при приеме матерью антигистаминных препаратов. Рекомендуется избегать их использования при лактации.

Применение у детей. Дети относятся к категории пациентов, наиболее уязвимых в отношении развития нежелательных эффектов антигистаминных препаратов. Безопасность многих из них у детей младших возрастных групп не установлена, поэтому следует подходить дифференцированно к выбору лекарства для ребенка, основываясь на рекомендациях по применению конкретного антигистаминного средства.

Препараты

Дифенгидрамин (димедрол) – антигистаминный препарат I-го поколения, один из первых синтезированных H₁-блокаторов. Обладает выраженным антигистаминным, противорвотным, седативным, снотворным, местноанестезирующим (при приеме внутрь), противокашлевым действием. При парентеральном введении, особенно у пациентов с дегидратацией, может наблюдаться снижение АД. Вызывает сухость слизистых оболочек,

сгущение слюны, задержку мочеиспускания. У больных с очаговым поражением мозга, эпилепсией может провоцировать судорожный припадок. При приеме внутрь максимальный эффект развивается через 1 час, длительность действия составляет 4–6 часов.

Применяется для купирования острых аллергических реакций легкой степени тяжести. Оказывает значительный местноанестезирующий эффект, вследствие чего иногда применяется как альтернатива при непереносимости новокаина и лидокаина.

Доза для взрослых составляет: внутрь 30–50 мг 2–3 раза в сутки, максимальная суточная доза – 250 мг, разовая – 100 мг; парентерально – 10–50 мг, максимальная суточная доза – 150 мг, разовая – 50 мг. Доза для детей внутрь составляет: в возрасте до года – 2–5 мг, в возрасте 2–5 лет – 5–15 мг, 6–12 лет – 15–30 мг на прием или 1–1,5 мг/кг/сутки; доза при внутримышечном введении – 0,5 мг/кг/сутки.

Выпускается в таблетках по 0,05 г и в виде 1% раствора для инъекций в ампулах по 1 мл.

Хлорпирамин (супрастин) – относится к препаратам I-го поколения. Наряду с выраженным антигистаминным обладает периферическим холинолитическим, спазмолитическим действием. Обладает противозудным, седативным и снотворным эффектами. При приеме внутрь быстро и полностью всасывается, максимальная концентрация в крови достигается через 2 часа и сохраняется на терапевтическом уровне 4–6 часов. Применяется для купирования острых нетяжелых аллергических реакций, лечения хронических и рецидивирующих аллергических заболеваний.

Применяется внутрь (во время еды), внутримышечно и внутривенно.

Доза для взрослых составляет: внутрь – 25 мг 3–4 раза в сутки, максимальная – 150 мг/сутки; парентерально – 1–2 мл 2% раствора. Доза для детей внутрь составляет: в возрасте 1–12 мес. – 6,25 мг, от 1 до 6 лет – 8,33 мг, 7–14 лет 12,5 мг 2–3 раза в сутки (или 1–3 г/кг/сутки); внутримышечно разовая доза в зависимости от возраста составляет 0,5–2,0 мл 2% раствора.

Выпускается в таблетках по 0,025 г и в виде 2% раствора для инъекций в ампулах по 1 мл.

Клемастин (тавегил) – антигистаминный препарат I-го поколения. Обладает выраженным антигистаминным и слабыми м-холиноблокующим и седативным действиями. При приеме внутрь почти полностью всасывается из ЖКТ. Достигает максимальной концентрации в крови через 2–4 часа. Метаболизируется в печени; элиминация через почки. Максимальный антигистаминный эффект развивается через 5–7 часов; длительность действия – до 10–12 часов.

Применяется при контактном дерматите, острой и хронической экземе, зуде, крапивнице, отеке Квинке, эритеме, ринофарингите, вазомоторном рините. В парентеральной форме используется для купирования нетяжелых острых аллергических реакций. При применении внутрь доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 1 мг 2 раза в сутки; у детей 6 – 12 лет по 0,5 – 1 мг 2 раза в сутки. В/в струйно или в/м вводит по 2 мг взрослым, детям в/м 0,025 мг/кг в сутки за два приема.

Выпускается в таблетках по 0,001 г; в виде сиропа во флаконах по 60 и 100 мл: 0,67 мг/5 мл; в виде 0,1% раствора для инъекций в ампулах по 2 мл.

Квифенадин (фенкарол) - обладает меньшей антигистаминной активностью, чем дифенгидрамин, однако характеризуется и меньшим проникновением через гематоэнцефалический барьер, что определяет более низкую выраженность его седативных свойств. Кроме того, фенкарол не только блокирует гистаминовые H₁-рецепторы, но и снижает содержание гистамина в тканях. Может использоваться при развитии толерантности к другим седативным антигистаминным препаратам.

Лоратадин (klarитин, кларотадин, лоратин) – антигистаминный препарат II-го поколения. Применяется для лечения и профилактики сезонных и круглогодичных аллергических ринитов, поллинозов, аллергических конъюнктивитов, хронической идиопатической крапивницы, зудящих дерматозов, ангионевротического отека, аллергических реакции на укусы насекомых, псевдоаллергических реакциях на гистаминолибераторы. При приеме внутрь быстро всасывается, максимальная концентрация лоратадина в крови достигается через 1,3 часа, его активного метаболита – через 2,5 часа. Их равновесная концентрация в крови достигается к 5 дню приема. У пожилых пациентов, больных с заболеваниями почек и печени, метаболизм и выведение препарата замедляются.

Применяется внутрь до еды (пища замедляет достижение максимальной концентрации). Доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 10 мг в сутки. Детям от 2 до 12 лет назначается по 5 мг в сутки. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин доза составляет по 5 мг в сутки или 10 мг через день.

Выпускается в таблетках по 0,01 г; в виде суспензии оральной во флаконах по 30 и 100 мл: 5 мг/5 мл; в виде сиропа во флаконах по 60, 100 и 120 мл: 1 мг/мл.

Акривастатин (семпрекс) – препарат II-го поколения. Обладает выраженным антигистаминным и слабыми м-холиноблокующим и седативным действиями. Быстро всасывается в ЖКТ, начало действия через 30 мин, максимальное – через 1–2 часа после приема. Длительность действия – 6–12 часов. Применяется для лечения и профилактики

сезонных и хронических аллергических заболеваний, возможно применение для купирования легких острых аллергических реакций.

Применяется внутрь. Доза для взрослых и детей с 12 лет 0,008 г три раза в сутки.

Выпускается в капсулах по 0,008 г.

Дезлоратадин (эриус) – антигистаминный препарат III-го поколения. Оказывает длительное антигистаминное действие, не обладая седативным эффектом. Применяется при сезонном аллергическом рините. При приеме внутрь относительно быстро всасывается: в крови начинает определяться через 30 минут и достигает максимума концентрации через 3 часа. Почти на 90% метаболизируется в печени.

Применяется внутрь, независимо от приема пищи. Доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 5 мг в сутки. У детей в возрасте до 12 лет препарат не изучен.

Выпускается в таблетках по 5 мг.

Контрольные вопросы

2. Что несвойственно для антигистаминных препаратов I-го поколения?

- А. Высокое сродство к H₁ рецепторам.
- Б. Седативное действие.
- В. Холиноблокирующее действие.
- Г. Способность вызывать сухость СОПР.
- Д. Местноанестезирующее действие.

2. Какое утверждение неверно для антигистаминных препаратов II-го поколения?

- А. Они являются пролекарствами.
- Б. Они подвергаются метаболизму при первичном прохождении через печень.
- В. Они используются для профилактики сезонных аллергических заболеваний.
- Г. Они вызывают выраженную сонливость.
- Д. Взаимодействуют с лекарственными препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома P450.

3. Что характерно для антигистаминных препаратов III-го поколения?

- А. Не подвергаются первичному метаболизму при прохождении через печень.
- Б. Высокое сродство к H₁ рецепторам.
- В. Их действие не зависит от особенностей индивидуального метаболизма.
- Г. Не обладают седативным эффектом.
- Д. Все вышеуказанное.

4. Какой препарат обладает особо выраженным кардиотоксическим действием?

- А. Дезлоратадин.
- Б. Терфенадин.
- В. Цетиризин.
- Г. Хлоропирамин.
- Д. Акривастатин

5. Какие эффекты гистамина реализуются через H₁ рецепторы?

- А. Вазодилатация.
 - Б. Бронхоконстрикция.
 - В. Стимуляция секреции соляной кислоты.
 - Г. Увеличение автоматизма синусового узла.
 - Д. Все вышеуказанное.
6. Что служит противопоказанием к назначению антигистаминных препаратов?
- А. Аллергические реакция на антигистаминные препараты в анамнезе.
 - Б. ИБС.
 - В. Гипертоническая болезнь.
 - Г. Лактация.
 - Д. Диета, содержащая молочные продукты.
7. Что служит противопоказанием к назначению астемизола?
- А. Глаукома.
 - Б. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы.
 - В. Выраженные нарушения функции печени.
 - Г. Выраженные нарушения функции почек.
 - Д. Все вышеуказанное.
8. Что характерно для дифенгидрамина?
- А. Выраженная седация.
 - Б. Противокашлевое действие.
 - В. Противорвотное действие.
 - Г. Ксеростомия.
 - Д. Все вышеуказанное.
9. У какого антигистаминного препарата $T_{1/2}$ равен 5–10 дням?
- А. Хлорпирамин.
 - Б. Акривастин.
 - В. Лоратадина.
 - Г. Дифенгидрамин.
 - Д. Астемизол.
10. Какое средство применяют для купирования острых аллергических реакций легкой степени тяжести?
- А. Хлорпирамин.
 - Б. Дифенгидрамин.
 - В. Акривастатин.
 - Г. Все вышеуказанные препараты.
 - Д. Ни один из вышеуказанных препаратов.

Глава 23

Глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды (ГКС) или глюкокортикоиды – группа лекарств, в которую входят стероидные гормоны, вырабатываемые в коре надпочечников, и синтетические препараты, представляющие собой производные гидрокортизона – наиболее активного природного ГКС.

В клинической практике ГКС применяются в качестве противовоспалительных, антиаллергических, иммунодепрессивных средств; в ряде ситуаций используют их вазоактивные, бронхолитические, противоотечные и некоторые другие свойства.

Показания к применению в стоматологии:

- лечение немикробного поражения СОПР – мультиформной эксудативной эритемы, пемфигуса, красного плоского лишая, десквамативного гингивита и др. (местно, длительно, а при тяжелых изъязвлениях СОПР и системно);
- лечение афтозного стоматита (местно);
- лечение артрита височно-нижнечелюстного сустава (внутрисуставно при одностороннем процессе);
- купирование неотложных состояний – острой надпочечниковой недостаточности, анафилактического шока и других тяжелых аллергических реакций, приступа бронхиальной астмы (системно).

Классификация. ГКС различаются по происхождению, по длительности действия, по выраженности сопутствующего минералокортикоидного эффекта, по особенностям применения (местно или системно).

По происхождению выделяют природные и синтетические ГКС (табл. 23.1). Очень важной характеристикой средств этой группы является фторозасмещенность, поскольку она связана с рядом особенностей фармакокинетики и фармакодинамики.

Таблица 23.1. Классификация ГКС по происхождению

Природные	Синтетические
-----------	---------------

Кортизон Гидрокортизон	А. Нефторированные: Преднизолон (мазипредон) Метилпреднизолон	Б. Фторированные: Триамцинолон Дексаметазон Бетаметазон
---------------------------	---	--

ГКС обладают различной глюкокортикоидной активностью, различной выраженностью сопутствующего минералокортикоидного эффекта и различной длительностью действия (табл. 23.2). Можно выделить средства короткого, среднего и длительного действия. Для сопоставления эффектов отдельных препаратов в качестве препарата сравнения используется гидрокортизон, выраженность противовоспалительного (как проявления глюкокортикоидного) и минералокортикоидного эффектов которого принимается за единицу.

Таблица 2. Соотношение противовоспалительной (глюкокортикоидной) и минералокортикоидной активности ГКС с различной длительностью действия, применяемых системно.

Препараты	Активность	
	Противовоспалительная	Минералокортикоидная
Короткого действия		
Кортизон	0,8	1
Гидрокортизон	1	1
Средней длительности действия		
Преднизолон (мазипредон)	4	0,8
Метилпреднизолон	5	0,1
Длительного действия		
Триамцинолон	5	0*
Дексаметазон	30	0*
Бетаметазон	30	0*

*Выраженность минералокортикоидной активности столь мала, что в практических условиях она может быть принята за «0».

Сила действия ГКС для наружного применения также является очень важной для практики характеристикой (табл. 23.3). При назначении ГКС местно используются определенные их соединения, обладающие наименьшей абсорбцией и наибольшей выраженностью локальных эффектов.

Таблица 23.3. Классификация ГКС для наружного применения по активности

Слабые	Гидрокортизон (в виде ацетата) 0,1%, 0,25%, 1%, 5%
Средней силы	Преднизолон 0,25% и 0,5%
Сильные	Гидрокортизон (в виде 17-бутирата) 0,1% Бетаметазон (в виде валерата) 0,1% Триамцинолон (в виде ацетонида) 0,1%
Очень сильные	Клобетазол (в виде пропионата) 0,05%

Механизм действия.

ГКС обладают разнообразными механизмами действия, значимость каждого из которых меняется при обеспечении их различных эффектов.

Влияя на функцию ДНК и РНК, ГКС стимулируют образование липокортинов, обладающих противоотечным действием, и один из которых ингибирует фосфолипазу- A_2 , в результате чего нарушается синтез простагландинов и лейкотриенов, играющих ключевую роль в развитии воспалительной реакции. Эффекты ГКС реализуются не только через ядро, но и через мембранные и цитоплазматические рецепторы, что обеспечивает высокую скорость развития некоторых из них, особенно при введении высоких доз ГКС внутривенно.

Клинически значимые фармакодинамические эффекты. ГКС влияют на все виды обмена, причем в первую очередь – на углеводный; воздействуют на сердечно-сосудистую систему, иммунитет и на многие другие системы и функции. Среди множества эффектов препаратов данной группы можно выделить основные терапевтические эффекты (противовоспалительный, противоаллергический, противоотечный и некоторые другие) и эффекты, которые в зависимости от ситуации рассматриваются либо как терапевтические, либо как нежелательные (иммуносупрессивное, взаимодействие с симпатoadренальной системой, влияние на эндокринные функции и др.).

Противовоспалительное действие. ГКС угнетают все фазы воспаления. В их противовоспалительном действии играют роль многие факторы: нарушение образования простагландинов и лейкотриенов, стабилизация мембран лизосом, уменьшение проницаемости капилляров, торможение миграции нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления, угнетение пролиферации фибробластов и синтеза коллагена, подавление образования лимфоцитами и макрофагами цитокинов.

Иммуномодулирующее и противоаллергическое действие. В результате подавления разных этапов иммуногенеза ГКС обладают выраженной иммуносупрессивной активностью: они тормозят миграцию стволовых клеток, миграцию В-клеток, взаимодействие Т- и В-

лимфоцитов, угнетают пролиферацию лимфоидной ткани и клеточный иммунитет. Они препятствуют взаимодействию иммуноглобулинов с тучными клетками, макрофагами, ингибируя высвобождение из них медиаторов аллергии.

Влияние на систему крови. Уже после однократного приема ГКС отмечается снижение количества лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов в периферической крови с одновременным развитием нейтрофильного лейкоцитоза. Максимум изменений отмечается через 4–6 часов, восстановление исходного состояния – через 24 часа. После завершения длительного курса терапии ГКС изменения в крови могут сохраняться в течение 1–4 недель. ГКС стимулируют образование эритроцитов и тромбоцитов.

Взаимодействие с симпатoadреналовой системой. ГКС стимулируют синтез адренорецепторов (как альфа-, так и бета-) и увеличивают их чувствительность к катехоламинам, что усиливает влияние последних на различные ткани (bronхи, сердце, сосуды).

Влияние на сердечно-сосудистую систему. ГКС усиливают не только эффекты катехоламинов, но и прессорное действие ангиотензина-II. Они поддерживают тонус артериол и сократимость миокарда, увеличивают ЧСС и сердечный выброс, повышают АД.

Влияние на эндокринные функции. Возрастание уровня ГКС приводит по механизму обратной связи к угнетению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (см. рис. 1), выражающееся в торможении секреции адренокортикотропного и других тропных (например, тиреотропного) гормонов. Угнетение более выражено при длительном применении ГКС и/или использовании длительно действующих препаратов. ГКС снижают выработку половых гормонов.

Влияние на обмен веществ.

А. Углеводный обмен. За счет усиления всасывания углеводов в ЖКТ, глюконеогенеза в печени и уменьшения проницаемости мембран для глюкозы развивается гипергликемия. Возможно развитие глюкозурии и стероидного диабета.

Б. Белковый обмен. В связи с угнетением синтеза и усилением распада белка, особенно в коже, мышечной и костной тканях, развивается атрофия кожи и мышц, мышечная слабость, стрии, похудание, кровоизлияния, замедление заживления ран.

В. Жировой обмен. Разнонаправленное влияние на обмен липидов в разных регионах – усиление липолиза в тканях конечностей и стимуляция липогенеза в тканях груди, шеи, лица, плечевого пояса – приводит к перераспределению подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу.

Г. Водно-электролитный обмен и обмен кальция. Сопутствующая минералокортикоидная активность ГКС проявляется задержкой в организме натрия и воды и усилением выведения калия. Уменьшение всасывания кальция в кишечнике способствует его выходу из костной ткани и усилению экскреции с мочой, в результате чего могут развиваться остеопороз, гипокальциемия и гиперкальциурия.

Фармакокинетика.

Абсорбция. ГКС хорошо всасываются в ЖКТ. Максимальная концентрация в крови достигается через 0,5–1,5 ч. Прием пищи несколько замедляет скорость абсорбции, но не уменьшает ее степень.

Инъекционные формы ГКС выпускаются в виде различных эфиров:

- сукцинаты, гемисукцинаты и фосфаты водорастворимы, обладают быстрым и относительно кратковременным действием; в неотложных ситуациях являются препаратами выбора и вводятся внутривенно; при внутримышечном введении максимальный эффект развивается через 1–2 часа;
- ацетаты и ацетониды не растворимы в воде и представляют собой мелкокристаллические суспензии, действие которых развивается медленно (в течение нескольких часов) и продолжается длительно (несколько недель); они предназначены для внутри- и околосуставного введения; при внутримышечном введении медленно всасываются с началом действия через 1–2 суток, максимумом – через 4–8 суток и продолжительностью – до 4 недель; внутривенно их вводить нельзя.

Связь с белками плазмы и распределение в организме. В плазме крови разные ГКС на 40–95% связываются с белками (транскортином, альбуминами), создавая минимальные плазменные концентрации свободного вещества. Свободная фракция синтетических препаратов полностью распределяются в ткани, чем объясняется их более высокая активность. Проникают через плаценту, создавая высокие концентрации в тканях плода, что особенно относится к фторированным ГКС.

Метаболизм и элиминация. Кортизон и преднизон в процессе метаболизма вначале превращаются в активные формы – гидрокортизон и преднизолон. В дальнейшем, как и другие ГКС, они метаболизируются в печени с образованием неактивных метаболитов, причем природные быстрее, чем синтетические. Фторированные ГКС метаболизируются медленнее, чем все остальные.

Экскреция неактивных метаболитов осуществляется почками. Природные ГКС имеют наименьший $T_{1/2}$, фторированные препараты – наиболее длинный. При почечной недостаточности этот параметр не изменяется, поэтому коррекция дозы не производится.

Нежелательные действия.

При системном применении ГКС могут развиваться самые разнообразные осложнения. Риск их появления, как правило, повышается с увеличением дозы и длительности лечения.

ЦНС – повышение аппетита, гиперактивность, эйфория, беспокойство, депрессии, психозы, судороги, гипертензионно-гидроцефальный синдром.

ЖКТ – стероидные язвы желудка и кишечника часто с кровотечениями и перфорациями, эзофагит, панкреатит, диспепсия.

Сердечно-сосудистая система и гемостаз – артериальная гипертензия, тахикардия, васкулиты, тромбозы.

Эндокринная система – снижение устойчивости к стрессу и синдром отмены (вследствие угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы), синдром Кушинга, гипергликемия, стероидный диабет, манифестация латентного диабета, гиперлипидемия, отрицательный азотистый баланс, дис- и аменорея, замедление роста и задержка полового созревания у детей.

Иммунная система – подавление иммуногенеза с активацией туберкулеза и других инфекций – бактериальных, вирусных, грибковых (у пациентов с бронхиальной астмой, использующих ингаляторы с ГКС может развиваться кандидоз полости рта), повышением риска суперинфекций и атипичным течением инфекционных заболеваний («смазывание» клинической картины).

Водно-электролитный обмен – усиленные потери калия, магния, кальция, задержка натрия и воды, отёки.

Костно-мышечная система – миопатия, остеопороз, компрессионные переломы позвонков, другие патологические переломы, асептический некроз головки бедренной кости.

Кожа – кровоизлияния, угри, стрии, истончение кожи; атрофия кожи и подкожной клетчатки при в/м введении (наиболее опасно введение в дельтовидную мышцу).

Регенерация – нарушение заживления ран (у пациентов, получающих ГКС, повреждения СОПР заживают медленно, чаще развиваются инфекции, и слизистая в целом больше подвержена травматизации, что необходимо принимать во внимание при проведении стоматологических манипуляций).

Глаза – глаукома (с возможным экзофтальмом), задняя субкапсулярная катаракта.

Для практики очень важны время возникновения перечисленных нежелательных эффектов, а также их зависимость от дозы и некоторых других факторов (табл. 23.4).

Таблица 23.4. Время и условия возникновения нежелательных эффектов ГКС

В начале лечения (как правило, невозможно избежать)	Нарушения сна Эмоциональная лабильность Повышение аппетита Повышение массы тела
У больных групп риска и при сопутствующем применении других препаратов	Артериальная гипертензия Гипергликемия (вплоть до развития диабета) Ульцерогенный эффект Угревая сыпь
При поддерживающей или интенсивной терапии (риск снижается при использовании минимальных доз и щадящих режимов)	Кушингоидный синдром Угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы Инфекционные осложнения Остеонекроз Миопатия Нарушение заживления ран
Поздние реакции (возможно, дозозависимые)	Остеопороз Атрофия кожи Катаракта Атеросклероз Задержка роста Жировая дистрофия печени
Редкие и непредсказуемые осложнения	Психоз Глаукома Гипертензионно-гидроцефальный синдром Эпидуральный липоматоз Панкреатит

Лекарственные взаимодействия.

Эффект ГКС усиливается при сопутствующем назначении эритромицина (замедляет метаболизм ГКС в печени), салицилатов (увеличивают не связанную с белками фракцию ГКС), эстрогенов.

Эффект ГКС ослабляют индукторы микросомальных ферментов печени – фенобарбитал, фенитоин, рифампицин и др.

ГКС ослабляют действие антикоагулянтов, антидиабетических и антигипертензивных средств.

ГКС усиливают действие (в том числе и нежелательные эффекты) теофиллина, адреномиметиков, иммуносупрессоров, НПВП.

Противопоказания к применению ГКС

Выделяют абсолютные и относительные.

Абсолютные

- Индивидуальная непереносимость препарата

При кратковременном лечении высокими дозами ГКС *по жизненным показаниям* противопоказания отсутствуют. При планировании длительной терапии необходимо принимать во внимание относительные противопоказания.

Относительные:

- Генерализованный микоз, герпетическая инфекция, активная форма туберкулеза.
- Язвенная болезнь, дивертикулит, недавно созданный кишечный анастомоз.
- Сахарный диабет.
- Ожирение III–IV ст.
- Тяжелая артериальная гипертензия.
- Психические заболевания, эпилепсия.
- Выраженный остеопороз.
- Миастения.
- Почечная недостаточность.

Для внутрисуставного введения противопоказаниями являются: инфекционные поражения сустава и околосуставных мягких тканей, предшествующая артропластика, внутрисуставной перелом, патологически подвижный сустав, нарушения свертываемости крови.

Клинические особенности применения ГКС.

Применение при беременности и лактации. Системное применение любых ГКС и местное применение триамцинолона и флуоцинолона считаются противопоказанными при беременности (особенно в I триместре) и в период грудного вскармливания. Однако в каждом случае нужно оценивать соотношение ожидаемой пользы для матери и возможного вреда для плода. Местное применение в этих случаях требует особой осторожности.

Виды (формы) терапии ГКС:

а) заместительная терапия – при недостаточности коры надпочечников любой этиологии; ГКС назначают в дозах, близких к суточной физиологической секреции гидрокортизона – *физиологических дозах* (20–30 мг гидрокортизона или 5–7,5 преднизолона);

б) супрессивная (блокирующая, подавляющая) терапия – при аденогенитальном синдроме; ГКС назначают в дозах, превышающих физиологические – *фармакологических дозах*, что ведет к подавлению секреции АКТГ и последующему снижению гиперсекреции андрогенов корой надпочечников;

в) фармакодинамическая терапия – наиболее частый вариант использования ГКС; она подразделяется на *системную* – внутрь, внутривенно, внутримышечно *и местную* – ингаляционно (топическими формами ГКС), интра- и периартикулярно, внутрикожно, аппликационно (на кожу и слизистые), эпидурально, в полости и т. д.; деление на системную и местную терапию достаточно условно, поскольку абсорбция ГКС в некоторых случаях местного применения может оказаться столь велика, что развиваются системные нежелательные эффекты.

Применение в стоматологии.

1. Большинство поражений СОПР немикробной этиологии хорошо поддается местному лечению ГКС (триамцинолон, гидрокортизон, бетаметазон). Максимальный эффект наблюдается при длительном непосредственном контакте ГКС с пораженным участком. При тяжелых изъязвлениях СОПР целесообразно назначение системных ГКС (преднизолон и др.) В ряде случаев предпочтительным вариантом является инъекция ГКС в пораженный участок (триамцинолон, гидрокортизон).

При инфекционных поражениях СОПР (например, герпетических) использование ГКС недопустимо.

2. При афтозном стоматите эффективность ГКС в настоящее время считается доказанной. В этом случае чаще используется триамцинолон местно.

3. Лечение артрита височно-нижнечелюстного сустава ГКС может проводиться как системно, так и местно. В случае моноартрита показано внутрисуставное введение бетаметазона или триамцинолона, которое облегчает боль, снимает воспалительные явления и улучшает двигательную активность.

4. При пульпите возможность местного применения триамцинолона (совместно с тетрациклином) изучается.

5. Применение ГКС при некоторых неотложных состояниях – см. соответствующие разделы гл. 30.

Тактика ведения стоматологических больных, получающих или ранее получавших ГКС.

Пациенты, принимающие ГКС, обычно не нуждаются в коррекции дозы в случае проведения у них стоматологических манипуляций. Исключение составляют лица, испытывающие сильный страх перед стоматологическими процедурами, и подвергающиеся крупным хирургическим вмешательствам. В этих случаях возникает необходимость в дополнительном назначении ГКС (табл. 23.5).

Таблица 23.5. Принципы ведения стоматологических пациентов, принимающих или принимавших ГК

Цель назначения или увеличения дозы ГКС:	профилактика развития острой недостаточности коры надпочечников в условиях стресса
Профилактика стресса и своевременная диагностика нарушения адаптации достигается:	оптимальной анестезией послеоперационным обезболиванием контролем АД
Дополнительное назначение ГКС не требуется при:	отмене ГКС более 1 года назад суточной дозе гидрокортизона <20 мг или >40 мг (преднизолона или мазипредона <5 мг или >10 мг местной терапии – мази и кремы при кожных сыпях, дозированные ингаляторы при бронхиальной астме, назальный спрей
Дополнительное назначение ГКС	дозе гидрокортизона 20–40 мг/сутки (преднизолона или

<i>требуется при:</i>	мазипредона) 5–10 мг/сутки местной терапии (см. выше) в очень высоких дозах или на всей поверхности тела
<i>Режимы дополнительного назначения ГКС (зависят от стрессорности вмешательства и выраженности боли).</i>	А) в день стоматологического вмешательства удваивается используемая утренняя доза или а) за день до, в день, и в течение 2 дней после вмешательства удваивается используемая доза

ПРЕПАРАТЫ

Гидрокортизон - природный ГКС, в 4 раза уступающий по ГКС активности преднизолону; по минералокортикоидной активности несколько превосходит его. Оказывает существенное влияние на водно-электролитный обмен (высока вероятность развития отеков, задержки натрия и потери калия). Гидрокортизона гемисукцинат и натрия сукцинат используется для приготовления растворов, вводится внутривенно, обладает быстрым и относительно непродолжительным действием. Гидрокортизона ацетат идет на приготовление микрористаллической суспензии, которая вводится в полости и ткани; ее эффект развивается медленно и сохраняется длительно.

Выпускается в таблетках по 5, 10 и 20 мг; в виде лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций или в виде раствора для инъекций в ампулах и флаконах по 25, 100 и 500 мг; в виде суспензии микрористаллической в ампулах и флаконах по 5 мл по 25 мг/мл, а также в виде 1% крема и 1% мази в тубах.

Преднизолон или **мазипредон** (преднизол, декортин Н5, декортин Н20, декортин Н50, медопред, преднизолон, преднизолон ацетат, преднизолон гемисукцинат,) – синтетический нефторированный ГКС, наиболее часто используемый в клинической практике в связи с относительно удачным соотношением эффективности, безопасности и экономичности. Мазипредон – производное преднизолона, по своим фармакологическим свойствам практически не отличающа от преднизолона и продаваемое под коммерческим названием «преднизолон».

Выпускается в таблетках по 1,5, 5, 10, 20 и 50 мг; в виде раствора для инъекций в ампулах по 30 мг; в виде порошка для приготовления раствора для инъекций по 10, 25, 50 и 250 мг; в виде суспензии для инъекций по 10, 20, 25 и 50 мг; в виде 0,25 и 0,5% мази в тубах.

Триамцинолон (азмакорт, берликорт, кеналог, кеналог 40, кеналог орабейз, полькортолон, полькортолон 40, триакорт, триамсинолон, триамцинолон, фторокорт) – фторированный ГКС, обладающий более сильным и длительным действием, чем

преднизолон; практически не имеет минералокортикоидной активности; чаще вызывает нежелательные действия, особенно миопатия, стрии, кровоизлияния, гирсутизм.

Выпускается в таблетках по 2, 4 и 8 мг; в виде дозированного аэрозоля во флаконах по 240 доз, 100 мкг/доза; в виде суспензии для инъекций в ампулах и флаконах по 1 и 5 мл по 10 и 40 мг/мл; в виде раствора для инъекций в ампулах по 1 мл по 40 мг; в виде 0,1% пасты для обработки полости рта; в виде 0,1% крема в тубах и 0,025% 0,1% мази в тубах и банках темного стекла.

Бетаметазон (акридерм, белодерм, дипролен, дипроспан, целестодерм В, целестон) – фторированный ГКС в 8-10 раз активнее преднизолона; практически не имеет минералокортикоидных свойств; не рекомендуется назначать на длительный срок из-за сильного угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Выпускается в таблетках по 0,5 мг; в виде раствора для инъекций в ампулах по 1 мл по 4 мг; в виде раствора и суспензии для инъекций в ампулах по 2 мг бетаметазона динатрия фосфата и 5 мг бетаметазона дипропионата; в виде 0,064% крема, 0,05% и 0,1% крема или мази в тубах.

Дексаметазон (дексазон, дексаметазон, дексона, фортекортин, фортекортин моно) – фторированный ГКС в 7-8 раз активнее преднизолона; практически не обладает минералокортикоидным действием; не рекомендуется назначать на длительный срок из-за сильного угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Препарат имеет противоотечное действие, ему приписывается способность уменьшать отек мозга. В связи с этим и некоторыми другими свойствами особыми показаниями к его применению служат бактериальный менингит, отек мозга, профилактика и лечение тошноты и рвоты при химиотерапии, лечение тяжелого абстинентного синдрома при алкоголизме, профилактика синдрома дыхательных расстройств у недоношенных.

Выпускается в таблетках по 0,5, 1,5 и 4 мг и в виде раствора для инъекций в ампулах и флаконах по 4, 8 и 40 мг.

Контрольные вопросы

1. Что не является показанием к назначению ГКС в стоматологии?
 - А. Десквамативный гингивит.
 - Б. Афтозный стоматит.
 - В. Герпетическое поражение слизистой оболочки полости рта.
 - Г. Артрит височно-нижнечелюстного сустава.
 - Д. Пемфигус.
2. Какой из перечисленных препаратов относится к фторированным ГКС?
 - А. Кортизон.

- Б. Метилпреднизолон.
- В. Гидрокортизон.
- Г. Триамцинолон.
- Д. Преднизолон.

3. Какой из перечисленных препаратов при системном применении обладает наименьшей продолжительностью действия?

- А. Гидрокортизон.
- Б. Преднизолон.
- В. Метилпреднизолон.
- Г. Триамцинолон.
- Д. Бетаметазон.

4. Какой из перечисленных феноменов не относится к фармакодинамическим эффектам ГКС?

- А. Замедление выделения из организма натрия и воды.
- Б. Стимуляция глюконеогенеза в печени.
- В. Усиление всасывания кальция в кишечнике.
- Г. Угнетение всех фаз воспаления.
- Д. Стимуляция образования эритроцитов.

5. Какой из видов терапии невозможно проводить с помощью ГКС?

- А. Заместительную терапию.
- Б. Этиотропную терапию.
- В. Супрессивную терапию.
- Г. Фармакодинамическую терапию.
- Д. Можно проводить любой вид терапии.

6. Какой из перечисленных нежелательных эффектов могут вызвать ГКС?

- А. Атриовентрикулярная блокада сердца.
- Б. Артериальная гипотензия.
- В. Бронхообструкция.
- Г. Артериальная гипертензия.
- Д. ИБС.

7. Эффект ГКС усиливается при сопутствующем назначении:

- А. Рифампицина.
- Б. Эритромицина.
- В. Фенобарбитала.
- Г. Дифенина.
- Д. Ампициллина.

8. Клиническое действие каких препаратов ослабляют ГКС?

- А. НПВС.
- Б. Антикоагулянтов.
- В. Симпатомиметиков.
- Г. Иммуносупрессантов.
- Д. Антигистаминных средств.

9. К относительным противопоказаниям к назначению ГК не относится:

- А. Сахарный диабет.

- Б. Язвенная болезнь желудка.
- В. Выраженный остеопороз.
- Г. Тяжелая артериальная гипертензия.
- Д. Длительно текущий ревматоидный артрит.

10. В каких случаях стоматологические больные, получающие ГКС, нуждаются в увеличении их дозы?

- А. При наличии тяжелой сердечно-сосудистой патологии.
- Б. В случаях анамнестических указаний на аллергические реакции на местные анестетики в анамнезе.
- В. В случаях, когда эти пациенты испытывают сильный страх перед стоматологическими процедурами.
- Г. При наличии сахарного диабета, по поводу которого пациент получает инсулин.
- Д. При выраженном остеопорозе.

Глава 24 Иммунокорректоры.

Иммуномодуляторами (иммунокорректорами) называются вещества, оказывающие разнонаправленное действие на иммунную систему в зависимости от ее исходного состояния (повышают пониженные и понижают повышенные показатели иммунного статуса) (Р.М.Хаитов).

Иммуномодуляторы используют в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся клиническими признаками вторичной иммунной недостаточности, которая характеризуется часто рецидивирующими, хроническими инфекциями.

Показания для применения в стоматологии

В стоматологии иммуномодуляторы используют при лечении хронических, рецидивирующих заболеваний слизистой полости рта и пародонта, глосситах, при хронических инфекционно – воспалительных заболеваниях челюстно – лицевой области, для профилактики и лечения послеоперационных инфекционных осложнений после удаления зубов, имплантации искусственных зубных корней.

Таблица 24.1. Факторы защиты полости рта.

Местный иммунитет

А. Мембраны клеток слизистой оболочки полости рта

Б. Слюна

- полиморфноядерные нейтрофилы
- ферменты, принимающие участие в местном механизме клеточного лизиса и защиты (лизоцим, кислая фосфатаза, эстераза и т.п.)
- лактоферин (белок, связывающий железо и делающий его недоступным для метаболизма бактерий)
- секреторный иммуноглобулин А (sIgA)

В. Десневая жидкость

- полиморфноядерные нейтрофилы
- лактоферин

Общий иммунитет

А. Неспецифические иммунные реакции

- полиморфноядерные нейтрофилы и макрофаги

- медиаторы воспалительной реакции, хемотаксиса и окислительно – восстановительных реакций, продуцируемые макрофагами и полиморфноядерными нейтрофилами
- интерферон γ (необходим для взаимодействия иммунокомпетентных клеток), интерлейкин-2 (повышает секрецию иммуноглобулинов В-лимфоцитами и усиливает местные клеточные защитные реакции), продуцируемые CD4 (Т-лимфоциты – хелперы)

Б. Специфический иммунитет

- лимфоидная ткань полости рта (синтез sIgA)
- клеточные элементы специфического иммунитета слизистой оболочки
- Т – лимфоциты (в зависимости от специализации усиливают местный иммунный ответ на появление чужеродного антигена или уничтожают его)
- плазмциты, В-лимфоциты (синтез и секреция иммуноглобулинов)
- специфический гуморальный иммунитет – иммуноглобулины G, M, A поступают в место иммунного конфликта из крови или синтезируются в полости рта плазмцитами после специфической стимуляции

Таблица 24.2. Классификация иммуномодуляторов.

Экзогенного происхождения – продукты микроорганизмов (бактериальные вакцины):

- системного действия (бронхо-мунал, рибомунил)
- местного действия (ИРС-19, имудон)

Эндогенного происхождения –

А. экстракты иммунорегуляторных пептидов тимуса

- естественные (тималин, тактивин, миелопид, тимактид)
- синтезированные (тимоген)

Б. цитокины (интерлейкины, интерфероны и др.)

3. Химически чистые и синтезированные вещества

- известные препараты, обладающие иммуномодулирующими свойствами (левамизол, метилурацил, натрия нуклеинат, дибазол)
- полученные с помощью направленного химического синтеза (полиоксидоний)
- аналоги иммуномодуляторов эндогенного происхождения (ликопид, имунофан)

4. Иммуноглобулины

Иммуномодуляторы экзогенного происхождения.

Бактериальные вакцины содержат рибосомные фракции и протеогликаны мембранной части бактериальной клетки или лиофилизированные лизаты бактерий, являющихся наиболее частыми возбудителями инфекций органов дыхания (бронхо-мунал, рибомунил, ИРС -19) или полости рта (имудон) (табл. 3).

Таблица 24.3. Состав бактериальных вакцин.

Бронхо – мунал	Рибомунил	ИРС - 19	Имудон
<i>S. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i> (6)	<i>Lactobacillus</i>
<i>H. influenzae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i> type	<i>acidophilus</i> ,
<i>K. pneumoniae</i>	<i>S. pyogenes</i>	B	<i>L. helveticus</i> ,
<i>K. ozaenae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>L. lactis</i> ,
<i>S. aureus</i>		<i>S. aureus</i> ,	<i>L. fermentatum</i> ,
<i>S. viridans</i>		<i>Acinetobacter</i>	<i>S. pyogenes</i> (2),
<i>S. pyogenes</i>		<i>calcoaceticus</i>	<i>S. faecium</i> ,
<i>Moraxella</i>		<i>baumanni</i> variety	<i>S. faecalis</i> ,
<i>catarrhalis</i>		<i>Moraxella</i>	<i>S. sanguis</i> ,
		<i>catarrhalis</i>	<i>S. aureus</i> ,
		<i>Neisseria subflava</i>	<i>K. pneumoniae</i> ,
		<i>flava</i> variety	<i>Corynebacterium</i>
		<i>Neisseria subflava</i>	<i>pseudodiphtheriae</i> ,
		<i>perflava</i> variety	<i>Fusobacterium</i>
		<i>S. pyogenes</i> group.	<i>fusiforme</i> ,
		A	<i>Candida albicans</i>
		<i>S. dysgalactiae</i>	
		group C,	
		<i>Enterococcus</i>	
		<i>faecalis</i>	
		<i>Enterococcus</i>	
		<i>faecalis</i> ,	
		<i>Streptococcus</i>	
		group G	

Механизм действия, фармакодинамические эффекты.

Сочетают свойства бактериальной вакцины и неспецифического иммунокорректора. Их применение стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет, активизирует факторы неспецифической защиты.

Препараты системного действия (бронхо-мунал, рибомунил) повышают образование специфических антител к возбудителям, фагоцитарную активность, стимулируют функции Т- и В – лимфоцитов, продукцию сывороточных и секреторных иммуноглобулинов, интерлейкинов, альфа-интерферона.

Препараты местного действия (ИРС-19, имудон) влияют на состояние местного иммунитета, стимулируя продукцию sIgA, фагоцитоз, увеличивают содержание лизоцима в слюне. Имудон тормозит окислительный метаболизм полиморфноядерных лейкоцитов слюны и десневой жидкости, уменьшая повреждающее действие свободных радикалов на клетки слизистой оболочки полости рта. При их применении повышается секреция иммунорегуляторных цитокинов, в частности альфа-интерферона, интерлейкина-2

Показанием для их назначения является профилактика и лечение респираторных инфекций (бронхо-мунал, рибомунил, ИРС-19) и полости рта (имудон).

Противопоказания - реакции гиперчувствительности. Препараты системного действия (бронхо-мунал, рибомунил) не применяются у беременных и кормящих.

С осторожностью бактериальные вакцины используют у больных с системными, аутоиммунными заболеваниями, ВИЧ-инфекцией.

Лекарственные взаимодействия – возможно совместное применение с антибактериальными, противовирусными и противогрибковыми препаратами. Между приемом пероральных вакцин и бронхо-мунала следует сделать перерыв 4 недели

Нежелательные действия:

- аллергия

гиперсаливация (рибомунил)

повышение Т тела, боли в животе, тошнота, рвота, диарея (бронхо-мунал)

чихание, выделения из носа (ИРС-19)

Препараты эндогенного происхождения

Иммунорегуляторные пептиды - это комплексы полипептидных фракций, выделенных из вилочковой железы крупного рогатого скота или полученные синтетическим путем. Они влияют на дифференцировку и стимулируют Т-лимфоциты. Лечение этими препаратами следует проводить под контролем параметров иммунной системы

Показания к применению:

- замещающая терапия при первичном и вторичном дефиците тимических гормонов.
- вторичные иммунодефицитные состояния, сопровождающиеся рецидивирующими бактериальными и грибковыми инфекциями различной локализации

Противопоказания.

- гиперчувствительность
- беременность с наличием резус-конфликта (тактивин, тималин, миелопид))
- бронхиальная астма (тактивин)
- одновременный прием двух препаратов этой группы

Нежелательные действия

- аллергические реакции
- обострение гнойных инфекций (тактивин).

Цитокины. Цитокинами называют обширное семейство биологически активных пептидов, обеспечивающих взаимодействие клеток иммунной, кроветворной, нервной, эндокринной систем. Цитокины являются медиаторами иммунной и воспалительной реакций. К основным классам цитокинов относятся интерлейкины, интерфероны, колониестимулирующие факторы, факторы некроза опухолей и семейство трансформирующих факторов роста. Цитокины включают в комплексную терапию для коррекции иммунодефицитных состояний при инфекционных заболеваниях, стимуляции противоопухолевого иммунитета, профилактики осложнений при лучевой и химиотерапии, трансплантации органов и тканей. Лечение цитокинами проводится под контролем показателей иммунного, в том числе цитокинового, статуса Клиническая эффективность цитокинов и их место в терапии различных заболеваний нуждается в дальнейшем изучении.

Химически чистые и синтезированные вещества.

Эти препараты влияют на активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов, макрофагов, продукцию иммуноглобулинов, интерферона.

Эффективность метилурацила, дибазола, натрия нуклеината не доказана и их рутинное применение не оправдано.

Левамизол вызывает лейкопению, остановку дыхания, легочную гипертензию, протеинурию. Учитывая его токсичность, он рекомендован ВОЗ для использования только у больных раком толстой кишки 1У стадии. Коротким курсом он применяется как противоглистное средство.

Полиоксидоний, имунофан, ликопид применяются при вторичных иммунодефицитах у больных инфекционными, онкологическими заболеваниями.

Противопоказанием к их назначению является беременность, реакции гиперчувствительности. На фоне их применения возможно развитие аллергических реакций, повышения температуры (ликопид).

Иммуноглобулины.

Получают из плазмы здоровых людей, тестированной на наличие антител к ВИЧ, вирусу гепатита С, HbsAg.

Содержат антитела различной специфичности, обладают неспецифическим иммуномодулирующим действием.

Применяются для срочной профилактики и лечения инфекционных, инфекционно-воспалительных заболеваний, лечения гипо- и агаммаглобулинемии.

Противопоказанием для их назначения являются аллергические реакции на введение препаратов крови.

С *осторожностью* следует применять у пациентов, страдающих системными, иммунными заболеваниями. Иммуноглобулины для внутримышечного введения запрещено вводить внутривенно. После окончания введения препарата необходимо наблюдение за состоянием пациента не менее 30 минут.

Нежелательные действия - гиперемия кожи в месте введения, повышение температуры тела, озноб, редко аллергические реакции.

Если иммуноглобулин вводился пациенту в первые две недели после вакцинации против кори, краснухи, паротита, то вакцинацию следует повторить, но не ранее чем через 3 мес. после в/м и 6 мес. после в/в введения иммуноглобулина.

Препараты

Имудон – смесь лизатов наиболее частых возбудителей инфекций в стоматологии (состав см. выше). При его применении уменьшаются воспалительные изменения, боль, кровоточивость слизистой полости рта, дурной запах изо рта, быстрее происходит эпителизация эрозий и язв. Имудон не обладает системным действием

Показания к применению – пародонтоз, пародонтит, гингивит, стоматит, глоссит, повреждения слизистой, вызванные зубными протезами, профилактика и лечение инфекционных осложнений при удалении и имплантации зубов, фарингиты, профилактика и лечение инфекционных осложнений при тонзиллэктомии.

Противопоказания – гиперчувствительность.

Нет данных о неблагоприятных действиях имудона при его применении у беременных.

1 таблетка имудона содержит 15 мг натрия, что следует учитывать при назначении препарата больным с недостаточностью кровообращения и артериальной гипертензией.

Нет данных о *нежелательных лекарственных взаимодействиях* имудона. Возможно совместное применение с антибактериальными, противовирусными и противогрибковыми препаратами.

Нежелательные действия - в редких случаях тошнота и неприятные ощущения в эпигастрии.

Форма выпуска – таблетки для рассасывания. При острых и обострении хронических воспалительных заболеваний полости рта назначают взрослым и детям старше 14 лет 8 табл. в сутки, детям от 1 года до 14 лет – 6 табл. Средняя длительность курса – 10 дней.

Для профилактики обострений хронических воспалительных заболеваний полости рта – взрослым и детям старше 1 года – 6 таблеток в сутки в течение 20 дней и более (интервал между приемами 3 – 4 часа). Рекомендуется проводить 2 – 3 курса лечения в год.

Для профилактики и лечения послеоперационных осложнений – 8 табл. в день за 1 неделю до операции и 8 – 10 таблеток в день в течение недели после операции.

Полоскать рот и употреблять пищу можно не ранее чем через час после приема препарата.

Контрольные вопросы

1. У пациента с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени показано назначение:

- А. антистафилококкового иммуноглобулина
- Б. ИРС – 19
- В. рибомунила
- Г. имудона
- Д. левамизола

2. Нежелательные действия левамизола:

- А. лейкопения
- Б. легочная гипертензия
- В. остановка дыхания
- Г. тошнота, рвота
- Д. все вышеуказанные

3. Правильно относительно имудона:

- А. повышает содержание sIgA
- Б. повышает содержание IgG в крови
- В. при его применении повышается активность ферментов крови
- Г. все вышеуказанное правильно
- Д. все вышеуказанное неправильно

4. Укажите иммуномодулятор из группы бактериальных вакцин:

- А. полиоксидоний
- Б. тималин
- В. имудон
- Г. метилурацил
- Д. иммуноглобулин

5. Неправильно относительно имудона:

- А. повышает содержание лизоцима в слюне
- Б. увеличивает активность фагоцитов
- В. применяется для профилактики ОРВИ
- Г. уничтожает неприятный запах изо рта
- Д. тормозит окислительный метаболизм полиморфноядерных нейтрофилов

Глава 25 Препараты, влияющие на гемостаз.

Лекарственные средства, влияющие на гемостаз, представлены препаратами, которые препятствуют образованию тромба или воздействуют на уже сформировавшийся тромб, и препаратами, ускоряющими коагуляцию (антигеморрагические ЛС).

Гемостаз представляет физиологический процесс, который осуществляется в четыре этапа:

- локальная вазоконстрикция;
- адгезия и агрегация тромбоцитов с образованием тромбоцитарного ("белого") тромба;
- активация свертывающей системы крови с формированием фибрина и образованием "красного" тромба;
- фибринолиз (тромболизис).

Существует физиологическое равновесие свертывающей и антисвертывающей системы крови. При наличии факторов риска создаются условия для патологического тромбообразования, тромбозов (табл. 25.1) и возникновения кровотечений и кровотоочивости (табл. 25.2).

Таблица 25.1. Факторы риска тромбообразования и тромбозов

Артериальные тромбозы	<ul style="list-style-type: none">- нарушение липидного обмена и ожирение;- ИБС;- гипертоническая болезнь;- сахарный диабет;- курение;- психогенный шок
Венозные тромбозы и тромбозы	<ul style="list-style-type: none">- гиподинамия- онкопатология;- оперативные вмешательства и травма;- беременность и роды;- острая кровопотеря;- лекарственная терапия и инвазивные методы лечения;- оральные контрацептивы;- аллергические реакции

Кровотечения могут развиваться на фоне лекарственной терапии или патологических процессов, на уровне тромбоцитов, сосудистой стенки или факторов свертывания, травм, операций, экстракции зуба, а также заболеваний, сопровождающихся эрозией или разрывом сосудистой стенки.

Таблица 25.2. Факторы риска кровотечений и кровоточивости

Тромбоциты	тромбоцитопения; нарушения агрегации тромбоцитов, в том числе вызванные ЛС
Сосудистая стенка	повышение проницаемости
Система коагуляции	врожденный дефицит факторов свертывания крови (гемофилия и др.); терапия антикоагулянтами

Тромбоцитопения (нормальный уровень тромбоцитов 150000–400000 в мкл⁻¹) - снижении количества тромбоцитов < 150000 в мкл⁻¹, может наблюдаться при лучевой терапии, заболеваниях соединительной ткани, лейкозе, как побочное действие гепарина. При снижении количества тромбоцитов <50000 в мкл⁻¹ перед проведением стоматологических операций необходимо проведение трансфузии тромбоцитов. Тромбоцитопения при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (болезнь Верльгофа) требует назначения глюкокортикоидов. Агрегация тромбоцитов нарушается при применении антиагрегантов, НПВС, вальпроата натрия и ряда других ЛС.

Повышение проницаемости сосудистой стенки отмечается при дефиците витамина С, длительной глюкокортикоидной терапии. В этих случаях наложение швов обеспечивает достаточный гемостаз при кровотечениях, сопровождающих стоматологические процедуры.

Дефицит факторов свертывания наблюдается при врожденных заболеваниях (гемофилия – дефицит VIII фактора; врожденный дефицит IX фактора, фактора Виллебранда) или при передозировке гепарина или непрямых антикоагулянтов. В этом случае наиболее надежным методом лечения является введение факторов свертывания.

25.1 Антикоагулянты, фибринолитики, антитромбоцитарные средства

Антикоагулянты – это ЛС которые тормозят биологическую активность основных плазменных факторов свертывающей системы или их синтез.

Классификация

Все антикоагулянты подразделяются на две основные группы:

- Прямые антикоагулянты: нефракционированный гепарин и низкомолекулярный гепарин (надропарин, эноксапарин и др.)
- Непрямые антикоагулянты (варфарин и др.)

Показания к применению в стоматологии:

- профилактика и лечение тромбозов лицевых вен и кавернозного синуса;
- профилактика тромбообразований и тромбоэмболий при наличии у пациента факторов риска;
- неотложные состояния – острый коронарный синдром, тромбоэмболия легочной артерии и периферических вен.

Прямые антикоагулянты

В эту группу входят нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ). Гепарин представляет собой природное соединение из класса мукополисахаридов и находится в тучных клетках. Молекулярная масса природного гепарина колеблется от 4 000 до 40 000. Путем фракционирования из природного НФГ получают НМГ, которые имеют молекулярную массу около 5000. Их представителями являются эноксапарин, дальтепарин, надропарин и другие препараты.

НМГ имеют следующие преимущества перед НФГ:

- более предсказуемый антикоагуляционный эффект;
- более высокая биодоступность при подкожном введении;
- более продолжительное действие и меньшая кратность введения;
- возможность применения без лабораторного контроля;
- геморрагические осложнения и тромбоцитопения наблюдаются значительно реже;
- удобнее для применения, так как выпускаются в шприцах в фиксированных дозах.

НМГ постепенно вытесняют НФГ, так как их более высокая стоимость компенсируется лучшей переносимостью, простотой применения и отсутствием необходимости в лабораторном контроле.

Механизм действия

В основе действия НФГ лежит способность активировать антитромбин III, который ингибирует плазменные факторы свертывания такие как тромбин (фактор II), IXa фактор, Ха фактор и др. Антитромбин III в присутствии гепарина активируется более чем в 1000 раз, что вызывает гипокоагуляцию. НМГ связываются только с Ха фактором и практически не ингибируют свертывание крови на уровне тромбина (рис. 4).

Основной клинический эффект: антикоагуляционный.

Фармакокинетика

Абсорбция. Все виды гепарина вводятся внутривенно или подкожно, т.к. при приеме внутрь гепарин разрушается. Из-за непредсказуемости фармакокинетики и, следовательно, эффекта, гепарины категорически нельзя вводить внутримышечно. Местное применение в виде кремов, гелей умеренно эффективно только при поражении поверхностных вен.

Биодоступность. При подкожном введении биодоступность НФГ составляет 20%, НМГ - 80%. При внутривенном введении эффект наступает немедленно. Максимальное действие развивается через 5-10 мин и продолжается до 4 ч. $T_{1/2}$ НФГ составляет 1-5 ч и зависит от дозы. НМГ имеют $T_{1/2}$ – 3-4 ч, у пациентов пожилого возраста и при почечной недостаточности возрастает до 6-7 ч.

Распределение в организме. Гепарины не проходят через плацентарный барьер и не выделяются с грудным молоком.

Метаболизм и элиминация. Гепарины метаболизируются под действием гепариназы, выводятся почками. При подкожном введении кратность введения НФГ 2 раза в сутки. НМГ элиминируются медленнее, поэтому возможно их введение один раз в сутки.

Лабораторный контроль эффективности и безопасности гепарина

При применении НФГ в лечебных дозах для контроля уровня гипокоагуляции основным тестом является **активированное частичное (парциальное) тромбoplastиновое время АЧТВ (АПТВ)**. Увеличение АЧТВ в 2,0-2,5 раза соответствует терапевтической гипокоагуляции. Увеличение АЧТВ > 3,0–3,5 раза чревато опасностью развития кровотечения. При внутривенной инфузии лечебных доз определение АЧТВ осуществляется каждые 4-6 ч, а при подкожном введении – через 6 ч после инъекции. При опасности развития кровотечения (увеличение АЧТВ >3,0–3,5 раза) введения гепарина приостанавливается, доза снижается. При развитии кровотечения используется антагонист протамина сульфат.

Устаревшим методом контроля является определение времени свертывания крови. Также не оправдано выполнение, так называемой, коагулограммы, особенно у пациентов, не имеющих заболеваний свертывающей системы крови.

Назначение профилактических доз НФГ, любых доз НМГ не требует контроля АЧТВ.

Нежелательные реакции

Кровоточивость и кровотечения (табл. 25.3) разной степени тяжести (гематомы в местах инъекций, кровотечения из пептических язв, почек, в суставы, из операционной раны,

из лунки после экстракции зуба) могут наблюдаться у 5-10% пациентов применяющих НФГ и в 2–3 раза реже на фоне применения НМГ.

Факторы риска кровотечений при назначении прямых антикоагулянтов:

- - свежий хирургический разрез;
- - травма;
- - экстракция зуба;
- - тромбоцитопения;
- - злоупотребление алкоголем (риск увеличивается в 7 раз);
- - возраст > 60 лет (риск увеличивается в 3 раза);
- - уровень мочевины >8,3 ммоль/л (риск увеличивается в 1,5 раза);
- - женщины (риск увеличивается в 2 раза)

Тромбоцитопения (< 150 000 в мкл⁻¹):

а) обратимая (транзиторная, ранняя), характеризуется образованием тромбоцитарных агрегатов в первые 3-5 суток лечения и не нуждается в коррекции;

б) необратимая (иммунная, поздняя) может наблюдаться на 5-10 дни терапии в в синдрома "белого тромба" (в 0,2% случаев) и даже ДВС. Синдром "белого тромба" представляет локализованную агрегацию тромбоцитов на фоне системной тромбоцитопении и сопровождается ишемией, инфарктом, гангреной с летальностью до 25%. Ограничение продолжительности курса гепаринотерапии позволяет снизить риск развития тромбоцитопении. Лечение заключается в отмене гепарина и применении прямых ингибиторов тромбина (гирудин, аргатробан).

Аллергические и анафилактические реакции.

Кожа: образование болезненных узелков в местах подкожного введения; при длительном применении НФГ дизостия (жжение, зуд) в области подошв, обратимая гнездная алопеция.

Костно-мышечная система: остеопороз.

Иммунная система: снижение уровня Т и В-лимфоцитов.

Синдром отмены («реактивация»): тромбообразование после отмены гепарина у больных с нестабильной стенокардией.

Лекарственные взаимодействия

Гипокоагуляционный эффект гепарина возрастает при сочетании с декстранами, алкалоидами спорыньи, АСК, НПВС, дипиридамолом.

Ослабление эффекта гепарина возможно в результате инактивации при введении в одном шприце с глюкозой, аминогликозидами и эритромицином.

Клинические особенности применения

НФГ назначается пациентам в условиях стационара. В целях профилактики тромбозов и тромбоэмболий применяется 10000-15000 МЕ/сутки в 2-3 приема подкожно или в 4-6 введений внутривенно струйно. Подкожное введение проводится через тонкую короткую иглу перпендикулярно в кожную складку в подвздошной и подключичной области.

Лечебные дозы составляют от 20000-60000 МЕ/сутки. Их вводят внутривенной инфузией, болюсно (4-6 раз в сутки) или подкожно. Инфузия начинается со струйного введения 5000 МЕ, в дальнейшем - 30 МЕ/кг/ч. При использовании лечебных доз предпочтительнее инфузия препарата, так как при болюсном введении возможны перепады гипо- и гиперкоагуляции.

Продолжительность курса обычно 5-7 дней. При необходимости более длительного снижения свертываемости крови за 2-3 дня до отмены гепарина назначают непрямой антикоагулянт, чаще всего варфарин. В целях избежания синдрома "рикошета" высокие дозы НФГ снижают постепенно.

Для профилактики тромбоэмболий в послеоперационном периоде пациентам группы риска НФГ и НМГ вводят за 2 ч до (!) операции и прекращают по окончании постельного режима. Введение низких доз гепарина до операции обусловлено тем, что тромбообразование в глубоких венах начинается во время операции.

Противопоказания к назначению прямых антикоагулянтов:

Абсолютные

- - ранний послеоперационный период (при операциях на головном мозге, глазах, предстательной железе);
- - эндокардит;
- - повреждения головного и спинного мозга;
- - местная и спинномозговая анестезии;
- - тяжелая почечная и печеночная недостаточность;
- - неконтролируемая артериальная гипертензия;
- - геморрагический инсульт.

Относительные

- - язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки

Тактика ведения стоматологических пациентов, получающих препараты гепарина

При необходимости, срочная стоматологическая процедура выполняется при минимальной выраженности гипокоагуляции - через 4-6 ч после внутривенного введения

одной дозы гепарина. Если инфузия гепарина продолжается, рекомендуется введение протамина сульфата внутривенно из расчета 1 мг на 100 МЕ гепарина. Проводится контроль АЧТВ. При развитии кровотечения достаточно проведения местного гемостаза.

Препараты

Гепарин выпускается в виде натриевой и кальциевой соли. Флаконы по 5 мл содержат 5000 или 25000 МЕ в 1 мл.

Эноксапарин (*клексан, ловенокс*)

При умеренном риске развития тромбозов вводится в дозе 20 мг (2500 ЕД), при высоком - 40 мг, коронарном синдроме – 80 мг. Выпускается в шприцах по 20-100 мг (0,2-1 мл).

Надропарин (*фраксипарин*)

Для профилактики послеоперационных тромбозов вводится по 0,2-0,4 мл до операции и 0,3-0,6 мл в послеоперационном периоде в соответствии с массой пациента (50-95 кг). Для лечения венозных тромбозов дозы 0,5-1,0 мл вводятся 2 раза в сутки (при массе пациента 55-90 кг). Выпускается в виде одноразового шприца – ампулы, содержит дозу 0,3-1 мл (2850-9500 анти Ха).

Непрямые антикоагулянты

В группу непрямых антикоагулянтов входят **производные кумарина** (варфарин и др.) и **производные индандиона** (фениндион и др.). В настоящее время основным препаратом является варфарин, так как он реже вызывает аллергические реакции и дает более предсказуемый антикоагуляционный эффект. В отличие от гепарина непрямые антикоагулянты не оказывают эффекта в условиях *in vitro*, это определяет название *непрямые*. Все препараты используются внутрь.

Механизм действия

Непрямые антикоагулянты ингибируют цикл преобразований витамина К, участвующего в синтезе различных факторов свертывания крови (II, VII, IX, X и др.), поэтому их также называют *антагонисты витамина К*.

Основной клинический эффект: антикоагуляционный.

Фармакокинетика

Варфарин всасывается быстро и полностью. Максимальная концентрация в плазме создается через 12-36 ч. Эффект развивается постепенно через 8-12 ч после введения и сохраняется в течение 2-5 дней после отмены препарата. Варфарин на 97-99% связывается с

белками плазмы и легко вытесняется из этого соединения другими ЛС. Метаболизм осуществляется в печени.

Лабораторный контроль эффективности и безопасности непрямых антикоагулянтов

Для контроля эффективности и безопасности непрямых антикоагулянтов ранее применяли протромбиновое время (ПВ), которое измеряется в секундах; протромбиновый индекс (ПИ), который измеряется в % и в норме составляет 80-110%. В настоящее время стандартным методом контроля является международное нормализованное отношение (МНО), которое в норме составляет 0,7-1,1. **Определения других параметров свертывающей системы не требуется.**

Исследования проводятся до назначения препарата, на 3 день приема, затем через день в течение недели и, в дальнейшем, один раз в месяц при стабильности показателей.

Критерий эффективности (терапевтическая гипокоагуляция): увеличение МНО в 2-2,5 раза. При проведении стоматологических манипуляций опасность кровотечений возникает при МНО >3.

Нежелательные реакции

Полость рта: кровотечения из десен, кровоизлияния на твердом небе и слизистой, стоматит, боль, воспаление слюнных желез, эхимозы на слизистой.

Кровотечения и кровоточивость: носовые кровотечения, гематурия, меноррагии, внутричерепные кровоизлияния. При гипокоагуляции, превышающей терапевтическую, необходимо отменить препарат, ввести активный витамин К₁ – фитоменадион в дозе 10-50 мг внутривенно. При развитии кровотечений наряду с введением препаратов витамина К необходимо ввести свжезамороженную плазму, криоглобулин или другой концентрат факторов свертывания.

Гематологические эффекты: «рикошетные» тромбозы, агранулоцитоз.

Аллергические реакции: отек Квинке (наиболее характерно для производных индандиона).

Кожа: пятнистые и везикулярные поражения кожи, некроз кожи в области лица, ушных раковин.

Особые реакции: синдром «пурпурных пальцев» в виде багровой эритемы ступней и больших пальцев.

Тератогенное действие.

Лекарственные взаимодействия

Особенностью непрямых антикоагулянтов является большая зависимость их эффекта от многих факторов: пол, диета, сопутствующие заболевания и сопутствующая

лекарственная терапия. Более 250 ЛС, включая растительные (зверобой, гинкго билоба и др.) могут с ними взаимодействовать.

Усиление эффекта непрямых антикоагулянтов наблюдается на фоне применения ингибиторов микросомальных ферментов печени (ко-тримоксазол, метронидазол, и др.); ЛС, вытесняющих антикоагулянты из связи с белками (салицилаты и др.); подавляющих микрофлору кишечника (антибиотики); ЛС, снижающих всасывание витамина К в кишечнике (цитостатики); анаболических гормонов; алкоголя; антиагрегантов и даже клюквенного сока.

Снижению эффекта способствуют индукторы микросомальных ферментов печени (барбитураты, рифампицин и др.); активированный уголь, антациды (нарушение абсорбции); диуретики (особенно у больных с сердечной недостаточностью); оральные контрацептивы.

Сами непрямые антикоагулянты могут усиливать эффект гипогликемических ЛС, карбамазепина и ослаблять действие оральных контрацептивов.

Эффект непрямых антикоагулянтов усиливается при гипоальбуминемии, дефиците витамина К, алкоголизме, заболеваниях печени.

Контроль МНО является мерой профилактики кровотечений при неустановленных лекарственных взаимодействиях варфарина, в том числе и с фитопрепаратами.

Непрямые антикоагулянты назначают при как при развившихся тромбозах, с целью ограничения их дальнейшего роста, так и с профилактической целью. Профилактика тромбозов проводится при наличии искусственных клапанов сердца, у пациентов с мерцательной аритмией и наличием в анамнезе ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки, и др. Часто непрямые антикоагулянты назначаются на 2-3 день гепаринотерапии и в течение 2-3 дней применяются одновременно, при этом доза гепарина постепенно снижается до его отмены. Непрямые антикоагулянты пациенты могут принимать в течение всей жизни.

В стоматологии непрямые антикоагулянты не применяются, однако врачу-стоматологу необходимо принимать во внимание возможность их использования пациентом.

Тактика ведения стоматологических пациентов, получающих непрямые антикоагулянты

У пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты, повышается риск развития кровотечений при выполнении стоматологических процедур, сопровождающихся кровоточивостью. Следует учитывать, что парацетамол, который часто применяется как анальгетик при зубной боли, может удлинять МНО до 4 и более, в зависимости от принятой дозы.

При необходимости выполнения операции препарат отменяется за 48 ч и проводится оценка МНО. Вмешательство безопасно при МНО <3,0. При невозможности отказаться от препарата (мерцательная аритмия и др.) следует быть готовым к развитию кровотечений. Проводится профилактика (аминокапроновая кислота и трансексамовая кислота местно) кровотечений или локальный гемостаз с использованием гемостатической губки. При продолжающемся кровотечении применяется плазма, криопреципитат, фитоменадион внутривенно.

Препараты

Варфарин является основным клинически значимым препаратом. Начальная доза препарата подбирается эмпирически, с 2–5 мг/сутки, на 2-й день рекомендуется увеличить начальную дозу на 33-50%. Коррекция ее проводится на 3-4 день после оценки МНО.

Выпускается в таблетках по 2,5 мг.

Антитромбоцитарные средства

К антитромбоцитарным средствам относятся препараты, тормозящие агрегацию тромбоцитов на разных уровнях их активации

Классификация

- НПВС, ацетилсалициловая кислота
- Тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрель)
- Блокаторы рецепторов гликопротеиновых комплексов П₂/У₃а (абциксимаб; тирофибан и др.)
- Дипиридамол

На агрегацию тромбоцитов также влияют ряд других ЛС, например декстраны (реополиглюкин, полиглюкин), метилксантины (пентоксифиллин). Однако в качестве самостоятельных препаратов они не используются.

Показания к применению:

- профилактика артериальных тромбозов при наличии у пациента факторов риска;
- неотложные состояния – острый коронарный синдром, транзиторные нарушения мозгового кровообращения.

Антитромбоцитарные препараты мало эффективны для профилактики венозных тромбозов, где основными препаратами являются непрямые антикоагулянты или гепарины. Антитромбоцитарные препараты тормозят агрегацию тромбоцитов на разных уровнях

активизации тромбоцитов. Наиболее известным и широко применяемым в клинической практике антиагрегантом является *ацетилсалициловая кислота* (АСК).

Механизм действия

АСК необратимо ингибирует ЦОГ и блокирует синтез тромбоксана A_2 , тромбоцитах на весь период их жизни (до 14 дней). Антиагрегационный эффект проявляется при малых дозах – 30-325 мг.

Основные клинические эффекты: антиагрегационный, а также противовоспалительный, жаропонижающий, анальгезирующий, которые зависят от дозы.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ. АСК имеет $T_{1/2}$ 15 мин, под действием эстераз желудка и печени от АСК отщепляется салицилат, $T_{1/2}$ которого составляет 4-6 ч.

Метаболизируется в печени, выводится почками.

Побочные действия

ЖКТ: даже низкие дозы могут вызвать изменения со стороны слизистой (образование язв).

Аллергия: Синдром Видаля.

Лекарственные взаимодействия

При одновременном применении с гепарином или непрямыми антикоагулянтами повышается риск кровотечений.

Противопоказания к назначению АСК

- - геморрагические проявления и факторы риска развития кровотечений (предоперационный, ранний послеоперационный, предродовый и послеродовый периоды);
- - язва желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения;
- - агранулоцитоз;
- - тромбоцитопения, лейкопения;
- - непереносимость, включая аспириновую астму, синдром Видаля.

Тактика ведения стоматологических больных

Выполнение стоматологических процедур на фоне применения аспирина может сопровождаться кровоточивостью. Наложение швов или тампонирование лунки после экстракции зуба, как правило, обеспечивает хороший гемостаз.

Препараты

Аспирин применяется в дозе 100–325 мг/сутки внутрь в один прием после приема пищи со стаканом воды в течение длительного времени. Лабораторный контроль при этом не требуется.

Выпускается в виде таблеток по 0,1 г, 0,25 г, 0,325 г, 0,5 г.

Тиклопидин (тиклид) - имеет $T_{1/2}$ 24 ч, который при длительном применении удлиняется до 50 ч. Эффект развивается медленно. Для контроля возможной нейтропении ($<1,5 \times 10^9$ л) при применении тиклопидина рекомендуется проведение исследования крови каждые 2 недели в течение 3 первых месяцев терапии. Принимают по 0,25 г 2 раза в сутки во время еды. Выпускается в таблетках по 0,25 г.

Дипиридамол (курантил, персантин) ингибирует фосфодиэстеразу, что повышает содержание циклического АМФ в тромбоцитах, обеспечивая снижение их адгезии. По антиагрегационной активности уступает другим препаратам, поэтому применяется в комбинации с АСК.

В отличие от аспирина не вызывает язвенных поражений слизистой ЖКТ.

Принимается по 75-100 мг 4 раза в день.

Выпускается в таблетках 0,025 г и 0,075 г.

Тактика ведения стоматологических больных, принимающих дипиридамол.

Риск кровоточивости в целом небольшой, однако, возрастает при сочетании дипиридамола с аспирином. При проведении стоматологических процедур пациенты нуждаются в тщательном наблюдении. При возникновении кровоточивости проводится местный гемостаз.

25.2 Антигеморрагические средства

Представлены препаратами крови (криопреципитат - VIII фактор, замороженная плазма - IX, X, VII факторы, фибриноген) и синтетическими ЛС (ингибиторы фибринолиза – производные лизина и ингибитор протеаз; препараты витамина К; препараты, влияющие на сосудистую стенку). При кровотечениях, обусловленных приемом гепарина, применяется его антагонист протамин.

Нередко в клинической практике для остановки кровотечения используются препараты с недоказанной эффективностью, такие как витамин С, кальция хлорид, кальция глюконат и др. Это задерживает выявление причин и источников кровотечения, применение эффективных препаратов.

Показания к применению в стоматологии:

- неотложные состояния – кровотечения;
- кровотечения и их профилактика в полости рта (после экстракции зуба и стоматологических процедур). При выполнении стоматологических процедур, сопровождающихся кровоточивостью, как правило, используются местные методы.

Классификация

Группа включает следующие препараты:

- Ингибиторы фибринолиза (аминокапроновая кислота, аминотетилбензойная кислота, трансексамовая кислота, апротинин).
- Препараты витамина К.
- Препараты, влияющие на сосудистую стенку (этамзилат).
- Антагонист гепарина протамина сульфат.

Ингибиторы фибринолиза представлены двумя группами препаратов: синтетическими производными аминокислоты лизина и ингибитором протеаз апротинином

Механизм действия

Синтетические производные лизина – аминокaproновая кислота (АКК), аминотетилбензойная кислота и трансексамовая кислота (ТЭК) ингибируют фибринолиз, блокируя связь плазминогена (плазмина) с фибрином.

Апротинин в высоких дозах ингибирует сериновые протеазы и каликреин, который путем активации плазминогена ускоряет фибринолиз, а в малых дозах апротинин, как и производные лизина, нарушает связь плазминогена с фибрином. Апротинин (*тразилол, контрикал, гордок*)с должен применяться только при операциях с использованием искусственного кровообращения для уменьшения кровопотери. Применение при остром панкреатите и по другим показаниям не обосновано, так как эффективность не доказана в контролируемых клинических исследованиях.

Основные клинические эффекты: антифибринолитический.

Фармакокинетика

Производные лизина применяются внутрь, внутривенно и местно. ТЕК в 10 раз активнее АКК и более длительно сохраняется в тканях. Биодоступность ТЕК составляет 30-

50%, пиковая концентрация в сыворотке крови развивается через 3 ч. Эффект сохраняется до 12 ч. Выводится почками.

Побочные действия

ЖКТ: тошнота, рвота, диарея.

Сердечно-сосудистая система: гипотензия. Риск тромбообразования низкий.

Клинические особенности применения

Производные лизина применяются при кровотечениях, обусловленных системным (например, в послеоперационном периоде) или местным фибринолизом (кровотечения после экстракции зуба, носовые кровотечения и др.) в том числе у больных гемофилией или принимающих непрямые антикоагулянты.

Противопоказания к назначению ингибиторов фибринолиза

- тяжелые нарушения функции почек;
- гиперкоагуляция;
- склонность к тромбообразованию и тромбоэмболиям;
- беременность и роды;
- непереносимость

Особенности остановки кровотечения при экстракции зуба

В слизистой полости рта и слюне отмечается высокое содержание активатора плазминогена, этим объясняется высокая эффективность АКК и ТЕК при кровотечениях, связанных со стоматологическими процедурами. У пациентов с гемофилией применение АКК и ТЕК может предотвратить развитие кровотечения после удаления зуба. АКК применяют по 50-60 мг/кг внутрь каждые 4 ч, ТЭК по 20-25 мг/кг каждые 8 ч внутрь до полной остановки кровотечения из лунки. В виде водного раствора для полоскания (1 г каждые 6 ч) ТЕК эффективна для профилактики кровотечений у больных гемофилией, которым предстоит удаление зуба, а также на фоне терапии непрямыми антикоагулянтами. АКК эффективна при кровотечениях после экстракции зуба, носовых кровотечениях у пациентов с умеренной тромбоцитопенией.

Препараты

Аминокaproновая кислота Применяется внутрь, внутривенно и местно. Взрослые принимают по 6 г 4 раза в сутки, внутривенно – вначале вводят нагрузочную дозу 4-5 г в первый час, далее по 1 г /час.

Выпускается в гранулах для приема внутрь и в виде 5% раствора для введения.

Аминометилбензойная кислота (*амбен, памба*)

Применяется внутрь по 0,25 г 3-4 раза в день, внутривенно 100 мг.

Выпускается в таблетках по 0,25 г, в ампулах по 5 мл с 1% раствором для инъекций.

Трансесамовая кислота (*трансамча, циклокапрон, экзацил*)

Применяется внутрь по 1-1,5 г 2-4 раза в сутки и внутривенно по 10-15 мг/кг, также местно. У больных гемофилией вводят непосредственно перед операцией или начинают принимать внутрь за день до операции, после операции продолжают прием в течение 2-8 дней. При почечной недостаточности дозу ТЕК снижают. У пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты, для профилактики кровотечения перед наложением швов промывают операционную рану *ex tempore* приготовленным 5% раствором далее в течение не менее 2 дней полоскают рот каждые 6 ч по 2 мин. После полоскания в течение 1 ч нельзя пить и принимать пищу.

Выпускается в таблетках по 0,25 г и 0,5 г, в ампулах с 10% раствором..

Витамин К (*фитоменадион, менадион*).

В организм жирорастворимый витамин К₁ в неактивной форме поступает с зелеными овощами, а К₂ синтезируется кишечной флорой. Синтетические препараты витамина К (фитоменадион, менадион) применяются при гиповитаминозе и как антагонисты непрямым антикоагулянтов.

Фитоменадион (*конакион*) представляет синтетический аналог витамина К₁. При приеме внутрь эффект проявляется через 6-10 ч, при внутримышечном – через 1 ч и сохраняется 3-6 ч. При внутривенном введении может вызвать тяжелые аллергические реакции (коллапс, бронхоспазм). Для остановки кровотечения на фоне терапии непрямыми антикоагулянтами применяется внутривенно и внутримышечно по 10-50 мг 3-4 раза в сутки.

Выпускается в ампулах по 1 мл 1% раствора и в капсулах.

Менадион (*викасол*) - неактивная форма К, всасывается в тонком кишечнике в присутствии желчи, эффект развивается через 24 ч. Применяется по 15-30 мг/сутки внутрь и 10-15 мг/сутки внутримышечно. Часто ошибочно применяется при кровотечениях другой этиологии. Побочные эффекты: аллергические реакции (крапивница, бронхоспазм).

Выпускается в таблетках по 0,015 г и ампулах 1 мл 10 мг.

Этамзилат (дицинон)

Способствует снижению проницаемости сосудистой стенки. При внутривенном введении начало эффекта наблюдается через 5-15 мин, продолжительность действия - 4-6 ч. Применяется для профилактики капиллярных кровотечений при хирургических вмешательствах, в том числе и в стоматологии. Не эффективен при кровотечениях, вызванных антикоагулянтами. Не вводить в одном шприце с другими ЛС. Побочные эффекты: парестезии, боли в эпигастрии, гиперемия лица, снижение АД.

Выпускается в таблетках по 0,25 г, ампулах по 2 мл, 12,5% раствор,

Протамина сульфат

Антагонист гепарина, применяется при кровотечениях, вызванных передозировкой гепарина или для нейтрализации гепарина при операциях с использованием аппарата искусственного кровообращения. Эффект развивается очень быстро, продолжается до 2 ч. Побочные эффекты: брадикардия, артериальная гипотензия, тошнота, пролонгация эффекта миорелаксантов. Противопоказан при тромбоцитопении.

Вводится из расчета 1 мг протамина на 100 ЕД гепарина, но не более 50 мг на введение.

Выпускается в 1% растворе во флаконах для инъекций.

Контрольные вопросы

1. Для профилактики венозных тромбозов в хирургии применяется:
 - А. Ацетилсалициловая кислота
 - Б. Неодикумарин
 - В. Низкомолекулярный гепарин
 - Г. Дипиридамол
 - Д. Викасол
2. Кровоточивость во время проведения стоматологических манипуляций может быть обусловлена приемом:
 - А. Витамина К
 - Б. Ципрофлоксацина
 - В. Аминогликозидов
 - Г. Варфарина
 - Д. Каптоприла
3. Перед выполнением стоматологической манипуляции у пациента, принимающего варфарин, необходимо исследовать:

А. Время свертывания

Б. Время кровотечения

В. МНО

Г. АПТВ

Д. Уровень фибриногена

4. Стоматологические манипуляции безопасны при уровне МНО:

А. < 3,0

Б. 3,5

В. 3-4

Г. 4-5

Д. 5-6

5. При назначении гепарина может наблюдаться:

А. Гипогликемия

Б. Афтозный стоматит

В. Гипертензия

Г. Тромбоцитопения

Д. Психоз

6. В качестве антиагреганта применяется:

А. Ибупрофен

Б. Варфарин

В. Эноксапарин

Г. Аспирин

Д. Викасол

7. При применении низкомолекулярных гепаринов необходимо:

А. Контролировать АПТВ

Б. Контролировать время свертывания

В. Отказаться от лабораторного контроля

Г. Контролировать МНО

Д. Контролировать ПВ

8. Применение стрептокиназы может сопровождаться:

А. Гипокалиемией

Б. Системными кровотечениями

В. Язвенными поражениями слизистой ЖКТ

Г. Нейтропенией

Д. Психозами

9. Антикоагуляционный эффект варфарина усиливается при взаимодействии с:

А. Рифампицином

Б. Парацетамолом

В. Витамином В₆

Г. Карбамазепином

Д. Метронидазолом

10. Для остановки кровотечения после экстракции зуба применяется:

А. Викасол

Б. Витамин С

В. Са хлорид

Г. Протамина сульфат

Д. Аминокапроновая кислота

Глава 26

Антибактериальные, противогрибковые, противовирусные средства

Показания к применению в стоматологии

В стоматологической практике АМП по частоте применения уступают только обезболивающим средствам. Амбулаторно стоматолог проводит лечение пациентов с локализованными формами одонтогенной и пародонтальной инфекции, в условиях стационара оказывается помощь при распространенных формах инфекций и их осложнениях. Решающим в терапии этих заболеваний являются стоматологические манипуляции и хирургическое пособие.

АМП в стоматологии назначают и с профилактической целью, например, для профилактики инфекционного эндокардита при выполнении некоторых стоматологических манипуляций у пациентов с заболеваниями клапанного аппарата сердца, сосудистом шунтировании и др.

Наряду с этим могут быть изменения в полости рта (например, стоматит) как проявление осложнений антимикробной терапии. Неоправданное и неадекватное использование АМП может значительно повлиять на резистентность микрофлоры в различных локусах организма, привести к снижению эффективности терапии других заболеваний.

Общие особенности антимикробных препаратов

АМП – это ЛС, избирательно угнетающие жизнедеятельность микроорганизмов. Под избирательностью понимается: (1) активность только в отношении возбудителей инфекции, при сохранении жизнеспособности клеток хозяина, и (2) действие на определенные роды и виды микроорганизмов. Они подразделяются на антибактериальные, противовирусные и противогрибковые.

Все АМП объединяет ряд уникальных свойств:

- мишень (рецептор) АМП находится не в тканях человека, а в микроорганизме;
- активность АМП может снижаться со временем, что обусловлено развитием лекарственной устойчивости (резистентности).

Резистентные возбудители представляют опасность не только для пациента, от которого они были выделены, но и для других людей. Борьба с резистентностью является глобальной задачей.

АМП делятся на природные (собственно антибиотики: пенициллин), полусинтетические (модификация природных молекул: амоксициллин, цефазолин) и синтетические (сульфаниламиды, нитрофураны). Сегодня такая систематизация утратила актуальность, так как ряд природных АМП получают путем синтеза (хлорамфеникол), а некоторые антибиотики (фторхинолоны), являются синтетическими соединениями.

АМП подразделяются на отдельные группы и классы. Неверно рассматривать все препараты, входящие в один класс или поколение, как взаимозаменяемые. Так, среди цефалоспоринов III поколения, клинически значимой активностью в отношении синегнойной палочки обладают только цефтазидим и цефоперазон, а из фторхинолонов лучше всего на нее действует ципрофлоксацин.

На протяжении многих лет АМП классифицировались по широте спектра своей антимикробной активности. С позиций сегодняшнего дня деление на препараты широкого и узкого спектра действия является условным. При оценке спектра активности необходимо учитывать приобретенную антибиотикорезистентность. Например, тетрациклины, которые изначально были активны в отношении большинства клинически значимых микроорганизмов, «потеряли» значительную часть своего спектра активности из-за развития резистентности у пневмококков, стафилококков, энтеробактерий и др. Цефалоспорины III поколения обычно рассматриваются как препараты с широким спектром активности. Однако они не действуют на метициллинорезистентные стафилококки, энтерококки, многие анаэробы, хламидии, микоплазмы.

Выделяют следующие основные механизмы резистентности бактерий к АМП (рис. 26.1):

- а) изменение мишени действия антибиотиков;
- б) ферментативная инактивация антибиотика;
- в) активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс);
- г) нарушение проницаемости микробной клетки для антибиотика;
- д) формирование метаболических «шунтов».

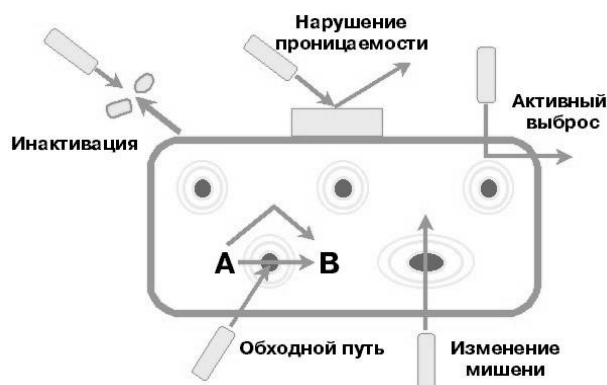


Рис. 26.1. Механизмы резистентности к антибактериальным препаратам.

Механизмы резистентности можно наблюдать на примере различных групп антибиотиков:

- а) изменение мишени действия макролидов и линкозамидов вследствие метилирования на рибосомах (этот механизм обеспечивает развитие устойчивости стрептококков);
- б) выработка β -лактамаз – ферменты, разрушающие β -лактамные антибиотики. При этом наиболее опасны β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС), которые чаще наблюдаются у бактерий из рода *Klebsiella* и *E. coli*. Они способны разрушать пенициллины и цефалоспорины всех поколений;
- в) транспортные системы для выведения антибиотика из микробной клетки (эффлюкс) у *P.aeruginosa* обеспечивают снижение ее чувствительности к карбапенемам;
- г) снижение проницаемости микробной клетки ведет к формированию устойчивости одновременно к нескольким группам антибиотиков;
- д) появление у бактерий фермента дигидрофолатредуктазы, нечувствительного к ингибированию триметопримом, который входит в состав ко-тримоксазола, препятствуют блоку синтеза фолиевой кислоты и обуславливают резистентность бактерий и к ко-тримоксазолу.

Резистентность к антибиотикам не носит универсальный характер и зависит от места возникновения инфекции (дом, стационар), типа стационара (чаще в отделении реанимации и интенсивной терапии, гнойной хирургии), предшествующего приема антибиотиков и пр.

Планирование применения антибиотиков должно опираться на глобальные данные, региональные и локальные данные о резистентности. Например, в стационарах России *S. aureus* часто характеризуются высокой метициллинорезистентностью (до 40%). Также отмечено распространение полирезистентной, то есть с приобретенной устойчивостью как минимум к трем антибиотикам, *P. aeruginosa*.

Фармакодинамика АМП

Фармакодинамика АМП характеризует действие на микроорганизм, представляющий мишень для АМП. Это отличает АМП от других ЛС, действующих на специфические рецепторы человеческого организма. Эффект зависит от спектра и степени активности АМП в отношении того или иного вида микроорганизмов. Количественным выражением активности АМП является его минимальная подавляющая концентрация (МПК): чем она меньше, тем более активен АМП.

В последние годы трактовка фармакодинамики АМП расширилась. Она предполагает взаимоотношение между концентрациями препарата в организме и его антимикробной активностью, а также между временем поддержания концентрации препарата и его активностью, поэтому выделяют *две группы антибиотиков*: (1) с *дозо-зависимой* и (2) *время-зависимой* антимикробной активностью.

Для первой группы (аминогликозиды, фторхинолоны), степень гибели бактерий прямо коррелирует с концентрацией антибиотика в сыворотке крови, поэтому целью режима дозирования является достижение максимально переносимой концентрации препарата.

Для второй группы, например, β -лактамов, важным является длительное поддержание концентрации на относительно невысоком уровне (в 4–5 раз выше МПК). Повышение концентрации не влияет на эффективность терапии. Режимы дозирования должны быть направлены на поддержание в сыворотке крови и очаге инфекции концентрации, в 4-5 раз превышающей МПК. Достаточно, чтобы она сохранялась в течение 40–60% временного интервала между введениями.

По *типу действия* выделяют АМП, вызывающие гибель микроорганизма - *бактерицидное* *фунгицидное*, *вирицидное* действие и приостанавливающие размножение микроорганизма – *бактериостатическое*, *фунгистатическое*, *виристатическое* действие. Одни и те же АМП могут обладать и «цидным», и «статическим» действием. Это определяется видом микроорганизма, концентрацией АМП и длительностью экспозиции. Так, ванкомицин в отношении стрептококков оказывает бактериостатическое действие, а в отношении стафилококков — бактерицидное.

Тип действия имеет значение при выборе АМП в различных клинических ситуациях. Бактерицидные АМП являются препаратами выбора при тяжелых инфекциях или у пациентов с нарушениями иммунитета: сепсис, менингит, эндокардит, тяжелые инфекции головы и шеи и др.

Фармакокинетика АМП

Из фармакокинетических характеристик АМП наиболее важными являются *способность проникать в очаг инфекции* и создавать в нем концентрации, достаточные для «цидного» или «статического» действия. Поэтому антимикробная активность препарата *in vitro*, отображением которой является величина МПК, является только ориентиром для обеспечения клинической и микробиологической эффективности.

Для АМП, которые принимаются внутрь, важнейшее значение имеет такой параметр как биодоступность (F), *т.е способность проникать в системный кровоток*. Например, предпочтение при приеме внутрь отдается амоксициллину (биодоступность 75-80%), нежели ампициллину (40%). Биодоступность не является неизменным параметром и, создавая современные лекарственные формы ее удается повысить. Например, если амоксициллин в таблетках или капсулах имеет биодоступность около 75–80%, то у специальной растворимой формы (*Флемоксин солютаб*) она превышает 90%.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) влияет на кратность введения АМП. Учитывая, что большинство АМП выводится почками, у пациентов определяют креатинин сыворотки крови и рассчитывать его клиренс (КК) по формуле Кокрофта–Голта (Cockroft, Gault, 1976) у взрослых, и по формуле Шварца (Schwarz, 1987) у детей.

$$\text{КК (мл/мин)} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{идеальная масса тела (кг)}}{0,8 \times \text{креатинин сыворотки крови (мкмоль/л)}}$$

Для женщин = 0,85 x КК для мужчин

Нежелательные лекарственные реакции АМП

Основной особенностью НЛР антибиотиков является действие на нормальную микрофлору человека. В большинстве случаев изменения микрофлоры клинически не проявляются и не требуют коррекции. Однако в некоторых случаях может развиваться антибиотико-ассоциированная диарея, оральная или вагинальная кандидоз, что требует лечения, основанного, прежде всего, на клинической картине.

Следует отметить, что широко распространенное мнение о способности этих препаратов угнетать иммунитет является серьезным заблуждением. Все АМП, способные вызвать иммуносупрессию у человека, отсеиваются еще на стадии доклинических исследований. Более того, ряд антибиотиков способны стимулировать определенные звенья иммунной реакции, например, (макролиды, линкозамиды, фторхинолоны).

Аллергические реакции на антибиотики принципиально не отличаются от аллергических реакций на другие ЛС. Следует помнить о трех основных моментах:

Риск аллергии на антибиотики существенно преувеличивается. Не существует «аллергии на все антибиотики», так как это препараты с разным химическим строением. Аллергия может быть на препараты, входящие в определенный класс, например, β -лактамы (пенициллины, цефалоспорины и др.). Поэтому абсолютно неверным является диагноз: «Аллергия на антибиотики».

Наиболее часто аллергические реакции встречаются на β -лактамы, особенно пенициллины. Важнейшим средством профилактики является: (а) сбор анамнеза; (б) проведение кожных аллергических проб для выявления сенсibilизации; (в) проведение провокационных проб (при невозможности использовать другой антибиотик, проводятся специалистом).

Антигистаминные препараты не предотвращают развитие сенсibilизации к АМП, поэтому их не следует назначать вместе с антибиотиками.

Таким образом, между АМП одного класса или химической группы есть определенные сходства. При их назначении следует учитывать особенности каждого АМП, а также результаты, полученные в контролируемых клинических испытаниях.

26.1 АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

БЕТА-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ

К β -лактамным антибиотикам (β -лактамам), общим элементом химической структуры которых является β -лактамное кольцо, относятся пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы. Наличие β -лактамного кольца обуславливает одинаковый механизм действия – нарушением образование клеточной стенки бактерий и бактерицидный эффект, а также развития в некоторых случаях перекрестной аллергии. Пенициллины и цефалоспорины могут инактивироваться под действием β -лактамаз, вырабатываемых рядом бактерий. Карбапенемы значительно более устойчивы к β -лактамазам.

ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Пенициллины являются первыми АМП, разработанными на основе активных веществ, продуцируемых микроорганизмами. В настоящее время группа пенициллинов насчитывает более десятка препаратов, которые, обладая рядом общих свойств, отличаются

по происхождению, особенностям структуры, спектру активности и фармакокинетике (табл. 26.1).

Таблица 26.1. Классификация пенициллинов

Природные	Бензилпенициллин (пенициллин G) Бензилпенициллин прокаин Бензатин бензилпенициллин Феноксиметилпенициллин
Антистафилококковые	Метициллин 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

Общими свойствами пенициллинов являются бактерицидное действие, низкая токсичность, широкий диапазон дозировок, перекрестная аллергия между всеми пенициллинами. В некоторых случаях отмечается перекрестная аллергия на пенициллины и другие β -лактамы.

Природные пенициллины

БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН (ПЕНИЦИЛЛИН)

Первый природный антибиотик, который продолжает сохранять важную роль в терапии ряда инфекций. Обладает высокой активностью в отношении ряда клинически значимых микроорганизмов (стрептококков, менингококков и др.) и низкой токсичностью.

Недостатками являются приобретенная резистентность стафилококков, пневмококков, гонококков, многих анаэробов, а также высокая аллергогенность.

Спектр активности. Из грам(+) кокков наиболее чувствительны стрептококки (особенно бета-гемолитический стрептококк группы А). Среди пневмококков есть резистентные штаммы, причем последние часто устойчивы к другим АМП. Энтерококки малочувствительны. Большинство стафилококков (*S. aureus**, *S. epidermidis*) резистентны, так как вырабатывают β-лактамазы. Из грам(-) кокков высокочувствительны менингококки (*N. meningitidis*). Большинство гонококков (*N. gonorrhoeae*) устойчивы в связи с выработкой β-лактамаз.

Пенициллин действует на листерии, возбудителей дифтерии, сибирской язвы, спирохеты.

Антианаэробная активность распространяется на многие спорообразующие (клостридии - *C. tetani*, *C. perfringens*) и неспорообразующие (пептококк, пептострептококки и др.) анаэробы, актиномицеты. Возможно присутствие резистентных штаммов среди анаэробов – *Prevotella* spp. и *F. nucleatum*. *B. fragilis* – наиболее частый возбудитель интраабдоминальных и тазовых инфекций, устойчив к пенициллину.

Фармакокинетика. Разрушается в желудке. Хорошо всасывается при в/м введении. Создает высокие концентрации в мягких тканях, но плохо проникает через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ). Выводится почками. $T_{1/2}$ 0,5 ч.

Нежелательные реакции. Чаще всего отмечаются *аллергические реакции*: крапивница, сыпь, отек Квинке, лихорадка, эозинофилия, бронхоспазм. Наиболее опасен анафилактический шок. Для его предупреждения необходимо учитывать аллергологический анамнез, наблюдать за пациентом в течение 30 мин после первого введения, проводить кожные пробы (только в условиях специализированных аллергологических отделений). При развитии клинической симптоматики анафилактического шока незамедлительно в/м (дельтовидная мышца) вводится 0,5 мл 0,1% раствора адреналина, затем глюкокортикоиды (гидрокортизон 500 мг в/в), антигистаминные ЛС (дифенгидрамин 25 мг в/м). При необходимости адреналин вводится повторно в той же дозе.

Изменения в полости рта проявляются в виде стоматита, хейлита, острого глоссита, почернением или обложенностью языка.

При использовании очень высоких доз, при почечной недостаточности и эндолумбальном введении возможны *нейротоксические реакции* (тремор, судороги).

* PRSA – penicillin-resistant (пенициллинорезистентные) *S. aureus*

Лекарственные взаимодействия. Синергизм при сочетании с аминогликозидами в действии на грам(+) кокки (нельзя смешивать в одном шприце или инфузионной системе вследствие физико-химической несовместимости!).

Показания к применению. Стрептококковые инфекции (тонзиллофарингит, рожа, скарлатина, острая ревматическая лихорадка, некротизирующий фасциит), внебольничная пневмококковая пневмония, менингит у детей старше 2 лет и взрослых, бактериальный эндокардит (в сочетании с гентамицином или стрептомицином), сифилис, лептоспироз, клещевой боррелиоз (болезнь Лайма), сибирская язва, газовая гангрена, столбняк, актиномикоз.

ФЕНОКСИМЕТИЛПЕНИЦИЛЛИН

По спектру активности не отличается от пенициллина, но стабилен при приеме внутрь. Биодоступность 60%, пища существенно на нее не влияет. $T_{1/2}$ 1 ч. Иногда вызывает умеренные НЛР со стороны ЖКТ (дискомфорт, тошноту и др.).

Применяется при нетяжелых формах стрептококковых инфекциях кожи и мягких тканей, тонзиллофарингите. В стоматологии применяется при язвенно-некротическом гингивите, периодонтальном абсцессе, одонтогенном остеомиелите, перикороните, целлюлите.

Пролонгированные производные пенициллина (депо-пенициллины)

К данной группе относятся бензилпенициллин прокаин (новокаиновая соль пенициллина), с продолжительностью действия около 24 ч, бензатин бензилпенициллин, действующий до 3-4 недель (*бициллин-1*) и комбинированные препараты, созданные на их основе (*бициллин-3*, *бициллин-5*). Представляют собой мелкокристаллические суспензии, вводятся только в/м. Медленно всасываются из места введения, не создают высоких концентраций в крови. Не проникают через ГЭБ.

Нежелательные реакции. Возможны *инфильтраты* в месте введения. Специфичными являются *сосудистые осложнения*: ишемия и гангрена конечностей в случае введения в артерию; эмболия сосудов легких и головного мозга при введении в вену, повреждение седалищного нерва. Для профилактики сосудистых осложнений необходимо строгое соблюдение техники введения.

Применяются при сифилисе и для профилактики ревматической лихорадки.

Антистафилококковые пенициллины

Представители данной группы пенициллинов устойчивы к действию пенициллиназы (из группы β -лактамаз), которую продуцируют 80-90% штаммов *S. aureus*.

ОКСАЦИЛЛИН

Основное клиническое значение – активность против PRSA. В остальном уступает пенициллину. Серьезной проблемой является распространение штаммов *S. aureus*, устойчивых к оксациллину (метициллину*), получивших название MRSA (meticillin-resistant *S. aureus*).

Биодоступность при приеме внутрь - 20-30%, которая еще больше снижается после еды. Использовать лучше парентерально. Выводится почками и с желчью. $T_{1/2}$ 0,5 ч.

Нежелательные реакции. См. бензилпенициллин. Иногда отмечается *гепатотоксичность* (повышение активности трансаминаз печени, чаще при использовании в высоких дозах и у детей) и *гематотоксичность*.

Показания к применению стафилококковые инфекции (кроме вызванных MRSA). В стоматологии применяется при стафилококковых инфекциях мягких тканей челюстно-лицевой области и шеи, остеомиелите неodontогенного происхождения.

Пенициллины с расширенным спектром активности

АМПИЦИЛЛИН

Спектр активности. В отличие от природных и антистафилококковых пенициллинов действует на аэробные грам(-) энтеробактерии (кишечную палочку, сальмонеллы, шигеллы) и *H. influenzae*, однако в последнее время появилось много резистентных штаммов. По действию на стрептококки, менингококки, спирохеты, анаэробы примерно равен пенициллину. Устойчивы PRSA и большинство грам(-) возбудителей нозокомиальных инфекций.

Фармакокинетика. Биодоступность при приеме натощак 30-40%, после еды почти в 2 раза ниже. Плохо проходит через ГЭБ. Выводится с мочой и желчью, создавая в них высокие концентрации. $T_{1/2}$ 1 ч.

Нежелательные реакции. См. бензилпенициллин. Со стороны ЖКТ возможны боли, тошнота, рвота, диарея. У 5-10% пациентов может развиваться “ампициллиновая” сыпь неаллергической природы, имеющая макулопапулезный характер, не сопровождающаяся зудом и исчезающая без отмены препарата. Факторы риска развития сыпи: инфекционный мононуклеоз, цитомегалия, хронический лимфолейкоз, сопутствующий прием аллопуринола.

* Метициллин – первый антистафилококковый пенициллин. Снят с производства ввиду отсутствия преимуществ перед оксациллином, но термин MRSA сохраняется.

Показания к применению. Внебольничные инфекции нижних и верхних отделов дыхательных путей, менингит, бактериальный эндокардит (в сочетании с гентамицином или стрептомицином), сальмонеллез, инфекции желчевыводящих путей, лептоспироз.

В стоматологии применяется при невозможности приема амоксициллина внутрь.

АМОКСИЦИЛЛИН

Производное ампициллина с улучшенной фармакокинетикой (Табл. 26.2). Наиболее часто применяемый в мировой практике пероральный антибиотик. По спектру активности близок ампициллину, лучше действует на пневмококк и *Helicobacter pylori*.

Фармакокинетика. При приеме внутрь всасывается быстрее и в 2-2,5 раза лучше, чем ампициллин. Биодоступность (до 95%) не зависит от пищи. Создает более высокие и более стабильные концентрации в крови и бронхолегочном секрете. Активно секретируется с желудочным соком и создает в нем высокую концентрацию. В нижних отделах ЖКТ концентрации препарата низкие (не применяется при кишечных инфекциях). Экскретируется с мочой. $T_{1/2}$ 1-1,3 ч.

Нежелательные реакции. См. ампициллин. Диарея возникает значительно реже.

Показания к применению. См. ампициллин, эрадикация *H. pylori*, клещевой боррелиоз, профилактика бактериального эндокардита и сибирской язвы. В стоматологии широко применяется при одонтогенных и пародонтальных инфекциях, верхне-челюстном одонтогенном синусите.

Таблица 26.2. Сравнительная характеристика ампициллина и амоксициллина

	Ампициллин	Амоксициллин
Активность против:		
пневмококка	++	+++
<i>H. pylori</i>	+	+++
Путь введения	Внутрь, в/м, в/в	Внутрь
Всасывание в ЖКТ	40%	75-95%
Влияние пищи на биодоступность	↓ в 2 раза	Не влияет
Уровень в мокроте	Низкий, нестабильный	Высокий, стабильный
Нежелательные реакции	Диарея (часто)	Диарея (редко)

Антисинегнойные пенициллины

Главной особенностью карбоксипенициллинов (карбенициллин, тикарциллин) и уреидопенициллинов (азлоциллин, пиперациллин) долгое время была активность против *P. aeruginosa*. В их спектр активности также входят энтеробактерии: кишечная палочка, протей и др., грам(+) кокки. Все антисинегнойные пенициллины разрушаются β-лактамазами, в том числе стафилококковыми. Применяются только парентерально.

В настоящее время в связи с высоким уровнем вторичной резистентности *P. aeruginosa* эти препараты утратили свое значение. В стоматологической практике практически не используются.

Нежелательные реакции. См. бензилпенициллин. Могут вызывать нарушение агрегации тромбоцитов и электролитные сдвиги (гипернатриемию, гипокалиемию).

Ингибиторозащищенные пенициллины

Основным механизмом резистентности бактерий к β-лактамам является выработка ими β-лактамаз, которые разрушают β-лактамное кольцо. Этот защитный механизм является одним из ведущих для грам(+) кокков, грам(-) бактерий (*E. coli*, *Klebsiella* spp.), анаэробов (*B. fragilis* и др.). Клавулановая кислота (клавуланат), сульбактам, тазобактам ингибируют β-лактамазы. На их основе созданы комбинированные препараты, получившие название ингибиторозащищенных пенициллинов.

АМОКСИЦИЛЛИН/КЛАВУЛАНАТ

Состоит из амоксициллина и клавуланата калия. Соотношение компонентов в препаратах для приема внутрь составляет 2:1, 4:1 и 8:1, для парентерального введения – 5:1.

Спектр активности. Действует на все микроорганизмы, чувствительные к амоксициллину, а также на грам(-) флору, которая продуцирует β-лактамазы (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *Klebsiella* и др.) и практически все анаэробы, включая *B. fragilis*.

Фармакокинетика. Хорошо всасывается при приеме внутрь, пища практически не влияет на биодоступность. Хорошо распределяется в организме и создает высокие концентрации в тканях и секретах, включая легкие, среднее ухо, синусы. Выводятся почками. $T_{1/2}$ - 1,2 ч.

Нежелательные реакции. См. амоксициллин. За счет присутствия клавуланата возможно появление диспепсических расстройств, повышение активности трансаминаз.

Показания к применению. См. амоксициллин. Кроме этого: нозокомиальная пневмония, интраабдоминальные и тазовые инфекции, инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов, желчевыводящих и мочевыводящих путей, сепсис, периоперационная антибиотикопрофилактика.

В стоматологии используется при инфекциях челюстно-лицевой области и шеи (гнилостно-некротическая флегмона лица и шеи, флегмона глубоких клетчаточных пространств шеи), при осложнениях одонтогенных инфекций.

АМПИЦИЛЛИН/СУЛЬБАКТАМ

Состоит из ампициллина и сульбактама в соотношении 2:1. Практически не отличается по антимикробному спектру от амоксициллина/клавуланата, имея аналогичные показания.

ПИПЕРАЦИЛЛИН/ТАЗОБАКТАМ

Состоит из пиперациллина и тазобактама в соотношении 8:1. Активен против *P. aeruginosa*, многих нозокомиальных штаммов энтеробактерий, анаэробов. Вводится только в/в. Применяется при нозокомиальных инфекциях.

Комбинированные пенициллины

АМПИЦИЛЛИН/ОКСАЦИЛЛИН

Комбинация ампициллина и оксациллина в соотношениях 1:1 (для приема внутрь) и 2:1 (для парентерального введения). Устаревший препарат.

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

Достоинством цефалоспоринов является бактерицидное действие, низкая токсичность. В зависимости от спектра активности цефалоспорины разделяются на четыре поколения (табл. 26.3)

Таблица 26.3. Классификация цефалоспоринов

ПОКОЛЕНИЯ				
I	II	III	IV	
Парентеральные	Цефазолин	Цефуроксим	Цефотаксим	Цефепим

			Цефтриаксон
			Цефтазидим
			Цефоперазон
			Цефоперазон/сульбакта
			м
Пероральные	Цефалексин	Цефуроксим аксетил	Цефиксим
		Цефаклор	Цефтибутен

Таблица 26.4. Сравнительный спектр активности цефалоспоринов

	КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМАЯ АКТИВНОСТЬ			
	I	II	III	IV
Возбудители				
<i>Streptococcus</i> spp.	++	++	+++	+++
<i>S. pneumoniae</i>	+	+	+++	+++
<i>Staphylococcus</i> spp. (PRSA)	+++	+++	++	+++
<i>H. influenzae</i>	-	++	+++	+++
<i>M. catarrhalis</i>	-	++	+++	+++
<i>E. coli</i>	+	++	+++	+++
<i>P. mirabilis</i>	+	++	+++	+++
<i>Klebsiella</i> spp.	-	+	+++	+++
<i>Shigella</i> spp.,	-	+	+++	+++
<i>Salmonella</i> spp.	-	+	+++	+++
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	-	-	++	++
Анаэробы	-	-	-	-

* Активен цефтазидим, цефоперазон, цефепим

Нежелательные реакции. В целом цефалоспорины хорошо переносятся. Иногда могут наблюдаться *аллергические реакции* – крапивница, кореподобная сыпь, лихорадка и др. Риск их развития, особенно на цефалоспорины I поколения, повышен у пациентов с аллергией на пенициллины. Перекрестная аллергия встречается в 5-10% случаев. При наличии в анамнезе аллергических реакций немедленного типа (крапивница, анафилактический шок и др.) на пенициллины цефалоспорины I поколения применять не следует. В сомнительных случаях можно начинать лечение с приема пробной дозы перорального препарата. Могут отмечаться

лейкопения, повышение активности трансаминаз, симптомы со стороны ЖКТ (боли, тошнота, рвота, диарея).

Цефалоспорины I поколения

Имеют узкий антимикробный спектр. Наибольшее клиническое значение имеет активность против стрептококков и стафилококков, за исключением MRSA и энтерококков.

ЦЕФАЗОЛИН

Основной цефалоспорин I поколения.

Спектр активности. Действует на стрептококки, стафилококки (включая PRSA). Устойчивы MRSA, энтерококки, большинство штаммов гемофилов и энтеробактерий.

Фармакокинетика. Вводится парентерально 2-3 раза в сутки. Плохо проникает через ГЭБ. Выводится в неизменном виде преимущественно с мочой (80%) и частично с желчью. $T_{1/2}$ – 2 ч.

Показания к применению. Стрептококковые и стафилококковые инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов; периоперационная антибиотикопрофилактика.

ЦЕФАЛЕКСИН

Пероральный цефалоспорин. Биодоступность - 95%, $T_{1/2}$ – 1 ч. Применяется при тонзиллофарингите, инфекциях кожи, мягких тканей, костей, суставов.

Цефалоспорины II поколения

ЦЕФУРОКСИМ, ЦЕФУРОКСИМ АКСЕТИЛ

Спектр активности. По действию на грам(+) кокки подобны цефазолину. Более активны против грам(-) бактерий: *E. coli*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и др.

Фармакокинетика. Хорошо распределяются в организме, проникая во многие органы и ткани, Проходят через ГЭБ при воспалении оболочек мозга. Выводятся преимущественно с мочой. $T_{1/2}$ 1,5 ч.

Цефуроксим аксетил представляет собой пролекарство, эфир цефуроксима для приема внутрь. В процессе всасывания гидролизуется с высвобождением цефуроксима. Биодоступность при приеме во время или сразу после еды выше (50-70%), чем натощак (37%).

Показания к применению. Средний отит; синусит; внебольничная пневмония; инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов, мочевыводящих путей; периоперационная антибиотикопрофилактика; ступенчатая терапия.

Цефалоспорины III поколения

Высокая активность против грам(-) энтеробактерий, включая многие нозокомиальные штаммы. Некоторые из препаратов (цефтазидим, цефоперазон) действуют на синегнойную палочку.

Цефалоспорины III поколения первоначально применялись только в условиях стационара для лечения тяжелых инфекций. При тяжелых и смешанных инфекциях их необходимо применять в сочетании с метронидазолом, иногда с ванкомицином.

ЦЕФОТАКСИМ

Первый «базовый» цефалоспорин III поколения.

Спектр активности. Среди грам(+) кокков наиболее чувствительны стрептококки (в том числе многие пенициллинорезистентные пневмококки). Высокоактивен против гонококков, менингококков, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, многих грам(-) энтеробактерий (кишечная палочка, протеи, клебсиеллы и др.). Активность против анаэробов низкая.

Фармакокинетика. Хорошо проходит через ГЭБ. Выводятся почками. $T_{1/2}$ - 1 ч.

Показания к применению. Синусит; внебольничная и нозокомиальная пневмония; тяжелые инфекции мочевыводящих путей, кожи, мягких тканей, костей, суставов; кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез); интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами); менингит; сепсис.

ЦЕФТРИАКСОН

По спектру активности сходен с цефотаксимом. Применяется по всем тем же показаниям. Отличия от цефотаксима: значительно больший $T_{1/2}$ 5-7 ч (самый длительный среди всех цефалоспоринов), поэтому может применяться 1 раз в сутки, двойной путь выведения - с мочой и желчью, поэтому не требуется коррекции дозы при почечной недостаточности.

ЦЕФТАЗИДИМ

Отличия от цефотаксима: высокая активность против *P. aeruginosa*; слабее действует на грам(+) кокки (стрептококки, стафилококки); более длительный $T_{1/2}$ - 2 ч.

Показания к применению. Нозокомиальные, включая синегнойную, инфекции.

ЦЕФОПЕРАЗОН, ЦЕФОПЕРАЗОН/СУЛЬБАКТАМ

Отличия от цефотаксима: действует на синегнойную палочку; выводится из организма с желчью и мочой (не требуется коррекции дозы при почечной недостаточности); хуже проникает через ГЭБ; $T_{1/2}$ – 2 ч; может вызывать гипопротромбинемию; обладает дисульфирамоподобным эффектом.

Показания к применению. См. цефотаксим (кроме менингита и гонореи).

Таблица 26.5. Сравнительная характеристика цефотаксима, цефтриаксона, цефтазидима и цефоперазона

	Цефотаксим	Цефтриаксон	Цефтазидим	Цефоперазон
Спектр активности				
<i>S. aureus</i>	+++	+++	+	++
<i>S. pneumoniae</i>	+++	+++	+	++
<i>P. aeruginosa</i>	–	–	+++	++
Кратность введения (раз в сутки)	3-4	1-2	2-3	2-3
Прохождение через ГЭБ	++	++	++	+
Лечение менингита	Да	Да	Да	Нет
Дисульфирамоподобный эффект	Нет	Нет	Нет	Да
Гипопротромбинемиа	Нет	Нет	Нет	Да

Цефоперазон/сульбактам представляет комбинацию цефоперазона с ингибитором β -лактамаз сульбактамом в соотношении 1:1. Применяется при тяжелых формах внебольничных инфекций и нозокомиальных инфекциях, включая анаэробные инфекции.

Цефалоспорины IV поколения

К цефалоспорином IV поколения относится ЦЕФЕПИМ, обладает более высокой, чем препараты предыдущих поколений, устойчивостью к действию β -лактамаз, вырабатываемых нозокомиальными штаммами энтеробактерий. Активен в отношении *P. aeruginosa*.

Применяется при тяжелых, преимущественно нозокомиальных инфекциях.

КАРБАПЕНЕМЫ

Карбапенемы имеют структурное сходство с другими β-лактамами, но обладают более широким спектром активности, включающим многие штаммы грам(-) бактерий, устойчивые к цефалоспорином III-IV поколений, синегнойную палочку и анаэробы; характеризуются высокой устойчивостью к действию β-лактамаз расширенного спектра. К карбапенемам относятся имипенем и меропенем. Применяются при тяжелых внебольничных и нозокомиальных инфекциях, вызванных полирезистентными микроорганизмами и смешанной флорой, включая анаэробы.

ИМИПЕНЕМ

Используется в комбинации с циластатином в соотношении 1:1. Циластатин является ингибитором почечного фермента дегидропептидазы I. В случае применения без циластатина имипенем разрушается этим ферментом и не создает терапевтические концентрации в моче.

Таблица 26.6. Карбапенемы в сравнении с цефалоспорином III-IV поколений

	КАРБАПЕНЕМЫ	ЦЕФАЛОСПОРИНЫ
Спектр активности		
Грам(-) бактерии, продуцирующие БЛРС	+++	-
MRSA	-	-
Энтерококки	++*	-
Анаэробы	+++	+
Перекрестная резистентность с другими β-лактамами	Нет	Возможна
Монотерапия	Как правило	Не всегда**

БЛРС - β-лактамазы расширенного спектра

* только имипенем в отношении *E. faecalis*,

** Часто применяются в сочетании с метронидазолом и/или аминогликозидами

Фармакокинетика. Хорошо распределяется в организме. Через ГЭБ проходит при воспалении оболочек мозга. Выводится почками. $T_{1/2}$ - 1 ч. Применяется в/в только капельно.

Нежелательные реакции. Иногда наблюдаются симптомы нейротоксичности (тремор, судороги), особенно у пожилых людей, при использовании высоких доз, быстром введении, у пациентов с тяжелыми заболеваниями ЦНС, почечной недостаточности.

МЕРОПЕНЕМ

Отличия от имипенема: более активен против грам(-) флоры; слабее действует на стафилококки и стрептококки, не обладает просудорожной активностью (может быть использован при менингите).

ТЕТРАЦИКЛИНЫ

Основными представителями тетрациклинов являются природный антибиотик тетрациклин и полусинтетический препарат доксициклин. Общими свойствами являются бактериостатическое действие, широкий спектр активности и высокая частота развития НЛР.

Спектр активности. Тетрациклины имеют очень широкий *природный* спектр активности, но в настоящее время клиническое значение имеет активность в отношении хламидий, микоплазм, геликобактера, иерсиний, пропионобактерий, спирохет, риккетсий, возбудителей особо опасных инфекций (холеры, сибирской язвы, бруцеллеза, чумы, туляремии), тропической малярии. Многие штаммы *S. pneumoniae* и *H. influenzae* устойчивы к тетрациклинам.

Фармакокинетика. Доксициклин имеет высокую биодоступность – 90-100%, не зависящую от пищи. Создают высокие концентрации в дентине, эмали, жидкости в гингивальной бороздке. Плохо проходят через ГЭБ, в высокой степени проникают через плаценту и в грудное молоко. Экскреция тетрациклина осуществляется преимущественно через почки, доксициклина - через ЖКТ. $T_{1/2}$ тетрациклина 8 ч, доксициклина – 15-24 ч.

Нежелательные реакции. Чаще при применении тетрациклина. Со стороны ЖКТ: глоссит с атрофией сосочков и почернением языка, стоматит, ксеростомия, эзофагит, боли в животе, тошнота, рвота, диарея. Нарушение образования костной и зубной ткани (замедление линейного роста костей, дисколорация зубов, дефекты эмали). При использовании тетрациклинов во 2-й половине беременности или у грудных детей могут быть изменения в молочных зубах. Если тетрациклины применялись в период формирования зубной эмали (в возрасте от 2 месяцев до 8 лет), то возможна дисколорация постоянных зубов и дефекты эмали. Аллергические реакции (сыпь, крапивница и др.), симптомы гепатотоксичности, нефротоксичности, фотосенсибилизация (чаще вызывает доксициклин), синдром псевдоопухоли мозга.

Лекарственные взаимодействия. Антациды, содержащие катионы Ca, Mg, Al, препараты железа снижают биодоступность тетрациклинов за счет образования нерастворимых комплексных соединений. Карбамазепин и барбитураты снижают концентрацию доксициклина в крови. Тетрациклины снижают эффект эстрогенсодержащих

оральных контрацептивов, из-за нарушения гидролиза конъюгатов эстрогенов в кишечнике, происходящего при участии бактериальной флоры.

Показания к применению. Применение ограничено в связи с высоким уровнем резистентности и риском нежелательных реакций. Используются для лечения хламидиоза, риккетсиоза, угревой сыпи, диареи путешественников. В стоматологии используются при лечении актиномикоза, лимфаденита шейно-лицевой области, ассоциированного с болезнью кошачьей царапины. Смесь тетрациклина и лидокаина в виде сиропа может применяться для местного лечения афтозного стоматита, язвенно-некротического гингивита. Могут быть использованы в 1-2 дозах при периодонтите.

Противопоказания к применению. Возраст до 8 лет, беременность, кормление грудью, тяжелая патология печени, почечная недостаточность (тетрациклин).

МАКРОЛИДЫ

Основой структуры данной группы АМП является макроциклическое кольцо. В зависимости от числа атомов углерода в кольце они подразделяются на 14-членные (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин), 15-членные (азитромицин*) и 16-членные (мидекамицин, спирамицин, джозамицин).

Общие свойства. Обладают бактериостатическим эффектом, умеренным иммуномодулирующим, противовоспалительным и прокинетическим эффектами.

Спектр активности включает грам(+) кокки (стрептококки, стафилококки, кроме MRSA), некоторые анаэробы (*Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus* spp.), внутриклеточные микробы (хламидии, микоплазмы, легионеллы, кампилобактеры), спирохеты, дифтерийную палочку, возбудитель коклюша. Азитромицин более активен в отношении *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, кларитромицин – в отношении *H. pylori*. Возможна перекрестная резистентность к эритромицину и кларитромицину. Кокковая флора, устойчивая к 14- и 15-членным макролидам, может сохранять чувствительность к 16-членным (спирамицин, мидекамицин).

Фармакокинетика. Всасывание в ЖКТ зависит от препарата, его лекарственной формы и приема пищи. Биодоступность эритромицина, азитромицина, мидекамицина снижается в присутствии пищи. Концентрации макролидов в тканях значительно выше, чем в сыворотке крови, наблюдаются высокие внутриклеточные концентрации. Макролиды проникают через плаценту и в грудное молоко. Метаболизируются в печени, выводятся преимущественно через ЖКТ.

* Азитромицин также часто относят к особому классу антибиотиков – к азалидам

Нежелательные реакции. Хорошо переносятся. Возможны диспептические и диспепсические расстройства, гепатотоксичность (чаще при использовании эритромицина, реже при применении спирамицина и джозамицина). Редко аллергические реакции (сыпь, крапивница), удлинение интервала QT. Кларитромицин может изменять вкусовые ощущения.

Лекарственные взаимодействия. Макролиды (в большей степени эритромицин и кларитромицин) ингибируют метаболизм непрямых антикоагулянтов, теофиллина, карбамазепина, циклоспорина и др. Нельзя сочетать макролиды с цизапридом в связи с опасностью развития тяжелых сердечных аритмий. Рифампицин усиливает метаболизм макролидов.

Показания к применению. Инфекции дыхательных путей, особенно вызванные атипичными возбудителями (микоплазмы, хламидии, легионеллы), эрадикация *H. pylori* (кларитромицин), урогенитальный хламидоз, угревая сыпь. У беременных может применяться эритромицин, спирамицин. При инфекциях челюстно-лицевой области и шеи макролиды назначаются при аллергии к β -лактамам, могут служить альтернативой тетрациклину и клиндамицину при нетяжелых формах инфекций кожи. Кларитромицин и спирамицин в комбинации с метронидазолом эффективны и безопасны при одонтогенных инфекциях. При лечении периодонтита спирамицин превосходил по эффективности эритромицин и тетрациклин, особенно при сочетании с метронидазолом.

ЭРИТРОМИЦИН

Клиническое значение имеет активность в отношении грам(+) кокков, хламидий, микоплазм, легионелл, кампилобактеров. В последние годы отмечено появление устойчивых к эритромицину пневмококка и пиогенного стрептококка. Биодоступность – от 30 до 65% и снижается в присутствии пищи. $T_{1/2}$ 1,6–2,5 ч. Часто вызывает диспептические расстройства.

КЛАРИТРОМИЦИН

Большая устойчивость в ЖКТ, более высокая биодоступность (55%), не зависящая от приема пищи. $T_{1/2}$ 3–7 ч. Высокая активность в отношении *H. pylori*.

АЗИТРОМИЦИН

Лучше действует на грам(-) флору – особенно *H. influenzae*. Устойчив в кислой среде, создает более высокие концентрации в тканях. Биодоступность 40%, мало зависит от пищи,

длительный $T_{1/2}$ 55 ч. Возможно проведение коротких курсов терапии (1-3 дня), вызывает меньше НЛР и лекарственных взаимодействий.

СПИРАМИЦИН

Устойчив в кислой среде, биодоступность не зависит от пищи, высокие и стабильные концентрации в тканях; длительный $T_{1/2}$; вызывает меньше НЛР, нет лекарственных взаимодействий. Содержится в высоких концентрациях в слюне, проникает глубоко в десну и альвеолярные отростки.

ЛИНКОЗАМИДЫ

Линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) обладают бактериостатическим эффектом, обусловленным ингибированием синтеза белка рибосомами микробной клетки.

Спектр активности грам(+) кокки (стафилококки), пептострептококки, фузобактерии, актиномицеты, грам(-) анаэробы, пигментобразующие анаэробы и др.), а также *B. fragilis*. Активность клиндамицина значительно выше, чем линкомицина.

Биодоступность клиндамицина существенно выше (90%) и не зависит от приема пищи. Высокие концентрации достигаются в костной ткани. Метаболизируются в печени. $T_{1/2}$ 2,5–3 ч, в 2 раза короче, чем линкомицина, не изменяется при почечной недостаточности.

Нежелательные реакции. Наиболее часто наблюдаются боли в животе, диарея, тошнота, рвота, глоссит. Псевдомембранозный колит является основной причиной ограничения применения линкозамидов. При подозрении на псевдомембранозный колит (жидкий стул с примесью крови) необходима отмена препарата, проведение ректороманоскопии, коррекция водно-электролитного баланса, назначение антибиотиков, активных против *C. difficile* (метронидазол или ванкомицин).

Лекарственные взаимодействия. Могут усилить нервно-мышечную блокаду в сочетании с ингаляционными наркотическими средствами или миорелаксантами (для устранения используются антихолинэстеразные ЛС, кальция хлорид). Угнетение дыхания возможно при сочетании с опиоидными анальгетиками. Абсорбирующие антидиарейные препараты (аттапульгит) снижают всасывание линкозамидов в ЖКТ, поэтому необходимы 3-4 часовые интервалы между приемами препаратов. Не сочетать с хлорамфениколом или макролидами ввиду их антагонизма.

Показания к применению. Применяются при стрептококковом тонзиллофарингите при аллергии на пенициллины. Аспирационная пневмония, инфекции мягких тканей, костей и суставов, интраабдоминальные инфекции, инфекции малого таза. Местно – при

бактериальном вагинозе и угревой сыпи. В стоматологии линкозамиды чаще применяются у пациентов с аллергией на β -лактамы. Клиндамицин может применяться для профилактики эндокардита при манипуляциях в полости рта, как альтернатива амоксициллину.

НИТРОИМИДАЗОЛЫ

К производным нитроимидазола относятся метронидазол, тинидазол, орнидазол. В основном отличаются по длительности $T_{1/2}$, поэтому имеют различные режимы дозирования.

МЕТРОНИДАЗОЛ

Антианаэробный препарат. Резистентность анаэробной флоры отмечается очень редко.

Спектр активности. Действует на спорообразующие (клостридии, включая *C. difficile*) и неспорообразующие анаэробы. Несколько менее чувствительны анаэробные кокки – пептострептококки, пептококк., поэтому при одонтогенной инфекции метронидазол лучше сочетать с β -лактамами. Активен в отношении простейших (трихомонады, лямблии, амебы и др.) и *H. pylori*.

Фармакокинетика. Биодоступность при приеме внутрь составляет 80% и практически не зависит от пищи. Хорошо распределяется в организме, терапевтические уровни определяются в слизистых оболочках, плевральном экссудате, полостях абсцессов, головном мозге. Активно секретируется со слюной. Метаболизируется в печени, выводится с мочой и стулом. $T_{1/2}$ 6-8 ч, не изменяется при почечной недостаточности.

Нежелательные реакции. Со стороны ЖКТ: глоссит, стоматит, металлический привкус, ксеростомия, тошнота, анорексия. Нейротоксичность: нарушение координации движений, раздражительность, бессонница, тремор, судороги. Иногда транзиторная нейтропения, тромбоцитопения. Дисульфирамоподобный эффект. Вызывает тератогенный эффект, не должен применяться в первом триместре беременности.

Лекарственные взаимодействия. Метронидазол ингибирует метаболизм непрямых антикоагулянтов. Снижение концентрации метронидазола в крови с ослаблением эффекта отмечается при одновременном применении фенобарбитала, фенитоина или рифампицина.

Показания к применению. Анаэробные инфекции; инфекции кожи, мягких тканей, костей; абсцессы мозга; эрадикация *H. pylori* (в сочетании с антисекреторными препаратами, амоксициллином или кларитромицином), протозойные инфекции (трихомониаз, лямблиоз, амебиаз); псевдомембранозный колит; периоперационная антибиотикопрофилактика в абдоминальной хирургии и гинекологии. В стоматологии метронидазол в сочетании с β -

лактамами применяется при одонтогенной инфекции (пульпит, периодонтит). Препарат выбора для лечения язвенного гингивита.

ТИНИДАЗОЛ, ОРНИДАЗОЛ

По спектру активности, характеру НЛР и показаниям сходны с метронидазолом. Имеют более длительный $T_{1/2}$ (12-14 ч). У орнидазола отсутствует дисульфирамоподобный эффект.

СУЛЬФАНИЛАМИДЫ И КО-ТРИМОКСАЗОЛ

Сульфаниламиды (СА) являются старейшим классом АМП, но за последние годы утратили свое значение в клинической практике, так как значительно уступают по активности современным антибиотикам и обладают высокой токсичностью. В стоматологической практике не используются.

Механизм действия. СА обладают бактериостатическим эффектом. Структурно сходны с парааминобензойной кислотой (ПАБК), поэтому конкурентно ингибируют бактериальный фермент, отвечающий за синтез предшественника фолиевой кислоты, необходимой для жизнедеятельности бактерий. В средах, где имеется много ПАБК (гноя), активность СА значительно снижается.

Спектр активности. Первоначально были чувствительны многие грам(+) и грам(-) бактерий, но в настоящее время они обладают высоким уровнем резистентности. Сохраняют активность в отношении нокардий, токсоплазм, пневмоцист, малярийных плазмодиев.

Фармакокинетика. СА (кроме неабсорбируемых) хорошо всасываются в ЖКТ, особенно при приеме натощак в измельченном виде. Наибольшие концентрации в сыворотке крови создают препараты короткой и средней продолжительности действия. СА проникают через плаценту, в грудное молоко. Метаболизируются в печени, выводятся преимущественно с мочой. Накапливаются при почечной недостаточности.

Нежелательные реакции развиваются часто. Возможны тяжелые аллергические реакции в виде синдрома Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла; гематотоксические (агранулоцитоз, тромбоцитопения, и др.); гепатотоксические (гепатит) и нейротоксические реакции и др.

Лекарственные взаимодействия. Повышают концентрацию в крови непрямых антикоагулянтов, противосудорожных, пероральных сахароснижающих средств. При одновременном назначении с пенициллинами эффект последних снижается.

Показания к применению: токсоплазмоз, пневмоцистная пневмония, нокардиоз.

Противопоказания к применению. Не должны назначаться при почечной недостаточности, тяжелых нарушениях функции печени и анемии, детям до 2 мес, беременным.

КО-ТРИМОКСАЗОЛ (СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛ/ТРИМЕТОПРИМ)

В настоящее время клиническое значение для системного применения имеет комбинированный препарат КО-ТРИМОКСАЗОЛ, в составе которого в соотношении 5:1 сульфаметоксазол и триметоприм, который блокирует процессы метаболизма фолиевой кислоты (нарушает образование тетрагидрофолиевой кислоты) и оказывает бактерицидное действие.

Применяется при инфекции мочевыводящих путей; шигеллезе (в регионах с низким уровнем резистентности возбудителей); стафилококковых инфекциях, включая вызванные MRSA (препарат резерва); инфекциях, вызванных *S. maltophilia*, *B. ceracia* и др. (см. сульфаниламиды). В стоматологической практике используется редко (синуситы и сиаладениты).

ГЛИКОПЕПТИДЫ

К гликопептидам относится ВАНКОМИЦИН. Спектр активности включает грам(+) аэробные и анаэробные микроорганизмы: стафилококки (MRSA, MRSE), стрептококки, энтерококки, клостридии (включая *C. difficile*).

Ванкомицин вводится в/в капельно или внутрь (при псевдомембранозном колите). $T_{1/2}$ 6–8 ч. Возможна обратимая нефротоксичность, головокружение, головная боль, снижение слуха, вестибулярные нарушения. При быстром в/в введении ванкомицина развивается реакция в виде покраснения лица и верхней части туловища (синдром “красного человека”), кожного зуда, боли за грудиной, тахикардии, артериальной гипотензии. Причиной является высвобождение гистамина при быстром введении ванкомицина. В месте введения возможны флебиты, боль, жжение.

Лекарственные взаимодействия. При одновременном применении с местными анестетиками увеличивается частота гистаминовых реакций. Риск нефротоксичности и ототоксичности возрастает при сочетании с аминогликозидами и фуросемидом.

Показания к применению. Инфекции, вызванные MRSA, энтерококками, резистентными к ампициллину и аминогликозидам. Тяжелые инфекции челюстно-лицевой области и шеи.

ХИНОЛОНЫ И ФТОРХИНОЛОНЫ

Синтетические АМП, обладающие бактерицидными свойствами вследствие нарушения репликации ДНК.

Хинолоны разделяются на четыре поколения (табл. 26.7). Первое поколение (нефторированные хинолоны) имеет узкий спектр активности, включающий ограниченное число грам(-) бактерий, характеризуются низкими концентрациями в крови и тканях. Последующие поколения представлены фторированными хинолоны (фторхинолоны). Препараты II поколения действуют на значительно большее количество грам(-) микроорганизмов, стафилококки. Препараты III поколения, высоко активны против грам(-) бактерий, лучше действуют на пневмококки и внутриклеточные возбудители, а IV – в дополнении к этому, на анаэробы.

Таблица 26.7. Классификация хинолонов

I поколение (нефторированные хинолоны)	II поколение - «грамотрицательные»	III поколение - «респираторные»	IV поколение - «респираторно- антианаэробные»
Налидиксовая кислота	Ципрофлоксацин	Левифлоксацин	Моксифлоксацин
Оксолиновая кислота	Норфлоксацин		
Пипемидовая кислота	Офлоксацин Пефлоксацин Ломефлоксацин		

Хинолоны I поколения ранее применялись при инфекциях мочевыводящих путей. В настоящее время вместо них используются фторхинолоны.

ФТОРХИНОЛОНЫ

Спектр активности: грам(+) кокки (кроме MRSA), грам(-) энтеробактерии (кишечная палочка, сальмонеллы, шигеллы, протей), синегнойная палочка (ципрофлоксацин, левофлоксацин), внутриклеточные микроорганизмы (кампилобактеры, легионеллы, хламидии, микоплазмы – левофлоксацин, моксифлоксацин); анаэробы (моксифлоксацин), микобактерии туберкулеза (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин).

Фармакокинетика: высокая биодоступность при приеме внутрь; хорошо проникают в различные органы и ткани, создавая высокие внутриклеточные концентрации; длительный $T_{1/2}$, что дает возможность назначать их 1-2 раза в сутки.

Нежелательные реакции. Диспептические реакции. Редко: удлинение интервала QT, фотосенсибилизация (ломефлоксацин, спарфлоксацин), тендиниты, артропатии. Противопоказаны беременным и кормящим женщинам, в связи с торможением у плода развития хрящевой ткани. Фторхинолоны запрещены для применения у детей.

Лекарственные взаимодействия. Нарушение всасывания фторхинолонов в ЖКТ при одновременном применении вызывают: антациды, содержащие Ca, Mg, Al (на 80-90%); цитопротекторы (сукральфат); препараты, содержащие железо и цинк. Ципрофлоксацин, норфлоксацин и пефлоксацин тормозят метаболизм теофиллина, кофеина и непрямых антикоагулянтов. Риск разрыва сухожилий при сочетании с глюкокортикоидами.

Показания к применению. Обострение хронического бронхита, пневмония, инфекции мочевыводящих путей, кожи, мягких тканей, костей, суставов, интраабдоминальные, тазовые инфекции и кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез, холера), сепсис, гонорея, сибирская язва. В стоматологии применение фторхинолонов ограничено. Чаще используется ципрофлоксацин (реже офлоксацин). В качестве альтернативного препарата может применяться при челюстном остеомиелите синегнойной этиологии, абсцессах, флегмонах, лимфаденитах и др.

ЦИПРОФЛОКСАЦИН является "золотым стандартом" фторхинолонов. Биодоступность 80%. Частично метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ 4-6 ч.

ОФЛОКСАЦИН по сравнению с ципрофлоксацином более активен против хламидий, но слабее действует на синегнойную палочку. Имеет высокую биодоступность 95-100%. $T_{1/2}$ 5-7 ч.

ПЕФЛОКСАЦИН по активности несколько уступает ципрофлоксацину и офлоксацину. Биодоступность около 100%. Лучше других фторхинолонов проникает через ГЭБ. $T_{1/2}$ 9-13 ч.

НОРФЛОКСАЦИН применяется только внутрь, в основном, при инфекциях мочевыводящих путей.

Для хинолонов III поколения характерна более высокая, чем у хинолонов II поколения, активность против пневмококков (включая пенициллинорезистентные) и внутриклеточных патогенов (хламидий, микоплазм) – наиболее частых возбудителей инфекций дыхательных путей. Поэтому их иногда называют «*респираторными хинолонами*».

ЛЕВОФЛОКСАЦИН – основной представитель хинолонов III поколения, являющийся левовращающим изомером офлоксацина. Имеет высокую биодоступность около 100%. $T_{1/2}$ 6-8 ч. Применяется при остром синусите, обострении хронического бронхита,

внебольничной и нозокомиальной пневмонии, инфекциях мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей.

Отличительной особенностью хинолона IV поколения МОКСИФЛОКСАЦИНА является высокая активность против неспорообразующих анаэробов, включая *B. fragilis*. По действию на респираторные патогены он превосходит хинолоны предыдущих поколений. Биодоступность при приеме внутрь – 90%, $T_{1/2}$ 12-13 ч. Показания к применению такие же, как у левофлоксацина.

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Аминогликозиды обладают бактерицидным действием, которое обусловлено нарушением синтеза белка рибосомами. Антимикробный эффект зависит от максимальной концентрации в крови. Аминогликозиды токсичны, но аллергические реакции наблюдаются редко. Выраженный синергизм действия проявляется в отношении ряда грам(+) и грам(-) аэробов при совместном применении с пенициллинами и цефалоспорины.

Главное клиническое значение заключается в активности против аэробных грам(-) бактерий, вызывающих нозокомиальные инфекции (амикацин), микобактерий туберкулеза (стрептомицин, канамицин). Применяются для профилактики и терапии инфекционного эндокардита, для профилактики в колоректальной хирургии. Выделяют три поколения аминогликозидов (табл. 26.8).

Таблица 26.8. Классификация аминогликозидов

I ПОКОЛЕНИЕ	II ПОКОЛЕНИЕ	III ПОКОЛЕНИЕ
Стрептомицин	Гентамицин	Амикацин
Неомицин	Нетилмицин	
Канамицин		

Спектр активности. Клиническое значение имеет высокая чувствительность к аминогликозидам II-III поколений *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, протеи, клебсиеллы, энтеробактеры и др.), *P. aeruginosa* и некоторых других неферментирующих бактерий. Стрептомицин, канамицин и амикацин активны в отношении микобактерий туберкулеза. Из грам(+) кокков наиболее чувствительны стафилококки, включая PRSA. Стрептококки и энтерококки умеренно чувствительны. В отношении пневмококков, анаэробов и атипичных микроорганизмов аминогликозиды не активны.

Фармакокинетика. Практически не всасываются в ЖКТ, поэтому вводятся парентерально. По сравнению с β -лактамами аминогликозиды хуже проходят через

различные тканевые барьеры (в том числе ГЭБ). Наибольшие концентрации отмечены в почках и моче. Аминогликозиды не метаболизируются, выводятся почками в неизменном виде. $T_{1/2}$ при нормальной функции почек составляет 2-3,5 ч, при почечной недостаточности может возрасти в несколько раз.

Нежелательные реакции. Наиболее характерными являются ототоксичность (вестибуло- и/или кохлеатоксичностью), нефротоксичность и развитие нервно-мышечной блокады. Частота нефротоксических реакций у больных, получавших аминогликозиды более 7 дней, достигает 26%, возможно развитие почечной недостаточности. Наиболее тяжелым проявлением нервно-мышечной блокады является паралич дыхательной мускулатуры. Нейротоксичность проявляется в виде сонливости, парестезии, тремора, судорог. Стрептомицин может вызывать чувства жжения, онемения или парестезии в области лица и полости рта.

Профилактика нежелательных реакций заключается в назначении аминогликозидов строго по показаниям; в дозах, не превышающих максимальные суточные, с соблюдением максимальных сроков продолжительности курса - 7-10 дней; назначением одновременно только одного аминогликозида; при повторном курсе не ранее, чем через 4-6 недель. Нельзя назначать аминогликозиды пациентам с миастенией, ботулизмом. Следует контролировать функцию почек (определение креатинина сыворотки крови с расчетом клубочковой фильтрации) до назначения аминогликозида и затем каждые 2-3 дня, слух и функцию вестибулярного аппарата.

Принципы дозирования аминогликозидов. Расчет дозы проводится с учетом массы тела и возраста пациента, функции почек и локализации инфекции. Современный режим дозирования предполагает однократное введение всей суточной дозы (лучше в/в капельно), которое по сравнению с 2-3-х кратным введением не снижает эффективность и безопасность терапии.

Так как аминогликозиды не распределяются в жировой ткани, их дозы, рассчитанные на идеальную массу, при ожирении следует уменьшать на 25%, при дефиците массы увеличить на 25%.

При снижении клубочковой фильтрации необходимо уменьшить суточную дозу путем, либо (1) *снижения разовой дозы* препарата, либо (2) *увеличения интервалов между введениями*.

Показания к применению. Инфекции, вызванные грам(-) флорой (аминогликозиды II-III поколений); энтерококковые инфекции (гентамицин или стрептомицин в сочетании с

пенициллином или ампициллином); туберкулез (стрептомицин, амикацин, канамицин – обязательно в сочетании с другими противотуберкулезными ЛС); особо опасные инфекции.

Неомицин и гентамицин входят в состав мазей, глазных и ушных капель. При таком применении также возможно токсическое резорбтивное действие.

В стоматологической практике аминогликозиды используются только при тяжелой грам(-) госпитальной инфекции (амикацин), для профилактики эндокардита при максимальном режиме (гентамицин) в сочетании с ампициллином или ванкомицином.

СТРЕПТОМИЦИН - первый введенный в клиническую практику аминогликозид. В настоящее время используется ограниченно только при туберкулезе, бактериальном эндокардите (в сочетании с пенициллином или ампициллином), зоонозных инфекциях.

НЕОМИЦИН - наиболее токсичный из аминогликозидов. Применяется только местно.

КАНАМИЦИН - устаревший препарат, обладающий высокой ото- и нефротоксичностью. Сохраняет свое значение при туберкулезе как препарат резерва.

ГЕНТАМИЦИН является основным аминогликозидом II поколения. Применяется при нозокомиальной пневмонии, инфекциях мочевыводящих путей, интраабдоминальных и тазовых инфекциях (в сочетании с антианаэробными препаратами), бактериальном эндокардите (в сочетании с пенициллином или ампициллином), сепсисе.

АМИКАЦИН активен против многих штаммов грам(-) бактерий, *P. aeruginosa*, устойчивых к аминогликозидам II поколения, туберкулезных микобактерий (противотуберкулезный препарат группы резерва). Применяется при полирезистентных грам(-) инфекциях.

Аминогликозиды дозируются на килограмм массы: стрептомицин, канамицин, амикацин – 15-20 мг/кг/сут в 1-2 введения; гентамицин, тобрамицин - 3-5 мг/кг/сут в 1-2 введения; нетилмицин - 4-6,5 мг/кг/сут.

ХЛОРАМФЕНИКОЛ

Клиническое применение в настоящее время ограничено в связи с риском серьезных нежелательных реакций, в первую очередь, со стороны крови. Обладает бактериостатическим действием, которое связано с нарушением синтеза белка рибосомами.

Изначально обладал широким спектром активности, однако сейчас многие микроорганизмы устойчивы. Сохраняет активность в отношении анаэробной флоры (в том числе *B. fragilis*). Используется для лечения менингита, абсцесса мозга, интраабдоминальной, малого таза. В стоматологии хлорамфеникол используется редко.

Хорошо всасывается в ЖКТ, пища не влияет на биодоступность. Хорошо проникает через ГЭБ, плаценту, в грудное молоко. Метаболизируется в печени. При почечной недостаточности коррекции дозы не требуется. $T_{1/2}$ у взрослых составляет 1,5-3,5 ч, у детей до 6,5 ч.

Нежелательные реакции. Гематологические реакции: а) обратимые (дозозависимые): ретикулоцитопения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения; б) необратимые - апластическая анемия. У новорожденных наблюдается “серый синдром” (рвота, дыхательные расстройства, цианоз, коллапс, гипотермия, ацидоз). Возможно развитие глоссита и стоматита.

Особенности выбора антибиотиков при инфекциях полости рта, челюстно-лицевой области и шеи

Выбор АМП при стоматологических инфекциях зависит от ее локализации (полость рта, мягкие ткани и др.), отношения к анатомическим структурам (периодонт, десна, слизистая и др.), этапа развития (при одонтогенных инфекциях), тяжести течения.

Одонтогенные инфекции (инфекции полости рта), в зависимости от анатомических структур, подразделяются на истинно одонтогенные, связанные с поражением тканей зуба (кариес, пульпит); пародонтальные, связанные с поражением периодонта (периодонтит) и десны (гингивит, перикоронит), окружающих тканей (надкостницы, костной, мягких тканей лица и шеи, верхне-челюстного синуса, лимфоузлов); *неодонтогенного* происхождения, связанные с поражением слизистых оболочек (стоматит) и воспалением больших слюнных желез.

Данные виды инфекции могут быть причиной серьезных жизнеугрожающих осложнений со стороны головного мозга, средостения и других локализаций, а также диссеминированных гематогенным путем поражений клапанного аппарата сердца и сепсиса.

Гнойная инфекция лица и шеи неодонтогенного происхождения включает фолликулит, фурункул, карбункул, гематогенный остеомиелит челюстей и др. В челюстно-лицевой области также могут быть проявления специфических инфекций (актиномикоз, туберкулез, сифилис, ВИЧ).

Инфекции, связанные с полостью рта, ассоциируются с постоянно присутствующей здесь микрофлорой. Так как достаточно сложно выделить специфического возбудителя определенной одонтогенной инфекции, в подавляющем большинстве случаев, проводится эмпирическая антибактериальная терапия, направленная на наиболее вероятных возбудителей инфекции и с учетом наиболее вероятной их чувствительности к АМП.

В амбулаторной практике лечение нетяжелых локализованных инфекций *одонтогенного происхождения* часто ограничивается стандартными стоматологическими манипуляциями.

Системная антибактериальная терапия проводится только при распространении процесса под надкостницу, в кости челюстей, мягкие ткани лица и шеи, а также при развитии системной реакции (лихорадка, интоксикация, лимфаденит). Как правило, АМП назначаются внутрь. При локализации инфекции в челюстно-лицевой области и шеи решающим является хирургическое пособие. С учетом возможных возбудителей предпочтение отдается β-лактамам (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат) и антианаэробным (метронидазол, линкозамиды) препаратам.

При лечении больных с нейтропенией, иммунодефицитными состояниями, нозокомиальными инфекциями, применяются АМП с расширенным спектром активности: ЦС II-IV поколений, фторхинолоны, карбапенемы, гликопептиды.

Пульпит

Основными возбудителями являются зеленящие стрептококки (*S. mutans*, *S. milleri*). По мере развития инфекции выделяется анаэробная флора *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.* и др.

Как правило, пациенты не нуждаются в приеме АМП. При необходимости назначается *препараты выбора*: феноксиметилпенициллин 0,5 г каждые 6 ч внутрь.

Альтернативные препараты: амоксициллин/клавуланат, клиндамицин, метронидазол, макролиды.

Длительность терапии зависит от тяжести течения, но должна составлять не менее 5 дней.

Пародонтальные инфекции

При пародонтальных инфекциях наиболее часто выделяют пять возбудителей: *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *E. corrodens*, *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans*.

Периодонтит

Возбудителями периодонтита у взрослых являются грамотрицательные анаэробы и спирохеты. *Лечение обычно ограничивается стоматологической манипуляцией*. В ювенильном возрасте наблюдается быстрое развитие процесса с вовлечением костной ткани.

Препараты выбора: амоксициллин + метронидазол.

Альтернативные препараты: амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II поколения, макролид + метронидазол, доксициклин. *Длительность терапии не менее 5–7 дней*.

У пациентов с лейкемией препаратами выбора являются цефалоспорины II-IV поколения + метронидазол, цефоперазон/сульбактам; пиперациллин/тазобактам или тикарциллин/клавуланат ± аминогликозиды; карбапенемы. Длительность терапии составляет не менее 10–14 дней.

Одонтогенный периостит и остеомиелит, остеогенный (травматический) остеомиелит челюстей

Среди возбудителей периостита и одонтогенного остеомиелита преобладает анаэробная флора: *P. niger*, *Peptostreptococcus* spp, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. В 50% случаев выделяется *S. aureus* и *Streptococcus* spp., реже *A. israelii*, *T. pallidum*. При остеогенном (травматическом) остеомиелите чаще выделяются *S. aureus*, реже энтеробактерии и *P. aeruginosa*.

Препараты выбора: амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам.

Альтернативные препараты: линкозамиды, цефуроксим. При выделении *S. aureus* – оксациллин, MRSA – ванкомицин. *P. aeruginosa* – цефтазидим, ципрофлоксацин.

Длительность терапии должна составлять не менее 4-8 недель.

Буккальный целлюлит

Обычно наблюдается у детей в возрасте до 5 лет. Выделяются *H. influenzae* (тип В) и *S. pneumoniae*. У детей в возрасте до 2 лет основным возбудителем является *H. influenzae*, при этом, как правило, наблюдается бактериемия.

Препараты выбора: амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), в/в в высоких дозах.

Альтернативные препараты: ко-тримоксазол.

Абсцессы, флегмоны лица и шеи

При абсцессах и флегмонах одонтогенного происхождения в области орбиты, шеи у взрослых выделяются анаэробы (*Peptostreptococcus* spp, *Bacteroides* spp., *Veillonella* spp., *Fusobacterium* spp., *Eikenella* spp.) и кокковая грам(+) флора (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.). У детей преобладают стафилококки и стрептококки.

Тяжелые поражения у пожилых и госпитализированных пациентов ассоциируются с факультативной грам(-) флорой (*Enterobacteriaceae*) и *S. aureus*. При гнилостно-некротической флегмоне дна полости рта (ангина Людвига), лица и шеи выделяется полимикробная флора (*Eikenella* spp., *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Actinomyces* spp.). На фоне сахарного диабета, алкоголизма выделяют грам(-) энтеробактерии, *P. aeruginosa*, *S. aureus*.

S. aureus и *S. pyogenes* являются возбудителями абсцессов и флегмон неodontогенного происхождения (чаще при наличии мелких повреждений).

Препараты выбора: ингибиторозащищенные пенициллины.

Альтернативные препараты: цефазолин + метронидазол, линкозамиды ± оксациллин, пенициллин, ванкомицин, карбапенемы. При выделении *P. aeruginosa* – цефтазидим, цефепим ± аминогликозиды II – III поколения, ципрофлоксацин.

Некротический стоматит (язвенно-некротический гингиво-стоматит Венсана)

В десневой бороздке концентрируются анаэробы, спирохеты, у пациентов со СПИДом частым возбудителем гингивита является *Campylobacter rectus*. При некротическом стоматите имеется тенденция к быстрому распространению инфекции в окружающие ткани.

Препараты выбора: метронидазол, феноксиметилпенициллин, пенициллин.

Альтернативные препараты: тетрациклины, амоксициллин/клавуланат, макролид + метронидазол, линкозамиды.

Длительность терапии зависит от тяжести течения.

Острый одонтогенный верхнечелюстной синусит

Возбудителями у взрослых являются неспорообразующие анаэробы (*Peptostreptococcus* spp, *Bacteroides* spp.), *S. pneumoniae*, *H. influenzae*. Выделение *S. aureus*, *P. aeruginosa* и других грам(-) бактерий характерно для нозокомиальных синуситов. У детей обычно наблюдается острый неodontогенный синусит, связанный с вирусной инфекцией верхних дыхательных путей.

Препаратом выбора является амоксициллин/клавуланат, при нозокомиальном синусите – цефалоспорины III – IV поколения + метронидазол.

Альтернативные препараты: карбапенемы; цефуроксим, цефалоспорины III – IV поколения + ванкомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин.

Длительность терапии: 10-14 дней.

При инфекциях кожи, мягких тканей и костей челюстно-лицевой области и шеи неodontогенного происхождения наиболее часто выделяются *S. aureus*, *S. pyogenes*.

Фурункул и карбункул лица и шеи

Основным возбудителем является *S. aureus*. Выделение MRSA возможно при нозокомиальной инфекции. Рецидивирующие фурункулы характерны для пациентов с ожирением, сахарным диабетом, на фоне кортикостероидной терапии и иммунодефицитных состояний.

При единичных элементах вне зоны носогубного треугольника антибиотики, как правило, не показаны. При фурункуле в области носогубного треугольника проводится системная антибактериальная терапия, в связи с угрозой развития тромбоза лицевых вен и тромбоза кавернозного синуса. При фурункулезе терапия продолжается до 1-2 месяцев.

Препараты выбора: оксациллин, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины I-II поколения.

Альтернативные препараты: при выделении MRSA – ванкомицин, ко-тримоксазол, линезолид. Местное лечение включает мупироцин, хлоргексидин.

Лимфаденит в области лица и шеи

Регионарный лимфаденит может иметь различную этиологию (одонтогенную и неодонтогенную). У детей в возрасте 1-4 лет лимфаденит, локализованный по передней и задней поверхности шеи, как правило, связан с вирусной инфекцией, абсцедирование лимфатических узлов обычно обусловлено присоединением бактериальной инфекции. При одностороннем боковом лимфадените в возрасте старше 4 лет в 70-80% выделяются БГСА и *S. aureus*. Анаэробные возбудители - *Bacteroides* spp., *P. niger*, *Peptostreptococcus* spp., *F. nucleatum*, *P. acnes*, могут быть причиной лимфаденита на фоне осложнений кариеса и заболеваний слизистой оболочки полости рта. При лимфадените на месте кошачьих царапин возбудителем является *Bartonella henselae*. Препаратами выбора должны быть антибиотики, соответствующие этиологии первичного очага инфекции и тяжести клинических симптомов (феноксиметилпенициллин, макролиды).

Антибиотикотерапия обычно продолжается не менее 10-14 дней независимо от хирургического вмешательства.

Актиномикоз

Возбудителями актиномикоза являются *Actinomyces israelii*, грам(+) анаэробные бактерии, гораздо реже - другие актиномицеты. Актиномицеты формируют мицелий, что послужило причиной ошибочного отнесения их к грибам. Однако, актиномицеты не имеют ядра, чувствительны к антибиотикам (пенициллины, тетрациклины) и устойчивы к противогрибковым препаратам.

Препараты выбора: пенициллин в дозе 18-24 млн. ЕД в сутки парентерально в течение 3-6 недель, при положительной динамике – переход на феноксиметилпенициллин (2 г/сутки) или амоксициллин (3-4 г/сутки) в течение 6-12 месяцев.

Альтернативные препараты: доксициклин 0,2 г/сутки, эритромицин 2 г/сутки.

Причинами низкой эффективности терапии может быть недостаточная по длительности терапия, когда при уменьшении клинической симптоматики курс антибиотика прерывается. Это также может стать причиной рецидива заболевания.

Особенности выбора антибиотиков при осложнениях инфекций лица и шеи

Пациенты с осложненными стоматологическими инфекциями нуждаются в антимикробной терапии в стационарных условиях, отделения реанимации и интенсивной терапии.

Сепсис

Основными возбудителями сепсиса являются грам(+) и грам(-) аэробы (*S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp.). Терапия включает цефалоспорины III-IV поколения, ингибиторозащищенные пенициллины, аминогликозиды, карбапенемы, фторхинолоны. При подозрении на MRSA применяется ванкомицин.

Медиастинит

Этиологическое значение имеет смешанная флора, включающая прежде всего грам(-) и грам(-) аэробы (*Staphylococcus* spp., *Enterbacteriaceae*, *P. aeruginosa*) и анаэробы. Комбинированная терапия состоит из цефалоспоринов III-IV поколения или фторхинолонов в сочетании с метронидазолом, цефоперазон/сульбактам либо карбапенемов.

Тромбофлебит лицевых вен и тромбоз кавернозного синуса

Основными возбудителями являются *S. aureus*, стрептококки и грам(-)анаэробы (*Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp.). Препараты выбора: оксациллин, цефалоспорины III-IV поколения в сочетании с антианаэробными препаратами (хлорамфеникол, метронидазол).

Менингит

Развивается как осложнение карбункула, флегмоны дна полости рта и шеи, флегмоны лица, в иногда как осложнение верхнечелюстных синуситов. Распространение инфекции возможно гематогенным путем после оперативных вмешательствах на синусах верхней челюсти. Основными возбудителями являются стафилококки, стрептококки, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*. При нозокомиальной инфекции выделяются *S. aureus*, грам(-) палочки.

Препаратами выбора являются цефалоспорины III-IV поколения в комбинации с антистафилококковыми антибиотиками. При подозрении на синегнойную инфекцию необходимо назначать цефтазидим, цефепим, при MRSA – ванкомицин, при анаэробной инфекции – ингибиторозащищенные пенициллины, метронидазол, хлорамфеникол.

Одонтогенный абсцесс мозга

Основные возбудители: анаэробы (*Prevotella* spp., *Bacteroides* spp.) и зеленящие стрептококки (*S. intermedius*, *S. anginosus*, *S. constellatus*).

Препараты выбора: пенициллин + метронидазол, цефлоспорины III-IV + метронидазол.

Альтернативные препараты: меропенем.

Антибиотикопрофилактика в стоматологии и хирургии лица и шеи

Профилактическое системное назначение антибиотиков при стоматологических манипуляциях у соматически здоровых пациентов не ведет к снижению частоты инфекционных осложнений.

Проведение стоматологических манипуляций, сопровождающихся кровотечением (удаление зуба, снятие зубного камня, профилактические манипуляции, интралигаментарная анестезия), повышенная кровоточивость десен у пациентов с патологией клапанного аппарата или искусственными клапанами сердца связано с опасностью развития бактериального эндокардита. Эффективность антибиотикопрофилактики эндокардита у данного контингента пациентов доказана.

Таблица 29.8. Состояния, требующие проведения профилактики бактериального эндокардита при выполнении стоматологических манипуляций (Рекомендации Международного общества по химиотерапии, 1998)

Группы повышенного риска	Искусственные клапаны сердца
	Врожденные «синие» пороки сердца
	Инфекционный эндокардит в анамнезе
Группы обычного риска	Патология клапанов сердца (изолированный стеноз митрального клапана обсуждается) -аортальная регургитация -митральная регургитация -аортальный стеноз -пролапс митрального клапана с митральной регургитацией
	Врожденные пороки сердца (за исключением дефекта межпредсердной перегородки), не сопровождающиеся цианозом
	Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Таблица 26.10. Режимы антибиотикопрофилактики бактериального эндокардита (Рекомендации Международного общества по химиотерапии, 1998)

	За 1 ч до процедуры	Через 6 ч после процедуры
Максимальный режим	Амоксициллин – 3,0 г	
Нет аллергии на пенициллин	внутрь	Нет
Аллергия на пенициллин	Клиндамицин – 0,3-0,6 г внутрь	Нет
<i>Допустимо</i>		
Дополнительные дозы после манипуляции		
Дополнительно использовать аминогликозиды		
Введение антибиотиков парентерально		
Максимальный режим	Ампициллин – 2,0 г в/в +	Амоксициллин 1-1,5 г
Нет аллергии на пенициллин	гентамицин 1,5 мг/кг в/м, в/в	внутрь Ванкомицин 1,0 г в/в
Аллергия на пенициллин	Ванкомицин 1,0 г в/в + гентамицин 1,5 мг/кг в/м, в/в	в течение часа (через 12 ч)

Как правило, в стоматологической практике используется минимальный режим.

Необходимо отметить, что убедительных данных о достаточной эффективности местного применения антибиотиков при инфекциях полости рта не получено.

Особенности выбора антибиотиков в общеклинической практике

Рожь

Поверхностный целлюлит, вызываемый β -гемолитическим стрептококком группы А (*S. pyogenes*). Часто локализуется в области лица.

Препараты выбора: феноксиметилпенициллин, бензилпенициллин.

Альтернативные препараты при аллергии на β -лактамы: макролиды, линкозамиды.

Инфекции после укусов человека, животных (кошки, собаки, крысы)

Возбудителями инфекций после укуса человека являются: зеленящие стрептококки, коагулазонегативные стафилококки, *Eikenella corrodens*, бактероиды, пептострептококки.

Для инфекций после укуса собаки характерны также *Pasteurella multocida*, *Capnocytophaga* spp.; укуса кошки - *Pasteurella multocida*, *S. aureus*; крысы – *Streptobacillus moniliformis*.

Препараты выбора: амоксициллин/клавуланат.

Альтернативные препараты: укусы человека – клиндамицин, цефоперазон/сульбактам; собаки – цiproфлоксацин + линкозамиды; кошки – цефуроксим аксетил, доксициклин; крысы – доксициклин.

Острый средний отит

Возбудителями острого среднего отита являются: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*.

Препараты выбора: амоксициллин, амоксициллин/клавуланат.

Альтернативными препаратами являются азитромицин, кларитромицин.

Острый тонзиллофарингит

Наиболее часто вирусная этиология. Основной бактериальный возбудитель – *S. pyogenes*.

Препараты выбора: феноксиметилпенициллин в течение 10 дней.

Альтернативные препараты: макролиды, линкозамиды.

При рецидивирующем тонзиллофарингите назначают амоксициллин/клавуланат.

Паратонзиллярный абсцесс

Этиология полимикробная: грам(+) кокки (*S. aureus*, *S. pyogenes*) в сочетании с анаэробами полости рта. Основное значение имеет хирургическое вмешательство.

Препараты выбора: пенициллин, амоксициллин/клавуланат.

Альтернативные препараты: линкозамиды, цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон + метронидазол.

Обострение хронического бронхита

У взрослых основными возбудителями являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, вирусы. Антибактериальная терапия назначается только при выраженной клинической симптоматике (усиление кашля, гнойная мокрота, увеличение ее объема). При остром бронхите антибиотики не назначаются.

Препараты выбора: амоксициллин, амоксициллин/клавуланат.

Альтернативные препараты: цефуроксим, макролиды, «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), доксициклин.

Внебольничная пневмония у взрослых

В домашних условиях основными возбудителями являются *S. pneumoniae* и атипичные возбудители (*Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*).

Препараты выбора: амоксициллин, макролиды.

Альтернативные препараты: амоксициллин/клавуланат, «респираторные» фторхинолоны.

Инфекция почек и мочевыделительных путей

Цистит, пиелонефрит

Основными возбудителями являются: *E. coli* и другие энтеробактерии.

Препараты выбора: фторхинолоны.

Альтернативные препараты: цистит – фосфомицин триметамол, нитрофурантоин; пиелонефрит - амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины III-IV поколения.

26.2. ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Показания к применению в стоматологии

Инфекции кожи и слизистых, вызванные вирусами простого и опоясывающего герпеса. Химиопрофилактика парентерального заражения ВИЧ

Классификация

В настоящее время группа противовирусных препаратов относительно малочисленная. Все имеющиеся препараты можно разделить на несколько групп:

- противогерпетические;
- противоцитомегаловирусные;
- противогриппозные;
- расширенного спектра: ламивудин, рибавирин, интерфероны;
- антиретровирусные препараты (АРВ).

ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКИЕ И ПРОТИВОЦИТОМЕГАЛОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В данную группу входят ацикловир, валацикловир, пенцикловир, фамцикловир, ганцикловир и фоскарнет.

Механизм действия. В инфицированных клетках происходит активация до ацикловира трифосфата, который подавляет репликацию вируса. Фоскарнет образует неактивные комплексы с ДНК-полимеразой вируса герпеса и ЦМВ.

Спектр активности. Наиболее чувствительны вирусы простого герпеса (*H.simplex*) типа I и II. Цитомегаловирус (ганцикловир и фоскарнет).

Фармакокинетика. Ацикловир, валацикловир и фамцикловир применяют перорально, ацикловир, ганцикловир - в/в, пенцикловир - наружно. Валацикловир после приема внутрь превращается в ацикловир. Фамцикловир при приеме внутрь метаболизируется в пенцикловир.

Таблица 26.11. Фармакокинетическая характеристика противогерпетических препаратов

Препарат	Биодоступность, %	T _{1/2} , час	Метаболизм, выведение
Ацикловир	10–20	2-3	60–90% выводится почками в неизмененном виде
Валацикловир	54	1-2	То же
Фамцикловир	77	2	То же

Лекарственные взаимодействия. Циметидин повышает концентрацию в крови валацикловира. Циклоспорин и амфотерицин В - повышают концентрацию ганцикловира в сыворотке.

Показания. Терапия и профилактика инфекций, вызванных ВПГ 1 и 2 типа, вирусом varicella-zoster, ЦМВ.

Противопоказания. Гиперчувствительность к препарату, кормление грудью, беременность.

Особенности клинического применения у различных категорий пациентов. У беременных и детей можно назначать только ацикловир. При снижении функции почек и в пожилом возрасте может потребоваться коррекция дозы.

Нежелательные реакции. Ацикловир хорошо переносится, редко нежелательные реакции со стороны ЖКТ. Ганцикловир у 20-40% пациентов вызывает реакции со стороны крови. Для фоскарнета более характерна нефротоксичность.

ПРОТИВОГРИППОЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Существует две группы противогриппозных препаратов: блокаторы M₂-каналов (амантадин, римантадин) и ингибиторы вирусной нейраминидазы (занамивир, озельтамивир).

Механизм действия. Римантадин блокирует M₂-каналы вируса группы А, нарушая его способность проникать в клетки. Занамивир, озельтамивир, ингибируя вирусную нейраминидазу, нарушают способность вирусов проникать в здоровые клетки и выход вирионов. Ингибиторы нейраминидазы ослабляют системные проявления вирусной инфекции (лихорадка и др.).

Спектр активности. Римантадин активен в отношении вируса гриппа А, зanamивир, озельтамивир - вирусов гриппа А и В.

Фармакокинетика. Озельтамивир в отличие от зanamивира имеет высокую биодоступность при приеме внутрь.

Таблица 16.12. Фармакокинетическая характеристика противогриппозных препаратов

Препарат	Биодоступность, %	T _{1/2} , час	Метаболизм	Выведение
Римантадин	90	25-36	Не метаболизируется	Почки
Озельтамивир	80-90	7-8	Печень (образуется активный метаболит)	Почки
Зanamивир	Вводится ингаляционно	2,5–5	-	Почки

Нежелательные реакции. Римантадин редко вызывает реакции со стороны ЖКТ и ЦНС. Зanamивир – бронхоспазм, поражение ЦНС (головная боль, головокружение), синусит. Озельтамивир – нарушения со стороны ЖКТ, поражение ЦНС.

Лекарственные взаимодействия. Антихолинергические и антигистаминные препараты могут повышать риск развития реакций со стороны ЦНС.

Показания. Профилактика и лечение гриппа.

Противопоказания. Аллергические реакции, кормление грудью.

Особенности клинического применения у различных категорий пациентов. Римантадин не рекомендуются у детей до 1 года. У лиц пожилого возраста необходимо уменьшение дозы.

ПРЕПАРАТЫ С РАСШИРЕННЫМ СПЕКТРОМ АКТИВНОСТИ

К этой группе относят рибавирин, ламивудин и интерфероны. В качестве противовирусных препаратов наиболее широко используются рекомбинантные интерфероны альфа (Интрон, Роферон).

Механизм действия. Механизм противовирусного действия рибавирина до конца не выяснен. Интерферон нарушают проникновение вирусной частицы в клетку, подавляет синтез мРНК и трансляции вирусных белков, блокируют процесс сборки вирусной частицы (рис. 26.2).

Спектр активности. Рибавирин активен против РС вируса, вируса гепатита С.

Фармакокинетика. Биодоступность рибавирина составляет 45%. $T_{1/2}$ 30-60 ч. Метаболизируется в печени. Выводится преимущественно через почки.

Нежелательные реакции. При прямом контакте с препаратом может быть сыпь, раздражение кожи и слизистых. При системном приеме - анемия, лимфоцитопения, усталость, бессонница. Интерферон - гриппоподобный синдром (80%), анемия, тромбоцитопения, депрессия, алопеция.

Лекарственные взаимодействия. Соединения магния и алюминия снижают биодоступность рибавирина. Интерферон подавляет метаболизм многих препаратов. Показания. Рибавирин - РС-вирусная инфекция, лихорадка Ласса, ГЛПС, вирусный гепатит С. Интерферон - хронический гепатит В, острый и хронический гепатит С.

Противопоказания. Гиперчувствительность, тяжелая почечная и печеночная недостаточность. Беременность, кормление грудью.

Особенности клинического применения у различных категорий пациентов. Рибавирин обладает тератогенным действием, поэтому противопоказан при беременности.

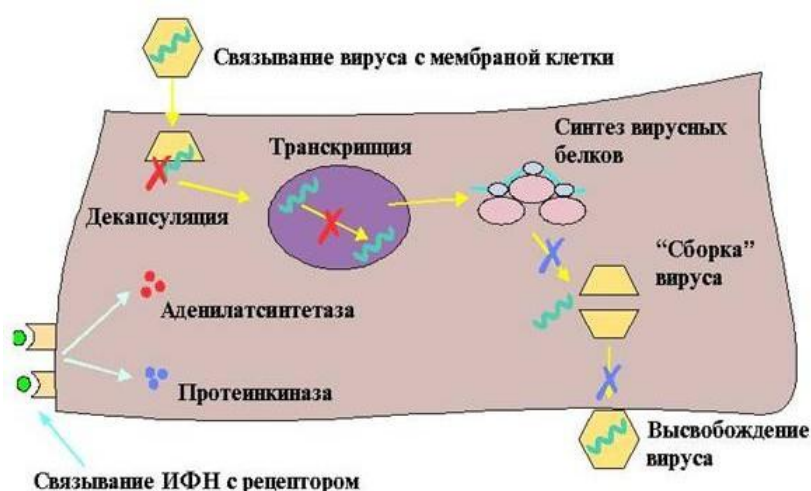


Рис. 26.2. Внутриклеточные механизмы противовирусного действия интерферона.

АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (АРП)

Классификация

- Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ): зидовудин, фосфазид, ставудин, диданозин, зальцитабин, абакавир
- Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ): невирапин, ифавиренц
- Ингибиторы протеазы ВИЧ (ИП): саквинавир, индинавир, ритонавир, нелфинавир, ампренавир

- Комбинированные препараты (ламивудин/зидовудин)

Механизм действия. НИОТ блокируют обратную транскриптазу ВИЧ и избирательно ингибируют репликацию вирусной ДНК. ННИОТ блокируют РНК- и ДНК-зависимую полимеразу. ИП блокируют активный центр протеазы ВИЧ.

Фармакокинетика.

Таблица 26.13. Фармакокинетическая характеристика некоторых АРП

Препарат	Биодоступность, %	T _{1/2} , час	Метаболизм	Выведение
Зидовудин	65	1,1	Печень (P450)	Почки
Ифавиренц	40	40-55	Печень (индуктор P450)	Почки
Индинавир	65	1,5-2	Печень (ингибитор P450)	Почки

Нежелательные реакции. Плохая переносимость АРП одна из самых важных причин низкой комплаентности терапии и высокой частоты отмены АРП. Для НИОТ более характерны митохондриальная токсичность, лактоацидоз, периферическая нейропатия, угнетение костного мозга; для ННИОТ - поражения ЦНС; для ИП – липодистрофия, гиперлипидемия, нефролитиаз.

Лекарственные взаимодействия. Нельзя назначать препараты из группы НИОТ, являющиеся аналогом одного и того же нуклеотида. Необходимо обращать внимание на то является ли АРП индуктором, ингибитором или субстратом системы цитохрома P450.

Показания. Лечение и профилактика ВИЧ инфекции.

Противопоказания. Гиперчувствительность, кормление грудью, беременность, почечная, печеночная недостаточность.

Особенности клинического применения у различных категорий пациентов. Назначение зидовудина беременным, инфицированным ВИЧ, достоверно снижает риск инфицирования ребенка. Для применения у детей разрешены зидовудин, диданозин, ставудин, абакавир, нелфинавир, ритонавир, ифавиренц, ампренавир, зальцитабин, саквинавир.

ХИМИОПРОФИЛАКТИКА ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ЗАРАЖЕНИЯ ВИЧ

Применяется при получении медработниками травм инструментом, контаминированным ВИЧ. Если с момента возможного заражения прошло более 72 ч, проведение химиопрофилактики считается нецелесообразным. Схему выбирают в зависимости от особенностей пациента-источника ВИЧ инфекции.

Базисный режим: зидовудин 0,6 г/сут в 2-3 приема + ламивудин 0,15 г каждые 12 ч.

Расширенный режим: один из базисных режимов + индинавир 0,8 г каждые 8 ч или нелфинавир 0,75 г каждые 8 ч или 1,25 г каждые 12 ч или ифавиренц 0,6 г 1 раз в сутки или абакавир 0,3 г каждые 12 ч.

26.3. ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Показания к применению в стоматологии

В стоматологической практике противогрибковые ЛС наиболее часто применяются местно для лечения кандидоза полости рта, который относится к поверхностным кандидозам. Для последних характерно поражение слизистых оболочек (полость рта, пищевод, влагалище) и кожи. При нарушениях иммунитета инфекция приобретает хроническое течение, и может перейти в системную форму с поражением внутренних органов. Наиболее тяжелой формой является инвазивный кандидоз. При системных поражениях кроме *C.albicans* могут встречаться такие возбудители как *Aspergillus* spp., *Rhizopus* spp., *Fusarium* spp. и другие грибы.

Дрожжевые грибы рода *Candida* являются постоянными обитателями полости рта. На фоне применения антибиотиков и нарушений иммунитета (сахарный диабет, онкологические заболевания, прием иммуносупрессивных препаратов, ВИЧ-инфекция) они могут вызвать кандидоз полости рта, который проявляется в виде афтозного стоматита, кандидозной лейкоплакии, «протезного» стоматита, лекарственного стоматита и слизисто-кожных форм поражения. Кандидозный стоматит может быть проявлением системной грибковой инфекции.

Классификация

Противогрибковые препараты в зависимости от химической структуры разделяются на несколько групп, отличающихся по спектру активности, фармакокинетике, переносимости и показаниям к применению (см таб. 26.14).

Таблица 26.14. Классификация противогрибковых препаратов

ГРУППЫ		ПРЕДСТАВИТЕЛИ
Полиены		Нистатин
		Натамицин
		Амфотерицин В
		Липосомальный Амфотерицин В
Азолы	Для системного применения	Кетоконазол
		Флуконазол

		Итраконазол
	Для местного применения	Клотримазол
		Миконазол
		Бифоназол
Аллиламины		Тербинафин
		Нафтифин
Эхинокандины		Каспофунгин

Значение таких препаратов, как калия йодид, гризеофульвин, хлорнитрофенол, флуцитозин в настоящее время существенно снизилось.

ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ ПОЛИЕНОВ

Включает амфотерицин В, нистатин, натамицин. Леворин потерял свое клиническое значение.

Фармакодинамика. Механизм действия связан с нарушением синтеза эргостерола клеточной мембраны гриба.

НИСТАТИН

Препарат узкого спектра, действующий только на дрожжеподобные грибы рода *Candida*.

Фармакокинетика. Практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте, с поверхности кожи и при интравагинальном применении. Эффект проявляется только при непосредственном контакте с грибами. Не эффективен для профилактики кандидоза.

Нежелательные реакции. Хорошо переносится. При приеме внутрь в высоких дозах - диспепсические расстройства.

Показания. Кандидоз слизистых оболочек полости рта, пищевода, кишечника, влагалища. Кандидоз кожи. В стоматологии применяется в виде суспензии 100000 ЕД/мл, мази 100000 ЕД/г; при кандидозе полости рта и глотки рассасывать по 1 таблетке (500000 ЕД) каждые 6-8 ч после еды.

НАТАМИЦИН

По сравнению с нистатином имеет более широкий спектр активности: грибы рода *Candida* и *Fusarium*. Применяется местно и внутрь.

Показания. Кандидозы полости носа, рта, кишечника и кожи, кандидозный вульвовагинит, баланопостит, инфекции глаз (конъюнктивит, блефарит, кератит). В стоматологической практике используется 2,5% суспензия по 0,5-1,0 мл каждые 4-6 ч.

АМФОТЕРИЦИН В

Обладает широким спектром действия: *Candida* spp., криптококки, большинство мицелиальных и диморфных грибов. Дерматомицеты устойчивы. Единственный полиеновый антибиотик для внутривенного введения.

Фармакокинетика. Практически не всасывается в ЖКТ. Проникает во многие органы и ткани, плохо проходит через ГЭБ. $T_{1/2}$ составляет 24-48 ч, но при систематическом применении может возрастать до 15 дней, вследствие кумуляции в тканях. Выделяется почками.

Показания. Тяжелые формы системных микозов. Может применяться местно при резистентности к другим антимикотикам. В стоматологической практике используются 3% крем или мазь. Субстанция амфотерицина В для внутривенного введения не совместима с растворами электролитов.

Противопоказания. Нарушения функции печени, почек; сахарный диабет; анемия; агранулоцитоз.

Нежелательные реакции. Часто: нефротоксические реакции; лихорадка, озноб, миалгия при введении препарата; аллергические реакции. Реже гипотония, нейро- и гематотоксические реакции; флебиты.

ЛИПОСОМАЛЬНЫЙ АМФОТЕРИЦИН В

Является лекарственной формой на основе липидных носителей. Встроенный в мембраны липосом амфотерицин В интактен по отношению к нормальным тканям и высвобождается только при контакте с грибковой клеткой. Главным преимуществом является его хорошая переносимость. Спектр активности идентичен обычному амфотерицину В. Возможно применение в более высоких дозах.

ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ АЗОЛОВ

Группа азолов представлена препаратами для местного (клотримазол, миконазол, эконазол, кетоконазол и др.) и системного применения (кетоконазол, флуконазол, итраконазол). Препараты для местного применения не имеют принципиальных отличий друг от друга.

Фармакодинамика. Механизм действия связан с блокадой превращения ланостерола в эргостерол.

КЛОТРИМАЗОЛ

Широкий спектр противогрибковой активности. Основное значение имеет активность против грибов рода *Candida*. В стоматологии используется местно в виде 1% раствора или крема.

Нежелательные реакции. Эритема, жжение, зуд, периоральный дерматит, фолликулит.

Показания. Дерматомикозы, кандидоз кожи, полости рта, глотки, кандидозный вульвовагинит.

МИКОНАЗОЛ

Спектр активности сравним с клотримазолом. В стоматологии применяется в виде 2% геля (предпочтителен при кандидозной лейкоплакии и хроническом слизисто-кожном кандидозе), 2% жидкости для наружного применения или спиртового раствора.

КЕТОКОНАЗОЛ

Активен в отношении *Candida* spp., дерматофитов, диморфных грибов.

Фармакокинетика. Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность – 75%. Плохо проходит через ГЭБ. Выделяется преимущественно через ЖКТ. $T_{1/2}$ – 6-10 ч.

Показания. Дерматомикозы, онихомикоз, поверхностный кандидоз. Не используется при инвазивных микозах. В стоматологии может применяться местно в виде 2% крема.

Нежелательные реакции. Диспепсические расстройства, нарушения со стороны печени, эндокринной системы, нейротоксичность при приеме внутрь.

Лекарственные взаимодействия. Ингибитор микросомальных ферментов печени. Повышает концентрацию в крови циклоспорина, глюкокортикоидов, непрямых антикоагулянтов.

Особенности применения у различных категорий пациентов. Проникает через плацентарный барьер при приеме внутрь. Не применять при нарушении функции печени.

ФЛУКОНАЗОЛ

По сравнению с другими азолами обладает лучшей переносимостью. Активен в отношении грибов рода *Candida* (кроме *C.krusei* и *C.glabrata*), криптококка, диморфных грибов.

Фармакокинетика. Полностью всасывается в ЖКТ. Биодоступность (>80%) не зависит от приема пищи. Хорошо проникает в различные ткани, проходит через ГЭБ. Выводится преимущественно почками. $T_{1/2}$ - 30 ч, возрастает при почечной недостаточности.

Показания. Инвазивный и поверхностный кандидоз (кроме случаев, вызванных *C.krusei* и *C.glabrata*). Криптококкоз, дерматомикозы.

Нежелательные реакции. Диспепсические расстройства; повышение активности трансаминаз.

Лекарственные взаимодействия. Повышает концентрацию глипизида, циклоспорин, теофиллина, непрямых антикоагулянтов.

Особенности клинического применения у различных категорий пациентов. У пожилых людей и при сниженной функции почек возможна кумуляция (требуется коррекция дозы).

ИТРАКОНАЗОЛ

Более широкий спектр активности по сравнению с флуконазолом. Важное значение имеет активность по отношению к аспергиллам и некоторым другим мицелиальным грибам.

Фармакокинетика. Хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность выше при приеме во время еды (более 80%). Хорошо проникает в эпидермис, ногтевые пластинки, легкие, печень, кожу, кости и др. Не проникает через ГЭБ. Метаболизируется в печени, экскретируется преимущественно через ЖКТ. $T_{1/2}$ - 30-45 ч, не изменяется при почечной недостаточности.

Показания. Системный аспергиллез, споротрихоз, кандидоз (поверхностный и системный), поверхностные микозы, некоторые другие виды грибковой инфекции.

Нежелательные реакции. Диспепсические расстройства, головные боли, водно-электролитные нарушения (гипокалиемия, отеки), артериальная гипертензия.

Лекарственные взаимодействия. Ингибирует микросомальные ферменты печени (цитохром P450), увеличивает концентрацию в крови непрямых антикоагулянтов, пероральных сахароснижающих препаратов, циклоспорина, дигоксина и др.

Таблица 26.15. Лекарственные взаимодействия кетоконазола и итраконазола

Препараты	Эффект
Антациды, холиноблокаторы, H ₂ -блокаторы и ингибиторы протонного насоса	Ухудшают всасывание и снижают концентрацию препаратов в крови
Цизаприд, терфенадин, сахароснижающие препараты	Риск развития смертельных аритмий, усиление токсического действия

Циклоспорин, варфарин, кортикостероиды, дигоксин, фенитоин	Кетоконазол и способствует повышению концентрации препаратов в крови
Изониазид, теофиллин, рифампицин	Снижают уровень препаратов в плазме
Оральные контрацептивы	Снижение надежности

Особенности клинического применения у различных категорий пациентов. Необходим контроль функции печени и электролитного баланса (у пациентов с сердечной недостаточностью).

ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ АЛЛИЛАМИНОВ

Включает нафтифин (для местного применения) и тербинафин, применяемый как местно, так и внутрь. Активны в отношении дерматофитов, грибов рода *Candida* и ряда других грибов.

ТЕРБИНАФИН

Фармакокинетика. Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность 70%. Высокие концентрации в эпидермисе и ногтевой пластинке. Метаболизируется в печени, выводится почками. $T_{1/2}$ - 17 ч.

Показания. Онихомикозы, дерматомикозы, поверхностный кандидоз.

Нежелательные реакции. Диспепсические расстройства, изменение вкуса. Эпидермальный некролиз (редко).

Лекарственные взаимодействия. Хлорамфеникол могут повышать, а рифампицин и фенобарбитал снижать концентрацию тербинафина в крови.

Таблица 26.16. Названия и дозировки основных противогрибковых препаратов

Генерическое название	Торговое название	Дозы
		<i>Внутрь</i>
		Взрослые: 500 тыс.–1 млн ЕД каждые 6 ч в течение 7–14 дней; при кандидозе полости рта и глотки рассасывать по 1 табл. каждые 6–8 ч после еды.
Нистатин	Нистатин	Дети: 125–250 тыс. ЕД каждые 6 ч в течение 7–14 дней.
		<i>Местно</i>

		Мазь наносят на пораженные участки кожи 2 раза в сутки.
		<i>В/в</i> Взрослые и дети: тест-доза 1 мг в 20 мл 5% р-ра глюкозы в течение 1 ч; лечебная доза 0,3–1,5 мг/кг/сут. Правила введения лечебной дозы: разводят в 400 мл 5% р-ра глюкозы, вводят со скоростью 0,2–0,4 мг/кг/ч.
Амфотерицин В	Амфотерицин В, Фунгизон	<i>Местно</i> Мазь наносят на пораженные участки кожи 1–2 раза в сутки.
Клотримазол	Канестен, Лотримин	Крем и р-р наносят на пораженные участки кожи с легким втиранием 2–3 раза в сутки. При кандидозе полости рта и глотки — обрабатывают пораженные участки 1 мл р-ра 4 раза в сутки.
Миконазол	Дактарин, Ланадерм	Крем наносят на пораженные участки 2 раза в сутки. При кандидозе полости рта – гель по 1/2 дозирочной ложечки (в 1 ложечке - 124 мг миконазола) 4 раза в сутки.
		<i>Внутрь</i> Взрослые: 0,1–0,6 г/сут в 1 прием; дозы и длительность зависят от вида инфекции. Дети: при кандидозе кожи и слизистых оболочек — 1–2 мг/кг/сут в 1 прием; при системном кандидозе и криптококкозе — 6–12 мг/кг/сут в 1 прием.
Флуконазол	Дифлюкан, Микосист	<i>В/в</i> Взрослые: 0,1–0,6 г/сут в 1 введение. Дети: при кандидозе кожи и слизистых оболочек — 1–2 мг/кг/сут в 1 введение; при системном кандидозе и криптококкозе — 6–12 мг/кг/сут в 1 введение.

		В/в вводят путем медленной инфузии со скоростью не более 10 мл/мин.
Итраконазол	Каназол, Орунгал	Взрослые 0,1–0,6 г каждые 12–24 ч, доза и длительность курса зависят от вида инфекции.
		<i>Внутрь</i> Взрослые: 0,25 г/сут в 1 прием. Дети старше 2 лет: масса тела до 20 кг — 62,5 мг/сут, 20–40 кг — 0,125 г/сут, более 40 кг — 0,25 г/сут, в 1 прием.
Тербинафин	Ламизил, Тербизил	<i>Местно</i> Крем или спрей наносят на пораженные участки кожи 1–2 раза в сутки в течение 1–2 нед.

Контрольные вопросы

1. Препарат выбора при эмпирической терапии флегмоны клетчаточных пространств шеи:
 - а. метронидазол
 - б. гентамицин
 - в. пенициллин
 - г. амоксициллин/клавуланат
 - д. ко-тримоксазол
2. Возбудителем фурункула лицевой области является:
 - а. *H. influenzae*
 - б. *E. coli*
 - в. *B. fragilis*
 - г. *S. aureus*
 - д. *M. catarrhalis*
3. Какое заключение правильно в отношении терапии актиномикоза:
 - а. препаратом выбора является пенициллин
 - б. препаратом выбора является флуконазол
 - в. длительность терапии составляет 2 месяца
 - г. альтернативная терапия проводится гентамицином
 - д. при аллергии на пенициллины назначаются макролиды

4. Для профилактики эндокардита в стоматологической практике применяется:
- а. ципрофлоксацин
 - б. эритромицин
 - в. оксациллин
 - г. метронидазол
 - д. амоксициллин
5. Какие из перечисленных препаратов относятся к противогерпетическим:
- а. ацикловир
 - б. занамивир
 - в. фамцикловир
 - г. ламивудин
 - д. валацикловир
6. Для базового режима профилактики парентерального заражения ВИЧ используют комбинацию:
- а. зидовудин + ламивудин
 - б. ламивудин + ифавиренц
 - в. ритонавир + ампренавир
 - г. нелфинавир + индинавир
7. К азолам относится:
- а. натамицин
 - б. тербинафин
 - в. флуконазол
 - г. нистатин
 - д. каспофунгин
8. В качестве системного препарата используется:
- а. гризеофульвин
 - б. клотримазол
 - в. флуконазол
 - г. миконазол
 - д. нистатин
9. Фактором риска кандидоза полости рта не является:
- а. использование антибиотиков широкого спектра действия
 - б. сахарный диабет

- в. цитостатики
- г. ацетилсалициловая кислота
- д. кортикостероиды

10. Для местного лечения кандидоза полости рта не применяется:

- а. нистатин
- б. амфотерицин В
- в. натамицин
- г. клотримазол
- д. каспофунгин

Глава 27

Антисептики и дезинфектанты

Показания к применению в стоматологии

Высокая актуальность проблемы эффективности дезинфекции и стерилизации в стоматологии очевидна при учете того что, среди пациентов могут быть больные различными инфекционными заболеваниями, вирусо- и бактерионосители. При проведении манипуляций существует реальная опасность заражения пациентов и медперсонала вирусами ВИЧ-инфекции, гепатитов, герпеса, патогенными микроорганизмами. На поверхностях в рабочих помещениях оседает большое количество микроорганизмов, которые в виде аэрозоля с каплями крови, слюны, опилками твердых тканей зуба распыляются при работе бормашины на расстоянии вокруг около метра. Для лечения пациентов используются инструменты, имеющих сложную конфигурацию, затрудняющую их обработку. Риск возникновения в этих условиях внутрибольничных инфекций возрастает. Количество гнойно-воспалительных осложнений даже после «чистых» операций составляет около 30%. Все это повышает требования к современным средствам, используемых как антисептики и дезинфицирующие средства.

Определение фармакологической группы

В повседневной практике стоматолога большое внимание уделяется *асептике* – предупреждению попадания микроорганизмов в рану, ткани, органы, полости тела больного при лечебных и диагностических манипуляциях. Это достигается благодаря проведению профилактических мероприятий (мытьё рук, использование одноразовых инструментов, перчаток), использованию современных дезинфицирующих и антисептических средств. В отличие от асептики *антисептика* представляет собой комплекс мероприятий по уничтожению микроорганизмов, в ране, ткани и т. д.

Дезинфицирующие средства (дезинфектанты) – противомикробные препараты, не обладающие избирательностью действия, применяющиеся для предотвращения распространения инфекции, что достигается обеззараживанием медицинских инструментов, аппаратов, посуды, помещений, выделений пациентов.

Антисептические средства (антисептики) – аналогичные средства, применяющиеся, как правило, наружно, хотя некоторые могут использоваться для деконтаминации ЖКТ, мочевыделительной системы, промывания полостей.

Обеззараживание изделий многократного медицинского назначения складывается из нескольких этапов: дезинфекция, предстерилизационная очистка и стерилизация.

Дезинфекция – это физический или химический процесс, в результате которого уничтожаются почти все микроорганизмы, кроме спор бактерий. При этом возможно не полное уничтожение микроорганизмов, а снижение их числа до уровня, безопасного для организма.

Предстерилизационная очистка – это механическое удаление инородного, в первую очередь органического материала с обеззараживаемой поверхности.

Стерилизация – это полное уничтожение всех микроорганизмов, включая споры бактерий.

Используемые для уничтожения микроорганизмов антисептические и дезинфицирующие средства называют *биоцидами*.

Биоциды должны отвечать ряду требований. Они должны действовать не только на бактерии и грибы, но и быть активными в отношении спор, вирусов гепатита и иммунодефицита человека, микобактерий туберкулеза. Важно, чтобы экспозиция препарата была по возможности более короткой.

Антисептическое средство не должно обладать местным раздражающим действием, минимальными аллергизирующими и токсическими свойствами, минимально всасываться с места его нанесения.

Дезинфицирующее средство не должно вызывать коррозии металлов и повреждать другие материалы, входящие в состав медицинского оборудования, сохранять активность в присутствии органических веществ (крови, слизи, мочи и т.д.), не оказывать токсического и аллергизирующего действия на медицинский персонал, легко отмываться с обрабатываемой поверхности, не иметь раздражающего действия и запаха. Кроме того, дезинфицирующее средство должно быть простым в применении, хорошо растворяться в воде, иметь длительный срок хранения и быть экологически безопасным и недорогим.

Согласно этим требованиям, круг химических соединений, которые могут быть использованы в стоматологической практике в качестве антисептиков и дезинфектантов, весьма ограничен. Каждое из этих соединений имеет свои преимущества и недостатки.

В процессе использования биоцидов у многих микроорганизмов может формироваться устойчивость к тем или иным антисептикам и дезинфектантам. Различные микроорганизмы обладают неодинаковой чувствительностью к биоцидам (рис. 27.1).



Рис. 27.1. Сравнительная резистентность микроорганизмов к антисептическим и дезинфицирующим средствам (По Russel A.D., Furr J.R., Maillard J.J., 1997).

Стандартизация антисептиков. Различия в скорости и полноте действия разных антисептиков требуют их стандартизации путем сравнения с веществом, обладающим «эталонной» антисептической активностью. Таким веществом служит фенол. Исторически фенол, или карболовая кислота, – прототип всех антисептиков. Возможность его применения для обеззараживания открыл в 1865 великий английский хирург Дж. Листер, обнаружив, что предоперационная обработка рук хирурга, инструментов и кожи больного фенолом резко снижает частоту послеоперационных инфекций. Феноловый коэффициент любого антисептика находят путем деления обратной величины его минимально действующей концентрации на обратную величину минимально действующей концентрации фенола, причем обе величины определяют в одних и тех же условиях и в отношении одних и тех же микроорганизмов.

Хотя феноловый коэффициент задает основной стандарт, в оценке действия антисептиков остается еще много проблем. Например, вещество может быть высокоактивным по отношению к микроорганизмам, но токсичным для живых тканей. Или оно уничтожает бактерии во внешней среде, но относительно неактивно в организме.

В настоящее время среди различных групп антисептиков выделяют средства высокого, среднего и низкого уровней активности (табл. 27.1).

Таблица 27.1. Уровень активности антисептиков и дезинфектантов в зависимости от воздействия на различные микроорганизмы. (По Favero N.S., Bond W.W., 1991).

Уровень активности	«Цидный» эффект		
	Бактерии	Грибы ¹	Вирусы

	Споры	Микобактерии	Вегетативные формы		Безоболочечные	Оболочечные
Высокий	+ ²	+	+	+	+	+
Средний	- ³	+	+	+	± ⁴	+
Низкий	-	-	+	±	±	+

¹ Включая большинство спор.

² При длительной экспозиции и высокой концентрации дезинфектанта и незначительном количестве спор.

³ Некоторые дезинфектанты со средней активностью, например гипохлориты, могут обладать некоторой спороцидной активностью, в то время как большинство, например спирты и фенолы, в отношении спор не активны.

⁴ Отдельные дезинфектанты со средней активностью проявляют некоторую активность в высокой концентрации и при длительной экспозиции.

К антисептикам и дезинфектантам высокого уровня относятся, например, альдегиды (формальдегид, глутаровый альдегид, янтарный диальдегид), кислородосодержащие препараты (водорода пероксид, калия перманганат). Они обладают выраженными антимикробными свойствами в отношении всех вегетативных микроорганизмов и части спор. Их обеззараживающее действие достигается при кратковременной экспозиции (10-45 мин). Среди средств среднего уровня можно назвать галогены (йодистые, хлорактивные и др. препараты), спирты, фенол и его производные (тимол, триклозан, фенол). К веществам низкого уровня относятся, в частности, поверхностно активные соединения: четвертичные аммониевые соединения (бензалкония хлорид, цетилпиридиния хлорид), бигуаниды (хлоргексидина биглюконат).

Классификация.

Традиционно антисептики и дезинфектанты делятся по химической структуре на органические и неорганические соединения, которые можно разделить на несколько основных групп:

1. Альдегиды и альдегидсодержащие.
2. Кислородсодержащие или окислители.
3. Галогены и галогенсодержащие.
4. Спирты.
5. Поверхностно-активные вещества (ПАВ).
6. Фенол и его производные.
7. Красители.
8. Соли металлов

9. Кислоты

Кроме приведенного деления, антисептики и дезинфектанты делятся по своему назначению (стерилизация поверхностей, инструментов, обработка кожи рук, слизистых оболочек и т.д.).

Альдегиды

В группу альдегидов или альдегидсодержащих веществ относятся *формальдегид*, *глутарал (глутаровый альдегид)*, *янтарный диальдегид* и др. Все они являются дезинфицирующими средствами высокого уровня.

Показания к применению в стоматологии: дезинфекция стоматологического оборудования, например, наконечников; альдегиды включают в состав некоторых пломбировочных материалов (резорцин-формалиновая паста).

Механизм действия. Эффект в отношении всех видов микроорганизмов осуществляется за счет алкилирования карбоксильных, amino- и сульфгидрильных групп аминокислот и подавления таким путем синтеза белков.

Фармакодинамические эффекты. В практике используются дезодорирующий, дезинфицирующий и стерилизационный эффекты альдегидов. Их бактерицидные, вируцидные, фунгицидные свойства обеспечивают широкий спектр активности против бактерий, грибов, вирусов, микобактерий. Среди препаратов этой группы наибольшей антимикробной активностью обладает глутарал. В отношении спор водные растворы альдегидов обладают низкой эффективностью, которая повышается при pH 7,5-8,5, комбинации альдегида со спиртом.

Положительными качествами этой группы препаратов являются отсутствие или низкая корродирующая активность в отношении металлов и отсутствие резких запахов (кроме формалина). Недостатками их является высокая токсичность (см. ниже), требующая проводить работу с ними в отсутствии пациентов, и выраженная способность фиксировать органические загрязнения – кровь, слизь, гной и т.д., что требует предварительной отмывки медицинских изделий с помощью ватно-марлевых тампонов или использования их комбинации с ПАВ.

Фармакокинетика. Возможно всасывание через кожу и слизистые оболочки. Растворы стабильны в течение 14 дней.

Нежелательные действия.

Местные: выраженное раздражающее действие на кожу и слизистые глаз, носа; резкий запах; пары формальдегида вызывают раздражение дыхательных путей, кашель, дисфагию, спазм и отек гортани, бронхит и пневмонию, в редких случаях – отек легких; могут оказывать канцерогенное действие; при попадании внутрь – клиническая картина химического ожога пищеварительного тракта (рвота с кровью, жажда, токсический шок).

Системные: диспептические явления, поражение ЦНС (психомоторное возбуждение, головная боль, нарушения сна, расстройства зрения, атаксия, судороги, потеря сознания), метаболический ацидоз, токсические гепато- и нефропатия, почечная недостаточность.

Лекарственные взаимодействия. Водные растворы являются дезинфектантами среднего уровня, но при оптимальных условиях – рН 7,5-8,5 или в комбинации со спиртами (этиловым, изопропиловым) их дезинфицирующую активность повышается до дезинфектантов высокого уровня, т.е. приобретаются выраженные антимикробные свойства в отношении всех вегетативных микроорганизмов и части спор. Так, бактерицидное действие 2% раствора глутарала усиливается 70% раствором изопропанола (изопропилового спирта), осуществляясь при этом в течение 10 мин; гибель спор наступает в течение 3-10 ч. Водные растворы формальдегида (1-10%) оказывают бактерицидное действие в сроки от 6 до 1 ч, а спиртовой – через 15-20 мин.

Препараты

Формальдегид (формальдегида раствор) применяется в концентрациях 1-10%, вызывая гибель микроорганизмов и спор в течение 1-6 ч. Водные растворы формальдегида (0,5-1%), использовавшиеся длительное время с целью дезинфекции рук, в настоящее время применяются редко, так как оказывают выраженное раздражающее действие на кожу и слизистые, а также в связи с резким специфическим запахом. Применяется в основном для дезинфекции инструментария.

Чаще используется 37% раствор формальдегида с добавлением спирта метилового, так называемый «формалин», который применяется для стерилизации наконечников.

Формалин используется при приготовлении резорцин-формалиновых смеси и пасты, которые применяются для дезинфекции и пломбирования труднопроходимых каналов зуба (по методу Альбрехта, 1912). В настоящее время от использования резорцин-формалинового метода отказываются, так как отдаленном периоде после лечения возникают рецидивы эндодонтической патологии, отмечается значительная сложность при перелечивании каналов

зубов, изменение цвета коронки зуба, ее колкость и хрупкость. Кроме того, имеются данные о системном распределении препарата в организме человека.

Глутарал (глутарал-Н, деконес Денталь, эригид форте, АДС-521) применяется в виде 2% раствора для стерилизации стоматологического и другого инструментария, некоторых протезных материалов.

Выпускается в двухкомпонентной системе (2% раствор в банках и бутылках по 1-30 л и порошок, состоящий из активатора – щелочных агентов, ингибитора коррозии, индикатора или красителя в пленочных упаковках по 10 и 300 г); в виде концентрата жидкого и концентрата жидкого в смеси с ЧАС.

Янтарной кислоты диальдегид (гигасепт ФФ) по антимикробной активности не уступает глутаралу, но менее токсичен. Комбинация с диметокситетрагидрофураном усиливает обеззараживающие свойства янтарного диальдегида и обуславливает высокую эффективность при стерилизации медицинских изделий.

Выпускается в виде 11% жидкого концентрата с 3% диметокситетрагидрофурана во флаконах, канистрах бочках по 2, 5 и 200 л.

К альдегидам также относится **метенамин** (гексаметилентетрамин, уротропин), применяемый для лечения воспалительных заболеваний мочевых путей.

Кислородсодержащие препараты

К кислородсодержащим веществам (окислителям) относятся – *водорода перекись, калия перманганат.*

Показания к применению в стоматологии. Водорода пероксид используется для дезинфекции и предстерилизационной обработки стоматологического оборудования (зеркал, наконечников, наконечников для слюноотсосов, пылесосов и др.), обработки корневых каналов; в виде 3% раствора используется для промывания ран, полоскания полости рта а также обеспечения гемостаза. Водные растворы калия перманганата (0,1-0,5%) используются как антисептическое средство для промывания ран, полоскания полости рта.

Механизм действия. Кислородсодержащие препараты являются сильными окислителями. В результате выделения атомарного кислорода активизируется образование свободных радикалов, что приводит к повреждению клеточной мембраны и ДНК микробной клетки.

Фармакодинамические эффекты: Достоинством препаратов этой группы является хорошая очищающая способность, безопасность, экологичность. Кислородсодержащие

вещества обладают широким спектром антимикробной активности в отношении бактерий, микобактерий, грибов, вирусов, спор бактерий. Их растворы не имеют запаха.

При контакте перекиси водорода с поврежденной кожей или слизистыми оболочками под влиянием каталаз высвобождается молекулярный кислород, при этом происходит механическое очищение и инактивация органических веществ (протеины, кровь, гной). Большое значение в данном случае имеет механическое очищение поврежденных тканей. Антисептическое действие не является стерилизующим, при применении перекиси водорода происходит лишь временное уменьшение количества микроорганизмов. Обильное пенообразование способствует тромбообразованию и остановке кровотока из мелких сосудов. Калия перманганат же в присутствии органических веществ отщепляет атомарный кислород, антисептическое действие которого выражено в большей степени, чем молекулярного. Атомарный кислород обеспечивает антимикробное и дезодорирующее действие, а образующая окись марганца оказывает вяжущее действие. Для дезодорирующего эффекта применяют 0,01-0,1% растворы. Растворы калия перманганата в разведении 1:10000 вызывают гибель многих микроорганизмов в течение 1 ч.

Фармакокинетика. Возможно всасывание с поверхности кожи и слизистых оболочек.

Нежелательные действия. В высоких концентрациях кислородсодержащие вещества обладают раздражающим и прижигающим действием. При частом использовании отмечено снижение чувствительности микрофлоры, контаминация рабочих растворов.

Водорода пероксид (6%) может вызывать коррозию некоторых металлов и обесцвечивание обрабатываемых тканей, оказывать резорбтивное действие. Растворы нестабильны при хранении, особенно на свету и при $pH > 10$ или $pH < 4$.

Лекарственные взаимодействия. В присутствии цианидов, азидов, сульфитов активность кислородсодержащих веществ снижается. Действие водорода пероксида усиливается в присутствии фенолов, железа, меди, марганца, аскорбиновой кислоты. При взаимодействии калия перманганата с органическими (уголь, сахар, танин) и легко окисляющимися веществами может произойти взрыв.

Недостаточность каталазы и акаталазия: представляют собой наследственные заболевания, проявляющиеся в подростковом возрасте рецидивирующими изъязвлениями десен. В более тяжелых случаях возникает альвеолярная гангрена, атрофия десен, выпадение зубов. Злокачественная форма характеризуется распространением гангрены на мягкие ткани и кости челюстей. Описаны также и бессимптомные случаи. У таких больных применение перекиси водорода не сопровождается выделением пузырьков кислорода, а цвет крови

становится коричнево-черным. Люди с гипокаталазией и особенно с акаталазией обладают высокой чувствительностью к спиртным напиткам из-за уменьшения скорости окисления этилового спирта. Специфического лечения акаталазии не существует. При наличии воспалительных очагов используют антибиотики, сульфаниламиды, антисептические средства и т.д.

Препараты

Водорода пероксид (перекись водорода, перекиси водорода раствор, перекиси водорода раствор концентрированный – пергидроль) используется в виде 3% водного раствора для дезинфекции и дезодорации кожи, слизистых оболочек, ран; 0,25-1% раствор для полосканий при стоматите; 3% - для предстерилизационной обработки стоматологического оборудования (зеркала, наконечники, наконечники для слюноотсосов, пылесосов и др.)

Выпускается в виде 3%, 7,5-11% и 33% растворов во флаконах, бутылках, канистрах по 25, 40, 50, 90, 100, 1000 мл, 10, 20 кг.

Калия перманганат используется в виде 0,01-0,1% водного раствора как антисептическое средство для промывания ран и полоскания полости рта, при язвенно-некротических гингивитах и стоматитах для ускорения отторжения некротизированных тканей. При катаральном воспалении слизистой оболочки рта и в период эпителизации эрозивно-язвенных поверхностей препарат не применяется, так как может повредить вновь образующиеся эпителиальные клетки. В разведении 1:10000 вызывает гибель многих микроорганизмов в течение 1 ч.

Выпускается в виде порошка в пакетах, банках, пробирках, флаконах по 1, 3, 5, 15 г.

Галогены и галогеносодержащие соединения

К группе галогенов и галогеносодержащих препаратов относятся вещества, имеющие в своей структуре фтор, хлор, бром, йод часто в соединении с кислородом. Они являются сильными окислителями, оказывают быстрое бактерицидное действие. В результате быстрого высвобождения галогена (в ряде случаев и кислорода) из неорганических соединений развивается повреждающее влияние не только на микроорганизмы, но и ткани. С давних пор в медицине используются препараты элементарного йода (йода раствор спиртовой, йода раствор в водном растворе калия йодида – раствор Люголя). Позже стали применять органические йод- и фторсодержащие соединения, не повреждающие ткани.

Активность и агрессивность галогенов убывают с увеличением молекулярной массы: фтор → хлор → бром → йод.

Соединения хлора

Соединения хлора (*хлорная известь, хлорамин, натрия гипохлорит*) являются традиционными средствами для дезинфекции, используемые в нашей стране в любой отрасли, хотя во всем мире от них уже отказались. Эти средства токсичны, негативно влияют на живые ткани, разрушают материалы, являются источником образования диоксинов – чрезвычайно опасного класса токсичных соединений.

В стоматологии применяются как в качестве антисептиков, так и в качестве дезинфектантов.

Механизм действия: при растворении хлорактивных соединений в воде происходит образование хлорноватистой кислоты с последующим высвобождением свободного хлора и активного кислорода, вызывающих денатурацию белков и нуклеиновых кислот, а также подавляющих некоторые ферментные реакции в микробной клетке.

Фармакодинамические эффекты. Хлорактивные соединения обладают бактерицидным, вирулицидным, фунгицидным, а в больших концентрациях и спороцидным действием; используется дезинфицирующий эффект.

Фармакокинетика. Возможно всасывание с поверхности кожи и слизистых оболочек.

Нежелательные действия: резкий запах, раздражение слизистых оболочек глаз и верхних дыхательных путей; обесцвечивают окрашенные изделия, вызывают коррозию металлов.

Лекарственные и другие взаимодействия: инактивируются органическими веществами.

Препараты

Хлорная известь в настоящее время не используется в клинической практике из-за плохой растворимости, низкой стабильности растворов, раздражающего действия на слизистые оболочки, способности вызывать коррозию металлов и обесцвечивание тканей.

Хлорамин (хлорамин Б) содержит 25-29% активного хлора. Применяется в виде растворимых таблеток. Обладает бактерицидным эффектом в отношении грам(+) кокков, менее активен против грам(-) бактерий, спор и вирусов, не уничтожает цисты *Entamoeba histolytica*. Применяется для обработки помещений, неметаллического инструментария, рук

персонала (0,5% раствор), каналов корня зуба (4-5% раствор), полостей (0,1% раствор), лечения инфицированных ран (1,5-2% раствор).

Стоек при хранении в сухом виде. Рабочими растворами можно пользоваться 15 дней.

Натрия гипохлорит (паркан, хлорокс) применяется в виде 0,5-3% раствора. Может использоваться для очистки и дезинфекции загрязненных ран. Гипохлорит при соприкосновении с белками тканей быстро распадается, высвобождая атомарный хлор, который, соединяясь с аминокруппами, образует хлорамин. В результате протекающих с белками химических реакций пептидные связи разрываются, протеины растворяются, а не свертываются, поэтому гипохлорит обладает, помимо обычного дезинфицирующего, уникальным свойством растворять органическое содержимое корневых каналов: некротические ткани, гной, продукты распада или обрывки экстирпированной пульпы.

Соединения йода

В стоматологии используют препараты элементарного йода (*йода раствор спиртовой* и др.) и органические соединения йода, представляющие собой резервуар постоянно высвобождающегося молекулярного йода (йодиол и т. п.)

Механизм действия связан с высвобождением йода, который взаимодействует с аминокислотами и жирными кислотами микробов. Раствор йода в соотношении 1: 20 000 вызывает гибель микроорганизмов в течение 1 мин, а спор – в течение 15 мин. Противомикробное действие органических соединений йода проявляется только при контакте с тканями и микроорганизмами, восстанавливающими связанный йод до элементарного.

Фармакодинамические эффекты. Антисептическое действие достигается за счет антибактериального, противовирусного и фунгицидного эффектов; используются также местные раздражающий, противовоспалительный и анальгетический эффекты; препараты элементарного йода в больших концентрациях вызывают прижигающий эффект.

Фармакокинетика. При контакте с кожей и слизистыми оболочками 30% йода превращается в йодиды, а остальная часть в активную форму. Возможно всасывание с поверхности кожи и слизистых. Всасываясь, йод проникает в ткани и органы, избирательно накапливаясь в щитовидной железе. Йод участвует в синтезе тироксина, влияет на липидный обмен, уменьшает свертываемость крови. Выделяется из организма почками, частично кишечником, потовыми и молочными железами.

Нежелательные действия.

Местные: раздражающее действие; высокие концентрации могут вызвать денатурацию белков в месте обработки, окрашивание поверхностей.

Системные: йодизм – ринит, крапивница, отек Квинке, кашель, слезотечение, саливация, тошнота, рвота, головная боль, угреподобная сыпь; токсическое поражение щитовидной железы. У лиц с повышенной индивидуальной чувствительностью к йоду возможно развитие дерматита.

Органические соединения йода менее токсичны.

Лекарственные взаимодействия. Фармацевтически не совместим с эфирными маслами, растворами аммиака. Щелочная или кислая среда, присутствие жира, гноя, крови снижает антисептическую активность йода.

Противопоказания: Гиперчувствительность, возраст до 5 лет. Не рекомендуется с 3 мес. беременности и в период грудного вскармливания. Тяжелые заболевания печени и почек.

Препараты

А) препараты элементарного йода

Йода раствор спиртовой 1%, 2%, 3% является наиболее распространенным антисептическим средством для дезинфекции неповрежденной кожи.

Йода раствор спиртовой 5% содержит элементарный йод (5 частей), калия йодид (2 части) воду и 95% спирт этиловый (поровну до 100 частей); применяется в качестве антисептического средства для обработки кожи и слизистых оболочек при оперативных вмешательствах.

Йод+Калия йодид+Глицерол (Люголя раствор с глицерином) содержит элементарный йод (1 часть), калия йодид (2 части), глицерин (94 части) и воду (3 части), применяется для обработки слизистых оболочек ротовой полости.

Б) органические соединения йода

Йодинол содержит элементарный йод, калия йодид, поливиниловый спирт и воду. Применяется в виде 1% раствора. Комплексное соединение, в котором благодаря наличию поливинилового спирта, замедляется выделение элементарного йода, удлиняется его антисептический эффект и уменьшается раздражающее действие на ткани. Оказывает бактерицидное действие как на грам(+), так и на грам(-) флору (наиболее активно на

стрептококки и кишечную палочку), а также на патогенные грибы. Стафилококки менее чувствительны. Синегнойная палочка устойчива. Применяется для обработки корневых каналов, лечения периодонтита, гнойных хирургических заболеваний, термических и химических ожогов.

Йодонат – препарат, состоящий из 4-5% йода в сочетании с поверхностно-активным веществом; содержит йод, калия йодид, кислоту ортофосфорную, эмульгатор, воду. Обладает высокой бактерицидной активностью в отношении многих грам(+) и грам(-) микроорганизмов, спор, оказывает фунгицидное действие. Применяется в виде 1% раствора (для чего разводится водой в пропорции 1:4,5) как антисептическое средство для обработки операционного поля при хирургических вмешательствах. Применять только в условиях стационара. Активный раствор имеет темно-коричневую окраску, при обесцвечивании раствора антисептическая активность снижается.

Повидон-йод (бетадин, йодовидон, октасепт, повидон йод) – водорастворимый комплекс поливинилпирролидона и йода (концентрация свободного йода – 0,1-1%). Применяется как антисептическое средство. При контакте с кожей и слизистыми оболочками йод постепенно равномерно высвобождается, оказывая местное противомикробное действие в отношении многих микроорганизмов, в том числе микобактерий туберкулеза и спор. Эффект развивается быстро (15-60 сек) и продолжается пока сохраняется окраска на месте нанесения. Осмотическая активность повинилпирролидона обеспечивает отток из раны. Выпускается в различных лекарственных формах: растворы, мази, аэрозоли, средства для хирургической обработки, шампуни, средства для очистки кожи. Растворы повидон-йода могут контаминироваться *Pseudomonas* и другими грам(-) бактериями. Не совместим с другими антисептическими и дезинфицирующими средствами, особенно содержащими ртуть, ферменты, щелочи и окислители.

Повидон-йод+калия йодид (йодопирон, йодопириновая мазь, сульйодопирон). Используется для обработки рук, операционного поля и лечения гнойных ран (I фаза раневого процесса). Выпускается в виде порошка для приготовления растворов (используются 0,1%, 0,5% и 1% растворы), мази, аэрозоли.

Спирты

Спирты используются в медицинской практике в качестве антисептических и дезинфицирующих средств как самостоятельно, так и в качестве растворителей, усиливающих активность других дезинфицирующих средств (поверхностно активные

вещества, йод, альдегиды и др.). При этом используются этиловый, пропиловый и изопропиловый спирты. В России чаще применяется этиловый спирт.

В стоматологии применяются для обработки операционного поля и рук хирурга.

Механизм действия связан с денатурацией белков микробной клетки.

Фармакодинамические эффекты. Антисептический и дезинфицирующий; оказывают бактерицидное действие на грам(+) и грам(-) кокки, бактерии, микобактерии, грибы и вирусы. Бактериальные споры устойчивы, поэтому нельзя использовать для обработки стоматологического инструментария. Возможна контаминация растворов. Антибактериальная активность пропилового и изопропилового спиртов выше, чем этилового, а противовирусная активность – ниже.

Фармакокинетика. Возможно всасывание с поверхности кожи и слизистых оболочек. Оптимальной концентрацией являются 60-90% растворы спиртов. При обработке кожи 70% этанол проникает в более глубокие слои эпидермиса, чем 96%, обладающий дубящим действием.

Нежелательные действия.

Местные: при частом использовании – раздражение и повреждение кожи и слизистых (ожоги).

Системные: всасываясь с обработанных поверхностей, вызывают угнетение ЦНС.

Лекарственные взаимодействия. В присутствии воды активность спиртов повышается; добавление биоцидов увеличивает антисептический эффект за счет снижения летучести спиртов. Соединение спирта с повидон-йодом усиливает повреждающее действие (возможны глубокие химические ожоги кожи), соединения с хлоргексидином – некрозы кожи. Фиксируют органические загрязнения, вызывают повреждение изделий из пластмассы и резины.

Препараты

Этанол (спирт этиловый). В России в качестве антисептика преимущественно используется этанол. Для обработки кожи перед оперативными вмешательствами он применяется в виде водных растворов (40, 70, 90%). В стоматологической практике используется (наряду с эфиром) антисептическое, подсушивающее и обезжиривающее действие при обработке кариозной полости, с тем, чтобы обеспечить лучшую адгезию постоянного пломбирочного материала. За рубежом наряду с этиловым применяются пропиловый и изопропиловый спирты (50, 60%).

Поверхностно-активные вещества (ПАВ)

Поверхностно-активные вещества разделяются по способности ионизироваться в водных растворах их разделяют на катионные, анионные, амфолитные (амфотерные) и неионогенные. В качестве самостоятельных биоцидов, как наиболее активных, используют только катионные и амфолитные ПАВ.

К катонным ПАВ относятся:

- Четвертичные аммониевые соединения (ЧАС): цетилпиридиния хлорид, бензалкония хлорид, деквалиния хлорид, Этилендецилоксикарбонилметилдиметиламмония дихлорид, Бензилдиметилмиристоиламино-пропиламмония хлорида моногидрат.
- Бигуаниды: хлоргексидина биглюконат, полигексаметиленгуанидин, алексидин.
- Диамидины: гексамидин, пропамидин – используются только в комбинациях с другими препаратами.
- Гексагидропиридины: гексетидин.

К амфолитным дезинфектантам относят амфолан, используемый в виде 2% раствора для обработки помещений.

Четвертичные аммониевые соединения

Показания к применению: используются для обработки помещений, предметов обстановки, санитарно-технического оборудования, кожи рук, обработки гнойных ран, воспалительных заболеваний полости рта и т.д.

Механизм действия: обусловлен изменением поверхностного натяжения воды, что способствует очищению кожи и различных предметов от жира, инородных частиц и микроорганизмов, т. е. обеспечивает моющее действие. Кроме того, ЧАС изменяют проницаемость клеточных мембран, денатурируют белки и инактивируют ферменты. Препараты активны в отношении вегетативных форм бактерий, грибов и оболочечных вирусов. Однако не действуют на туберкулезную палочку, споры бактерий и многие вирусы. При нанесении на кожу они образуют пленку, под которой могут остаться живые микроорганизмы. Дезинфицирующий эффект наступает через 0,5-1 ч.

Фармакодинамические эффекты: моющий, дезинфицирующий, антисептический, преимущественно фунгицидный. Некоторые из них обладают местноанестезирующим действием, стимулируют ранозаживление.

Фармакокинетика. Практически не всасываются.

Нежелательные действия: аллергические реакции в виде дерматита, кожного зуда.

Лекарственные и другие взаимодействия. Эффект ЧАС уменьшается поверхностно-активными веществами, в связи с чем они не совместимы с мылами. Адсорбируются пористыми и волокнистыми материалами и удаляются такими материалами из раствора.

Препараты

Бензалкония хлорид (катамин Б, инцидин ликвид, роккал, фарматекс). Наружно применяется в виде 1% водного раствора для первичной или первично-отсроченной обработки ран, профилактики инфицирования госпитальными штаммами, для лечения гнойных ран, дренирования костных полостей при остеомиелите. Дезинфекция помещений, предметов обстановки, санитарно-технического оборудования и изделий медицинского назначения проводится 1-12% водными растворами. Обладает спермацидным эффектом, используется как интравагинальный контрацептив (фарматекс). Применяется как консервант при приготовлении многих ЛС.

Цетилпиридиния хлорид в стоматологии применяется в виде комбинированных препаратов: *церигель* (цетилпиридиний 0,2 г, поливинилбутирал 4 г этанол 96%), для обработки рук медицинского персонала перед хирургическими вмешательствами и другими манипуляциями; *калгель* (с лидокаином) – при болевом синдроме при прорезывании зубов у детей.

Деквалиния хлорид (декамин) обладает антибактериальным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, обладает противовирусным, противогрибковым, противовоспалительным, гемостатическим действием. Используется при кандидозе слизистой оболочки полости рта; воспалительные процессы в полости рта и глотки (тонзиллит, стоматит, фарингит, глоссит, афтозный стоматит) сублингвально или за щеку по 0,15-0,3 мг каждые 3-5 ч, при тяжелом течении инфекций - каждые 2 ч.

Этилендициклокарбонилметилдиметиламмония дихлорид (этоний) – бисчетвертичное аммониевое соединение. Обладает антисептическим, обезболивающим действием и стимулирует процессы регенерации. Эффективен в отношении стрептококков, стафилококков и др. микроорганизмов. В виде 0,5-1% мази применяется для лечения стоматитов, гингивитов, пасты - пульпитов, кариеса зубов. В виде 1% геля этония на гидрофильной основе применяют при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите, герпетических поражениях, эрозивно-язвенных формах красного плоского лишая и

лейкоплакии, декубитальных язвах и лучевых поражениях СОПР Противопоказан при гнойных и гангренозных форм пульпитов.

Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония хлорида моногидрат (мирамистин) – 0,01% раствор обладает бактерицидным, фунгицидным, вирулицидным, иммуностимулирующим, ранозаживляющим действием, снижает резистентность микроорганизмов к антибиотикам. Применяется для лечения гнойных ран в виде орошений, при лечении периодонтита, гигиенической обработки съемных протезов.

Бигуаниды

Бигуаниды – одна из самых широко применяемых во всем мире группа биоцидов. В России в основном используется хлоргексидин в виде глюконата (гебитан) и биглюконата и полигексаметиленгуанидин.

Показания к применению: используются для обработки помещений, медицинского и санитарно-технического оборудования, операционного поля и рук хирурга, обработки гнойных ран, при гнойно-воспалительных заболеваниях слизистой полости рта и пародонта, дезинфекции съемных протезов и др.

Механизм действия: обусловлен повреждением клеточной мембраны за счет сильноосновной группы, связанной с липофильными участками, нарушением АТФазного комплекса и коагуляцией содержимого микробной клетки.

Фармакодинамические эффекты: моющий, дезинфицирующий, антисептический.

Фармакокинетика. Практически не всасываются с поверхности кожи. Хлоргексидин после случайного проглатывания 300 мг Стах достигается через 30 мин и составляет 0.206 мкг/л. Выводится в основном с каловыми массами (90%), менее 1% выделяется почками.

Нежелательные действия: преходящие сухость и зуд кожи, возможны дерматит, аллергические реакции.

С осторожностью применяют у детей.

Лекарственные и другие взаимодействия. Дезинфицирующий эффект усиливают спирты. Бактерицидное действие усиливается с повышением температуры. В кислой среде эффективность резко падает. Не желательно одновременное применение препаратов йода во избежание развития дерматитов.

Препараты

Хлоргексидин – по своей химической структуре он может быть отнесен к хлорсодержащим, производным ЧАС бигуанида и катионным антисептикам.

В зависимости от используемой концентрации проявляет в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий как бактериостатическое, так и бактерицидное действие. Бактериостатическое действие (как водных, так и спиртовых рабочих растворов) проявляется в концентрации 0.01% и менее; бактерицидное - в концентрации более 0.01% при температуре 22 град.С и воздействии 1 мин. Фунгицидное действие - при концентрации 0.05%, температуре 22 град.С и воздействии 10 мин. Вирулицидное действие - проявляется при концентрации 0.01-1%. Не действует на кислотоустойчивые формы бактерий, микробные споры, грибы, вирусы. Стабилен, после обработки кожи (рук, операционного поля) сохраняется на ней в некотором количестве, достаточном для проявления бактерицидного эффекта. Сохраняет активность (хотя несколько сниженную) в присутствии крови, гноя, различных секретов и органических веществ. Систематическое использование хлоргексидина приводит к накоплению этого вещества на коже и усилению противомикробного действия.

В стоматологии для полоскания, орошения и аппликаций при гингивитах, стоматитах, парадонтите, альвеолите применяют 0,05%, 0,2% и 0,5% водные растворы. 5-10 мл раствора наносят на пораженную поверхность слизистых оболочек с экспозицией 1-3 мин 2-3 раза в сутки. Раствор хлоргексидина глюконата (0,2%) уменьшает образование зубного налета. Используется также гель с хлоргексидином 1% (*элюгель*).

Обработку медицинского инструмента и рабочих поверхностей проводят чистой губкой, смоченной 0,5% раствором антисептика, или путем замачивания. Дезинфекция операционного поля проводится 0,5% раствором в 70% этаноле в течение 5 мин; дезинфекция рук – 0,5% раствор в 70% этаноле или 1% водный раствор.

Хлоргексидин выпускается в виде готовых лекарственных форм для дезинфекции и антисептики (*гибискраб, пливасепт и др.*).

Нежелательные эффекты: Аллергические реакции (кожная сыпь), сухость кожи, зуд, дерматит, липкость кожи рук (в течение 3 -5 мин), фотосенсибилизация.

При использовании дентального геля или растворов для полоскания может изменяться цвет зубов, языка и пломбировочного материала, происходит отложение зубного камня, десквамация слизистой оболочки ротовой полости и отек слюнных желез, нарушения вкуса.

Себидин - соединение хлоргексидина с аскорбиновой кислотой применяется для лечения гингивитов и других воспалительных заболеваний полости рта.

Спиртовые растворы (0,5%, 1,5% р-ры в 70% этиловом спирте) используется для обработки рук хирурга.

Цитеал - пенообразующий антисептический раствор для наружного применения. В состав препарата входят: *гексамидин (100 мг)* – катионный антисептик из группы диамидинов, *хлоргексидин (20% р-р 0,5 мл)*, *хлорокрезол (300 мг)* – антисептик из группы галогенофенолов. Применяется для обработки кожи и слизистых оболочек в разведении 1:10, ран, рук персонала.

Полигексаметиленгуанидин (анавидин, полисепт) – обладает местным противомикробным, противовирусным, противогрибковым действием, используется в качестве дезинфицирующего средства для обработки помещений, рабочих поверхностей в медицинских учреждениях.

Гексагидропиридины

Основным представителем является *гексетидин (гексорал, стопангин)*.

Показания к применению: инфекционно-воспалительные и грибковые заболевания полости рта и гортани, тонзиллит, фарингит, стоматит, глоссит, гингивит, пародонтоз, пародонтопатии, альвеолит, афты, кровоточивость десен, травмы и операции (пред- и послеоперационный период) области рта и гортани, профилактика суперинфекции; в качестве гигиенического и дезодорирующего средства у лежачих и нуждающихся в уходе больных.

Фармакодинамика: антимикробный и антисептический препарат широкого спектра действия для местного применения, активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов и грибов.

Применяется в виде 0,1% раствора для полосканий или промываний в течение 30 сек или наносят с помощью палочки с ватой на поврежденные места; 0,2% раствора в виде спрея обрабатывают пораженные участки в течение 1–2 сек.

Нежелательные действия: аллергические реакции, снижение аппетита, нарушение вкусовых ощущений; при длительном применении – изменение окраски зубов.

Противопоказания: гиперчувствительность, детский возраст до 4 лет.

Фенолсодержащие препараты

Фенол был исторически первым, примененным в хирургической практике антисептиком в 1867 году Листером. В настоящее время его применение и его производных ограничено из-за неприятного едкого запаха, раздражающего и сенсibiliзирующего действия некоторых из них, канцерогенного действия.

В качестве биоцидных добавок к мылам, зубным пастам, антисептическим кремам и мазям используются бифенольные производные триклозан и гексахлорофен.

Механизм действия: Взаимодействуют с белками микробной клетки, вызывая их денатурацию, нарушают коллоидное состояние клетки, растворяясь в липидах клеточной мембраны, повышают ее проницаемость; воздействуют на окислительно-восстановительные процессы.

Фармакодинамические эффекты: Обладают бактерицидной активностью в отношении вегетативных форм бактерий (преимущественно аэробных) и грибов, на споры влияет слабо; оказывает дезинфицирующее действие. Некоторые обладают прижигающим действием.

Фармакокинетика: легко всасываются через кожу и слизистые. Растворимы в воде, спирте, глицерине.

Нежелательные реакции: рвота, диарея, возбуждение с последующим угнетением ЦНС, расстройства дыхания, отек легких, нарушения функции сердца, печени, почек, ацидоз, гемолиз эритроцитов, метгемоглобинемия, полиорганная недостаточность.

Лекарственные взаимодействия: не описаны. В кислой среде активность выше.

Препараты

Триклозан применяется в виде 0,2-0,5 % спиртовых растворов, входит в состав некоторых видов зубных паст, мыла.

Поликрезулен (ваготил) в стоматологии используют как местное антисептическое и прижигающее средство при вялозаживающих ранах с грануляциями, стоматите, афтозном стоматите, при гипертрофическом гингивите. При небольших хирургических стоматологических вмешательствах может применяться с гемостатической целью.

Красители

Микроорганизмы сильно различаются по способности окрашиваться теми или иными красителями и сродству к некоторым из них. Многие красители оказались антисептиками.

К препаратам этой группы относятся *этакридина лактат*, *бриллиантовый зеленый*, метилтиониния хлорид (*метиленовый синий*), обладающие бактериостатическим, а при высоких концентрациях и бактерицидным действием. Их применяют в качестве наружных антисептических средств при обработке кожи и слизистых.

Механизм действия: связан с задержкой роста бактерий за счет сродства к фосфорнокислым группам нуклеопротеидов.

Фармакодинамические эффекты: антисептический, дезинфекционный, прижигающий.

Фармакокинетика: практически не всасываются с поверхности кожи и слизистых; плохо растворяются в воде и спиртах.

Нежелательные реакции: местные аллергические реакции.

Характеристика отдельных препаратов:

В стоматологии применяют *этакридина лактат* (риванол). Он оказывает противомикробное действие, главным образом при инфекциях, вызванных кокками, особенно стрептококками. В больших концентрациях коагулирует белки, в низких проявляет определенную селективность, ингибируя некоторые ферменты микроорганизмов. Препарат мало токсичен, не вызывает раздражения тканей. При воспалении слизистых оболочек рта, зева, носа используют полоскание 0,1 % раствором или смазывание 1% раствором.

Взаимодействие: Фармацевтически несовместим с щелочами (образует осадок), с сульфатами, хлоридами, салицилатами, бензоатами (образует нерастворимые соединения).

Противопоказания: Гиперчувствительность, альбуминурия.

Соли металлов

В современной стоматологии соли некоторых тяжелых металлов используются в качестве прижигающих средств в высоких концентрациях. С этой целью применяют соединения серебра, меди и реже – цинка. Использование средств данной группы ограничено из-за их повреждающего действия на окружающие ткани.

Механизм действия: вызывают преципитацию белка и необратимо блокируют сульфгидрильные группы ферментов микробной клетки.

Фармакодинамические эффекты: прижигающий, склерозирующий, антисептический.

Фармакокинетика: легко всасываются через кожу и слизистые; хорошо растворяются в воде и спирте.

Нежелательные реакции: резорбтивное действие, привыкание, некроз тканей.

Лекарственные взаимодействия: несовместимы с органическими веществами (разлагаются), с хлоридами, бромидами, йодидами (образуется осадок). Разлагаются на свету.

Препараты

Нитрат серебра – применяются 3-5% водные р-ры для импрегнации корневых каналов при лечении периодонтитов; для обработки слизистых оболочек свежеприготовленные 0,25-2% водные р-ры. Входит в состав жидкости *аргенат*, предназначенной для антисептической обработки инфицированных и труднопроходимых каналов, кариозных молочных зубов у детей и зубов, пораженных пришеечным кариесом.

Сульфадиазин серебра относится к сульфаниламидным препаратам местного действия. Обладает широким спектром антибактериального действия. Применяется в виде 1% мази.

Сульфат или хлорид цинка – применяется для прижигания 20% водный р-р. Входит в состав пасты, применяемый для стерилизации каналов зуба (*кресонт-паста*).

Цинка окись применяют наружно как вяжущее и дезинфицирующее средство при кожных заболеваниях.

Кислоты

Кислоты применяются как антисептики при лечении поражений, вызванных патогенными грибами и бактериями, как прижигающее средство.

Механизм действия: способствуют изменению рН среды ротовой полости и усилению растворения слизи; в определенных концентрациях вызывают денатурацию белка, торможение ферментов, необходимых для жизнедеятельности микроорганизмов.

Фармакодинамические эффекты: дезодорирующий, антисептический.

Фармакокинетика: всасываются через кожу и слизистые оболочки, особенно у детей раннего возраста, медленно выводится из организма и может, накапливается в органах и тканях.

Нежелательные реакции: в первую очередь местное раздражающее, прижигающее. При попадании внутрь: *борная кислота*: тошнота, рвота, диарея, кожные сыпи, десквамация эпителия, головная боль, спутанность сознания, судороги, олигоурия; в редких случаях – шоковые состояния.

Препараты

В стоматологии используется борная кислота и ее производное натрия тетраборат.

Борная кислота коагулируя белки микробной клетки, нарушает проницаемость ее оболочки. Используется в виде 1-3% спиртового р-ра в качестве дезодорирующего средства.

В настоящее время используется редко из-за токсического воздействия на организм. В некоторых странах исключена из Реестра лекарственных средств.

Натрия тетраборат обладает бактериостатической активностью. Удаляет мицелий гриба со слизистых оболочек, нарушает процесс прикрепления гриба к слизистым оболочкам и тормозит его размножение (не является противогрибковым препаратом, т.к. не обладает фунгицидным или фунгистатическим действием). В стоматологии используется при кандидозном поражении СОПР в виде 20% раствора в глицерине.

Тесты:

1. Какое утверждение по отношению к дезинфекции правильное:
 - А. Дезинфекция – это полное уничтожение всех микроорганизмов, включая споры бактерий.
 - Б. Дезинфекция – это физический или химический процесс, при котором погибают почти все микроорганизмы, кроме спор бактерий.
 - В. Дезинфекция – это механическое удаление микроорганизмов с раневой поверхности.
 - Г. Дезинфекция – это иммунопрофилактика населения.
 - Д. Дезинфекция – это изоляция инфекционных больных.
2. К дезинфектантам высокого уровня относятся:
 - А. 10 % р-р формалин
 - Б. 3 % р-р борной кислоты
 - В. 1 % водный р-р бриллиантовый зеленый
 - Г. 1 % водный р-р метиленовый синий
 - Д. 1% р-р бензалкония хлорида
3. Какое утверждение в отношении формальдегида неправильное:
 - А. Бактерицидный эффект развивается через 10 час.
 - Б. Бактерицидный эффект развивается через 15 минут.
 - В. Бактерицидный эффект развивается мгновенно.
 - Г. Бактерицидный эффект развивается через 1 ч.
 - Д. Бактерицидный эффект развивается через 30 мин.
4. Какое утверждение в отношении альдегидов неправильное:
 - А. Комбинация альдегида со спиртом повышает дезинфицирующую активность.
 - Б. Комбинация альдегида со спиртом понижает дезинфицирующую активность.
 - В. Комбинация альдегида с водой понижает дезинфицирующую активность.
 - Г. Комбинация альдегида со спиртом стойкое соединение.
 - Д. Альдегиды оказывают раздражающее действие на слизистые.
5. Какое утверждение в отношении перекиси водорода правильное:
 - А. Частое применение перекиси водорода приводит к снижению дезинфицирующих свойств.
 - Б. Частое применение перекиси водорода приводит к повышению дезинфицирующих свойств.
 - В. Частое применение перекиси водорода не влияет на дезинфицирующие свойства.

- Г. Перекись водорода относится к дезинфектантам низкого уровня.
Д. Перекись водорода не вызывает коррозию металлов.
6. Для обработки корневых каналов используют:
- А. 5 % р-р хлорной извести.
 - Б. 5 % р-р хлорамина.
 - В. 0,5 % р-р хлорамина.
 - Г. 1% р-р бензалкония хлорида
 - Д. Р-р Люголя
7. Для дезинфекции корневых каналов можно использовать:
- А. Перекись водорода.
 - Б. Хлорамин 5% р-р.
 - В. 1% р-р гипохлорита натрия.
 - Г. Формальдегид.
 - Д. 1% р-р бензалкония хлорида
8. Органические соединения йода применяют при:
- А. Для обработки корневых каналов.
 - Б. Для распломбирования корневых каналов.
 - В. Для обработки наконечников.
 - Г. Для уборки помещений
 - Д. Для замачивания инструментария.
9. Для лечения воспалительных заболеваний полости рта используют:
- А. 1,5 % раствор хлоргексидина.
 - Б. Соединение хлоргексидина с аскорбиновой кислотой.
 - В. 4 % раствор хлоргексидина.
 - Г. 50 % изопропиловый спирт
 - Д. Формальдегид
10. Для обработки рук стоматолога можно использовать:
- А. 3 % р-р перекиси водорода.
 - Б. Формальдегид
 - В. Крезол
 - Г. 10 % р-р хлорной извести
 - Д. 0,5 % р-р хлоргексидина.

Глава 28

Витамины

Витамины – незаменимые пищевые органические низкомолекулярные соединения, присутствующие в организме в незначительных количествах и необходимые для выполнения нормальных клеточных функций. Большинство витаминов являются коферментами или их предшественниками. Кроме того, имеются так называемые витаминоподобные вещества (например, витамин Р или витамин В₁₅), функции которых не столь специфичны, как функции витаминов, но которые обычно рассматриваются совместно с последними.

Показания к применению в стоматологии:

дозы, соответствующие суточной потребности (профилактические), могут использоваться только в целях профилактики развития дефицитных состояний;

фармакологические дозы применяют:

- для лечения дефицитных состояний и их проявлений в полости рта,
- при лечении воспалительных, гиперкератических, эрозивно-язвенных поражений СОПР, заболеваний пародонта и твердых тканей зуба, трещин, ожогов, последствий травм, а также в послеоперационном периоде для ускорения процесса заживления.

Классификация витаминов. Выделяют жиро- и водорастворимые витамины (табл. 28.1). Они различаются по фармакокинетическим свойствам, возможности развития гипervитаминозов и некоторым другим свойствам.

Таблица 28.1. Классификация витаминов

Жирорастворимые	Водорастворимые
<p>Витамин А – объединенное название группы ретиноидов – ретинола (витамина А₁), 3-дегидроретинола (витамина А₂), ретиналя и ретиноевой кислоты.</p> <p>Витамин D – группа структурно близких веществ гормоноподобного действия (секостероидов), из которых наиболее выжные для человека – эргокальциферол (витамин D₂) и колекальциферол (витамин D₃).</p> <p>Витамин E – группа токоферолов, наибольшей</p>	<p>Витамин С (аскорбиновая кислота).</p> <p>Витамин Р – группа флавоноидов, среди которых к естественным веществам относятся рутин и кверцетин, а к производным – рутозид (венорутон) и троксерутин (троксевазин).</p> <p>Витамин В₁ (тиамин).</p> <p>Витамин В₂ (рибофлавин).</p> <p>Витамин В₃ или РР (никотиновая кислота = ниацин, никотинамид =</p>

<p>активностью из которых обладает – α-токоферол.</p> <p>Витамин К – группа производных нафтохинона, из которых фитилменахинон (витамин К₁) поступает с пищей, а мультипренилменехинон (витамин К₂) синтезируется кишечной микрофлорой.</p>	<p>ниацинамид).</p> <p>Витамин В₅ (пантотеновая кислота).</p> <p>Витамин В₆ (пиридоксин).</p> <p>Витамин В₈ или Н (биотин).</p> <p>Витамин В₉ или Вс (фолиевая кислота).</p> <p>Витамин В₁₂ (цианкобаламин).</p> <p>Витамин В₁₅ (пангамовая кислота).</p>
--	---

Физиологическое значение витаминов, гипо- и авитаминозы. Витамины поступают в организм с пищевыми продуктами. Некоторые из них (например, К, В₁₂, фолиевая кислота) в небольших количествах могут синтезироваться кишечной микрофлорой. Существуют и провитамины (например, каротиноиды), из которых в организме образуются активные витамины (ретиныды – витамин А). Отсутствие витаминов может приводить к развитию специфического синдрома витаминной недостаточности – гипо- и авитаминозов. Выделяют субклиническую и клиническую стадии витаминной недостаточности.

Считается, что на фоне субклинического дефицита витаминов возрастает частота развития инфекционных заболеваний. Кроме того, он сочетается со многими хроническими болезнями. Поскольку в процессе обмена витамины тесно взаимодействуют, как правило, развивается дефицит сразу нескольких витаминов.

Проявления клинической стадии витаминной недостаточности приведены в таблице 28.2.

Таблица 28.2. Проявления витаминной недостаточности

Витамин	Клинические симптомы	
	стоматологические	прочие
А (ретинол)	Ксеростомия, усиленное ороговение вплоть до образования папиллом; повышенная травматизация эпителия, инфицирование, язвенный стоматит.	Гемералопия, ксерофтальмия, кератомалация. Тусклые редкие волосы, поперечная исчерченность и ломкость ногтей, сухость, бледность и шелушение кожи. Плохое заживление ран. Снижение резистентности к инфекциям. Замедление роста, снижение аппетита, похудание. Уменьшение образования стероидов, тироксина,

		развитие зоба.
D (эргокальциферол, колекальциферол)	Нарушение структуры зубов, кариес, остеопороз альвеолярной кости.	Рахит у детей, остеопороз, остеомалация у взрослых
E (токоферол) Синдром дефицита выражен нечетко.	Гингивиты: десны высоко чувствительны к недостатку витамина. E.	Дистрофия мышц, выпадение волос, поражение печени, бесплодие, осложнения беременности.
K (филохиноны) У взрослых встречается редко	Кровоточивость десен.	Желудочно-кишечные кровотечения, внутрикожные и подкожные кровоизлияния.
C (аскорбиновая кислота) Выраженный дефицит проявляется цингой.	Набухание и кровоточивость десен, расшатывание зубов, петехии на СОПР, язвенный гингивит, стоматит.	Слабость, утомляемость, боли в мышцах, боли в ногах, в частности, стопах, кровоизлияния в кожу, подкожную клетчатку, суставы, внутренние органы и др. Сухость кожи, кровоточивость слизистых. Снижение иммунитета. Плохое заживление ран, рецидивирующие инфекции. Лихорадка. Нарушение костеобразования. Анемия. Ахлоргидрия.
B ₁ (тиамин) Выраженный дефицит витамина проявляется бэри-бэри	?	Снижение аппетита, общая слабость, похудание, невроз, раздражительность, плохой сон, заторможенность, повышенная утомляемость. Периферические невриты, парестезии, атрофии мышц, судороги. Тахикардия, сердечная недостаточность. Боли в эпигатрии, рвота, метеоризм, запоры.
B ₂ (рибофлавин)	Ангулярный стоматит, глоссит, “фуксиновый” язык.	Себорейный гиперкератоз, дерматит в области половых органов. Васкуляризация роговицы,

		конъюнктивит, светобоязнь, слезотечение. Парестезии. Замедление роста. Анемия. Врожденные пороки развития.
Никотиновая кислота (В ₃) Выраженный дефицит проявляется пеллагрой	Стоматит, глоссит.	Дерматит, пигментация открытых участков кожи, снижение аппетита, диарея, дистрофические изменения головного и спинного мозга, нарушения жирового и белкового обмена.
Пантотеновая кислота (В ₅)	Глоссит.	Дерматит, головокружение, головные боли, слабость, бессонница, парестезии, тошнота, рвота, метеоризм, нарушение функции половых желез.
В ₆ (пиридоксин)	?	Нарушения обмена белка, синтеза ГАМК, адреналина, норадреналина, дофамина, гистамина, микроцитарная сидероахрестическая анемия.
В ₁₂ (цианокобаламин) Дефицит, вызванный отсутствием внутреннего фактора Кастла приводит к пернициозной анемии Аддисона-Бирмера	Глоссит, стоматит.	Мегалобластная анемия (гиперхромия и макроцитоз эритроцитов) в сочетании с лейко- и тромбоцитопенией, энтерит, димиелинизация нервных волокон
Фолиевая кислота (В _с , В ₉)	-----“-----“-----	Мегалобластная анемия (гиперхромия и макроцитоз эритроцитов) в сочетании с лейко- и тромбоцитопенией, энтерит.
Биотин (В ₈)	?	Себорейный дерматит, атония

В зависимости от причин витаминная недостаточность может быть разделена на *первичную* и *вторичную*.

Первичная витаминная недостаточность возникает вследствие неадекватной диеты при:

- длительном недостаточном питании;
- несбалансированной диете с преобладанием углеводов, дефицитом или избытком белка (повышение калорийности пищи увеличивает потребность в витаминах; при приеме пищи, богатой углеводами повышается потребность в витамине В₁, а при недостатке белка снижается усвоение витамина В₂, никотиновой и аскорбиновой кислот; при повышении содержания в пище белков растительного происхождения повышается потребность в никотиновой кислоте);
- искусственном вскармливании с первых дней жизни;
- недостатке витаминов в молоке матери.

Вторичная витаминная недостаточность является результатом:

- нарушения абсорбции при заболеваниях ЖКТ, желчевыводящих путей, поджелудочной железы, приеме ЛС, негативно влияющих на всасывание витаминов, например, слабительных, пероральных контрацептивов;
- нарушения транспорта (гипопротеинемия);
- нарушения метаболизма витаминов (и, соответственно, нарушение их усвоения) из-за генетических нарушений ферментных систем, их возрастной неполноценности, заболеваний печени, почек, эндокринной системы, курения, алкоголизма или приема нарушающих их метаболизм ЛС (например, пероральные контрацептивы нарушают метаболизм пиридоксина, а алкоголь, метотрексат, триметоприм – фолатов, противосудорожные средства – витамина D, фолатов; недостаточное пребывание на солнце – витамина D);
- повышение расходования (беременность, лактация, периоды роста и полового созревания, лихорадочные состояния, физическое и психоэмоциональное напряжение, повышенная или пониженная температура воздуха, гипоксия, прием химиотерапевтических средств);
- одной из причин вторичного дефицита водорастворимых витаминов может быть избыточное поступление жирорастворимых.
- При гипо- и авитаминозах назначение витаминов оказывает быстрое клиническое действие. Учитывая многообразные влияния витаминов на метаболические

процессы, их широко применяют при самых различных заболеваниях, однако при многих из них эффективность витаминов твердо не доказана. Большинство водорастворимых витаминов не депонируется в организме, и их избыток быстро выводится. Для достижения клинического эффекта, не связанного с профилактикой или лечением дефицита, витамины должны *длительно* применяться в *максимальных* (фармакологических) дозах, существенно превышающих их суточную потребность. При этом возможно не только получение терапевтического действия, но и появление не свойственных малым дозам побочных действий.

Нерациональное питание или наличие факторов, способных вызвать вторичную витаминную недостаточность, делают необходимым назначение витаминов в профилактических дозах (физиологических суточных дозах) в виде соответствующих препаратов.

Побочные действия. При назначении в дозах, соответствующих физиологическим потребностям, витамины не обладают побочными эффектами, за исключением аллергических реакций, развитие которых, как уже указывалось, не зависит от величины разрешающей дозы. Большинство осложнений витаминотерапии является результатом передозировки и развития токсических эффектов.

Характеристика отдельных витаминов

Витамин А – объединенное название группы ретиноидов (см. табл. 28.1), каждый из которых выполняет определенные функции (см. ниже).

Механизм действия и фармакодинамические эффекты. Ретиноиды в виде комплекса ретиноид–ретинолсвязывающий белок взаимодействуют с соответствующими рецепторами на клеточной мембране, проникают в ядро клетки и регулируют синтез белков, входящих в состав ряда ферментов, участвуя таким образом в образовании:

- компонентов соединительной ткани, хрящей, костей и основного межклеточного вещества,
- печеночных ферментов,
- гепарина,
- таурина (который участвует в синаптической передаче, стимулирует синтез СТГ, обладает антикальциевым эффектом, а также входит в состав таурохолевой желчной кислоты),
- соматомединов (вырабатываемых под влиянием СТГ и необходимых для образования белков, нуклеиновых кислот, коллагена, а также угнетающих липолиз).

Ретинол, будучи кофактором гликирования полипептидных цепей, участвует в обеспечении завершенности фагоцитоза, в адгезии клеток и межклеточном взаимодействии. Он необходим для роста и дифференцировки тканей, особенно эпителиальной, репродукции.

Ретиноевая кислота также важна для роста и дифференцировки эпителия (участвует в синтезе ферментов эпителиальных клеток) и предупреждает его преждевременное ороговение. Она активирует рецепторы для кальцитриола (активного метаболита витамина D).

Ретиналь необходим для синтеза зрительных пигментов, в частности родопсина, что обеспечивает нормальную функцию сетчатки глаза, в том числе и сумеречное зрение.

В условиях дефицита витамина А нарушается деление иммунокомпетентных клеток, синтез иммуноглобулинов и других факторов специфической и неспецифической защиты, в том числе секреторного иммуноглобулина А, лизоцима, обеспечивающих местную защиту СОПР.

Фармакокинетика.

Абсорбция. Жирорастворимый витамин А поступает в ЖКТ растворенным в жирах. Внутрь его назначают в виде масляных растворов эфиров ретинола и уксусной или пальмитиновой кислот. Под действием гидралаз поджелудочной железы и слизистой оболочки кишечника высвобождается свободный ретинол, который поступает в клетки эпителия кишечника, где снова превращается в эфир пальмитиновой кислоты и поступает в кровь. Для всасывания витамина необходимы желчь и пища, содержащая масла. Биодоступность витамина А составляет около 12 %. У новорожденных до 6 месяцев активность гидралаз низкая, и значительная часть поступающего с пищей ретинола не усваивается. При внутримышечном введении всасывается только ретинола ацетат.

Распределение и связь с белками. Не связанный с белком витамин А токсичен. В крови ретинол связывается с липопротеидами. Он активно захватывается печенью, где депонируется в виде эфира пальмитиновой кислоты (95–96%) и в свободном состоянии (4–5%). Депо витамина принято считать достаточным, если оно у новорожденного превышает 20 мкг/г ткани печени, а у взрослого – 270 мкг/г. В дальнейшем в результате гидролиза из эфира высвобождается свободный ретинол, который транспортируется с использованием специального носителя – ретинолсвязывающего белка (РСБ). Комплекс ретиноид–РСБ поступает в кровь, где связывается еще с одним белком – транстеритином. Высокая молекулярная масса образовавшегося комплекса (76000) не допускает потери витамина через почки; в ткани он поступает по мере необходимости. Снижение плазменного уровня витамина А менее 100 мкг/л свидетельствует о гиповитаминозе. При заболеваниях печени,

токсикозе беременных гидролиз эфира ретинола в гепатоцитах нарушается, что может вести к гиповитаминозу даже при достаточном печеночном депо. Кроме нарушения функции печени, синтез РСБ снижается при дефиците цинка и витамина А. При нефропатиях повышается проницаемость почечного эпителия для белковых молекул и РСБ теряется с мочой.

К плоду витамин А поступает через плаценту и депонируется в печени. Его запасов у доношенного ребенка хватает на 2–3 месяца. Концентрация ретинола в грудном молоке составляет около 500 мкг/л, что при потреблении 750 мл материнского молока обеспечивает ребенку потребление до 375 мкг ретинола.

Метаболизм и элиминация. Витамин А метаболизируется в печени. Неактивные метаболиты выводятся почками, кишечником, легкими. Небольшая часть активного препарата подвергается повторному всасыванию (энтеро-гепатическая циркуляция). Элиминация витамина А происходит медленно: за 21 день выводится около 34% полученной дозы. Медленное выведение служит основой его кумуляции.

Часть ретинола окисляется до ретиноевой кислоты, что происходит преимущественно в коже, где есть специальный связывающий белок. В плазме концентрация ретиноевой кислоты в 150 раз ниже, чем ретинола; она не депонируется в печени и экскретируется почками.

Передозировка.

Гипервитаминоз развивается при длительном приеме доз, превышающих суточную потребность. При этом нарушается нормальное функционирование клеточных и субклеточных мембран, активируется перекисное окисление липидов, возрастает синтез гепарина; повреждаются органы и ткани. Увеличивается секреция цереброспинальной жидкости и повышается внутричерепное давление. Пациенты жалуются на головную боль, головокружение, сонливость, вялость. Появляются тошнота, рвота, другие симптомы менингизма, субфебрильная лихорадка, артериальная гипотензия, тахикардия, нарушения зрения, функции печени (желтуха, гипопротейнемия). Развиваются жировая дистрофия печени; гиперазотемия, геморрагический синдром. Вследствие повышения активности остеокластов происходит рассасывание костной ткани, появляются гиперкальциемия, боли и припухлость по ходу костей. Отмечаются сухость и шелушение кожи, сухость и ломкость волос.

Для лечения гипервитаминоза назначают глюкокортикоиды, ускоряющие биотрансформацию ретинола, стабилизирующие клеточные мембраны. Снижение внутричерепного давления достигается введением маннитола.

Лекарственные взаимодействия. Уменьшение абсорбции витамина А в ЖКТ наблюдается при его одновременном приеме с нитритами, холестирамином, активированным углем, антацидами. Не совместим с антибиотиками тетрациклинового ряда.

Витамин Е усиливает всасывание ретинола в кишечнике, замедляет его метаболизм, способствует сохранению в активной форме и увеличению концентрации витамина А в крови.

Салицилаты и ГКС уменьшают риск развития побочных эффектов.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к препарату,
- I триместр беременности,
- хронический панкреатит,
- желчнокаменная болезнь.

С особой осторожностью витамин А следует применять у пациентов групп риска и при этом тщательно контролировать состояние пациентов.

Ретиноиды в дозах, превышающих физиологические, нарушают нормальное развитие плода, поэтому во II и III триместрах беременности прием витамин А и *пищевых добавок*, содержащих его, допустим только по рекомендации врача. Тератогенный эффект сохраняется длительное время после курса лечения, вследствие чего планировать беременность рекомендуется через 6–12 месяцев после его окончания.

У пациентов с заболеваниями почек, тяжелой сердечной недостаточностью нарушается метаболизм и элиминация витамина, что требует коррекции доз и тщательного мониторинга развития побочных действий.

При местном применении в полости рта часть препарата проглатывается, при этом возможно развитие системных эффектов.

Назначение и дозировка. При авитаминозах легкой и средней степени тяжести доза для взрослых составляет 33000 МЕ /сутки, для детей старше 7 лет 5000 МЕ/сутки, до года – 2500 МЕ через день, от года до 7 лет – 2500 ЕД/сутки внутрь; при гемералопии, ксерофтальмии, пигментном ретините взрослым назначают до 50000–100000 МЕ/сутки, детям – 1000–5000 МЕ/сутки; при поражениях кожи взрослым – 50000–100000 МЕ/сутки, детям – 5000–10000–20000 МЕ/сутки. Масляные растворы витамина и растительные масла, содержащие каротин применяют местно, смазывая слизистую 5 – 6 раз в сутки.

Выпускается в драже (ацетат или пальмитат) по 3300 МЕ, таблетках покрытых оболочкой (ацетат или пальмитат) по 33000 МЕ, капсулах по 3300, 5000, 33000, 100000 МЕ, масляном растворе (ацетат или пальмитат) по 30000, 100000, 250000 МЕ/мл во флаконах и

флаконах-капельницах темного стекла по 10, 15, 30, 50 мл, и в виде масляного раствора (ацетат) по 25000, 50000 и 100000 МЕ/мл (ампулы).

ВИТАМИН D – объединенное название группы кальциферолов (см. табл. 1), обладающих антирахитическим действием. Имеющие значение для человека эргокальциферол (витамин D₂) и колекальциферол (витамин D₃) образуются при ультрафиолетовом облучении кожи: первый – из эргостерина (находится в наземных растениях, морских водорослях, фито- и зоопланктоне и попадает в организм человека с пищей, в том числе с рыбой), второй – из 7-дегидрохолестерола. На этот процесс влияют сезон, время суток, пигментация кожи (для синтеза равного количества витамина черная кожа требует в 10 раз более длительного облучения, чем белая).

Механизм действия и фармакодинамические эффекты. Самая важная физиологическая функция витамина D – стимуляция кишечного всасывания кальция и фосфатов и влияние на накопление этих ионов в костях.

После взаимодействия со специфическими внутриклеточными рецепторами активные метаболиты витаминов D₂ и D₃ проникают в клеточное ядро, где активируют синтез специфических и неспецифических белков, участвующих в процессе обмена кальция и фосфора. Витамин D необходим для:

- транспорта кальция и фосфатов через клетки слизистой оболочки кишечника и почечных канальцев, а также захвата кальция из крови и его отложения в зонах роста (участие в синтезе специфических белков и щелочных фосфатаз, влияние на состав и функцию клеточных мембран);
- связывания избытка кальция в клетках слизистой оболочки кишечника и их защиты от его повреждающего действия (участие в синтезе специфических белков);
- оссификации (участие в синтезе остеокальцинина, служащего матрицей для оссификации);
- синтеза коллагена, в который происходит отложение фосфорнокальциевых солей;
- поддержания нормального уровня кальция и фосфатов в крови: при гипокальциемии кальцитриол активизирует не только всасывание кальция из кишечника, но и резорбцию костей – при гипокальциемии и гипофосфатемии прекращается кальцификация костей (то есть эффект витамина D зависит от адекватного снабжения организма кальцием и фосфором).

Витамин D так же:

- увеличивает реабсорбцию натрия, аминокислот, цитратов, карнитина;

- активирует процессы дифференцировки и пролиферации хондроцитов и остеобластов костей;
- расщепляет фосфолипиды, препятствующие минерализации органической матрицы кости (активируя фосфолипазу остеобластов и хондроцитов);
- принимает участие в синтезе тиреотропного гормона, интерлейкина¹, тормозит продукцию гамма-глобулинов, интерлейкина², увеличивает фагоцитарную активность макрофагов, активирует дифференцировку и тормозит пролиферацию недифференцированных клеток.

Фармакокинетика.

Абсорбция. Из ЖКТ витамин D всасывается в дистальном отделе тонкой кишки. Его биодоступность, составляя обычно 60–90%, зависит от наличия жира и поступления в кишечник желчи и при их недостатке может снижаться до нуля. На биодоступность синтетических водорастворимых препаратов витамина D₂ желчь и жиры не влияют. По сравнению с жирорастворимыми формами водорастворимые всасываются в 5 раз быстрее, при этом в печени депонируется в 7 раз больше препарата.

Распределение и связь с белками. В крови витамин D циркулирует связанный с альфа-глобулином, защищающим его от инактивации в печени и от выведения с мочой. Он распределяется в миокард, жировую ткань, почки, надпочечники, жировую ткань, печень, скелетные мышцы, в которых депонируется до 20% витамина. Большая часть витамина (80%) депонируется в печени, откуда, по мере необходимости, поступает в виде кальцидиола в кровь, где связывается с белком-носителем.

Кальцидиол хорошо проникает через плаценту; эргокальциферол и кальцитриол – несколько хуже. Витамин D выделяется с грудным молоком.

Метаболизм и элиминация. В печени образуется малоактивная форма витамина – кальцидиол, который поступает в почки, где трансформируется в активную форму – кальцитриол. Этот процесс регулируется соматотропным гормоном, витаминами С, Е, В₂. При нарушении функции печени и почек страдает метаболизм витамина D и развивается его гиповитаминоз. В этих случаях назначают синтетические препараты витамина, не требующие активации в организме.

За 24–48 часов 1–2% введенной дозы витамина D выводится с мочой, а 30% – с желчью, частично подвергаясь обратному всасыванию в кишечнике. Период полувыведения составляет 18–31 день; особенно долго витамин D сохраняется в жировой ткани. При повторном введении отмечается кумуляция. Период полувыведения синтетических препаратов значительно меньше, например, кальцитриола – 10–12 часов.

Передозировка.

Гипервитаминоз проявляется гиперкальциемией, активацией образования свободных радикалов, повреждением клеточных мембран, нарушением транспорта кальция и магния в клетку, снижением их внутриклеточного содержания. Высвобождающиеся внутриклеточные ферменты повреждают ткани внутренних органов, в частности печени и почек. Гиперкальциемия ведет к кальцинозу сосудов, клапанов сердца. Появляются артериальная гипертензия, сердечные аритмии, нарушается сократительная функция миокарда. Характерны боли в животе, диарея, полиурия, жажда. Возможны субфебрилитет, судороги.

По степени тяжести клинической картины выделяют 3 стадии гипервитаминоза D (табл. 28.3).

Таблица 28.3. Клиническая картина гипервитаминоза D.

Стадия	Степень тяжести	Клинические симптомы
I	Легкая	Снижение аппетита, потливость, раздражительность, нарушение сна, задержка нарастания массы тела, кальциурия.
II	Средняя	Анорексия, периодическая рвота, падение массы тела, гиперкальциемия, гипофосфатемия, гиперцитремия, гипوماгнемия.
III	Тяжелая	Рвота, значительная потеря массы тела, миокардиодистрофия, панкреатит, пневмония, нефропатия и т. п., изменения биохимических показателей; развивается полиорганная недостаточность.

Регулярный контроль уровня кальция и фосфатов в плазме крови или кальция в моче может способствовать предупреждению развития гипервитаминоза.

Лечение гипервитаминоза начинается с отмены витамина D и назначения вазелинового масла для прекращения его всасывания в кишечнике. Назначают глюкокортикостероиды и фенобарбитал, витамины А, Е С. Симптоматическая противокальциевая терапия проводится верапамилом, магнием, калием и фуросемидом, регулярный прием которого увеличивает выведение кальция.

Показано использование ингибитора остеокластной костной резорбции ксидифона – отечественного препарата, предупреждающего отложение кальция в мягких тканях, тормозящего образование кальцитриола, стабилизирующего фосфолипидные комплексы клеточных мембран.

Лекарственные взаимодействия. Витамины А, Е, С, В₂, В₁, В₆, пантотеновая кислота, препятствуют развитию гипервитаминоза и способствуют терапевтическому действию витамина D.

Фенобарбитал и противосудорожные средства, например, карбамазепин (финлепсин), фенитоин (дифенин) и другие ускоряют метаболизм витамина D.

Тиазидные мочегонные увеличивают риск гиперкальциемии.

Глюкокортикоиды снижают активацию абсорбции кальция в кишечнике.

При назначении совместно с сердечными гликозидами увеличивается риск гликозидной интоксикации.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к препарату,
- гиперкальциемия, гиперкальциурия,
- активные формы туберкулеза, саркоидоз,
- мочекаменная болезнь с кальциевыми камнями,
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки,
- острые и хронические заболевания печени,
- органические заболевания сердца,
- беременность, лактация.

С особой осторожностью витамин D следует применять у пациентов групп риска:

- при нарушении функции почек необходимо проводить мониторинг содержания кальция в крови.
- у детей, особенно находящихся на искусственном вскармливании, повышен риск передозировки.

Назначение и дозировка. Для профилактики гиповитаминоза у детей до года назначают 400–500 МЕ/сутки под наблюдением врача (коррекция дозы в зависимости от применяющихся детских смесей, времени года и т.п.) Лечебная доза – 5000 МЕ/сутки под контролем уровня кальция в крови и моче.

При кариесе у детей 6–8 лет назначают по 5 капель 0,25% масляного раствора во время еды 2 раза в день, в течение месяца. Профилактическая доза – до 100 МЕ/сутки в течение нескольких месяцев.

Выпускается в драже (ацетат или пальмитат) по 3300 МЕ, таблетках покрытых оболочкой (ацетат или пальмитат) по 33000 МЕ, капсулах по 3300, 5000, 33000, 100000 МЕ, масляном растворе (ацетат или пальмитат) по 30000, 100000, 250000 МЕ/мл во флаконах и

флаконах-капельницах темного стекла по 10, 15, 30, 50 мл, и в виде масляного раствора (ацетат) по 25000, 50000 и 100000 МЕ/мл (ампулы).

Кальцитриол – 0,25 мкг/сутки

Витамин Е – включает 8 токоферолов, из которых α -токоферол обладает наибольшей биологической активностью и используется в качестве лекарственного средства. Лекарственные формы витамина Е представляют собой эфиры уксусной (ацетаты) или янтарной (сукцинаты) кислоты.

Механизм действия и фармакологические эффекты. Витамин Е является компонентом биологических мембран, образуя в них комплексы с селеном и полиненасыщенными жирными кислотами, преимущественно арахидоновой. Обладая выраженной антиоксидантной активностью, он тормозит процесс образования перекисей липидов в клеточных мембранах, сохраняя этим их целостность и функциональную активность. Кроме этого, он препятствует окислению предшественников простагландинов с образованием эндоперекисей, влияя тем самым на процессы агрегации тромбоцитов и контролируя синтез простагландина E_2 в мозговой ткани.

Витамин Е регулирует экспрессию генов, ответственных за синтез белков слизистых оболочек, коллагена подкожной клетчатки и костей, сократительных белков скелетных и гладких мышц, миокарда, белков плаценты, ферментных белков печени, креатинфосфокиназы, ферментов, участвующих в синтезе и разрушении гонадотропных гормонов.

Витамин Е активизирует синтез гема и гемоглобина, миоглобина, каталаз, пероксидаз, ферментов тканевого дыхания – коэнзима Q и цитохромов, в том числе и цитохрома P_{450} . Он контролирует не только энергетические (образование энергии в митохондриях), но и синтетические процессы в тканях.

Фармакокинетика.

Абсорбция. При приеме внутрь эфиры витамина Е подвергаются гидролизу под влиянием ферментов слизистой оболочки кишечника. Токоферол всасывается в средней части тонкой кишки. Для усвоения витамина Е необходимо достаточное количество желчи и жира. При нарушении кровоснабжения и/или функции кишечника, при холестазах усвоение витамина Е нарушается, что приводит к его недостаточности.

Распределение и связь с белками. Транспорт токоферола к тканям осуществляется с участием бета-липопротеидов очень низкой плотности. Основная его часть депонируется в жировой ткани, мышцах, печени. Содержание витамина Е в крови не отражает его истинного

количества в организме. При внутримышечном введении он в крови и тканях подвергается гидролизу и переходит в активную форму.

Токоферол плохо проникает через плаценту.

Метаболизм и выведение. Метаболизируется в печени с образованием нескольких метаболитов хиноновой структуры, некоторые из которых так же обладают витаминной активностью. Экскретируется в основном с желчью в просвет кишечника, где частично снова всасывается. Водорастворимые метаболиты выводятся с мочой. Витамин Е медленно выводится из организма. Так, 80% парентерально введенного токоферола выводится с желчью за 1 неделю.

Передозировка.

Гипервитаминоз проявляется подавлением фагоцитоза за счет чрезмерного угнетения свободнорадикальных реакции в фагоцитах, что способствует развитию инфекций. Токоферол оказывает прямое токсическое действие на нейтрофилы, тромбоциты, кишечный эпителий, клетки печени и почек.

При применении больших доз возможны боли в эпигастрии, диарея, креатинурия, снижение работоспособности.

Побочные действия.

При внутримышечном введении возможны отек, покраснение, кальцификация мягких тканей в месте инъекции.

Лекарственные взаимодействия. Сочетанное применение с витаминами А, D повышает эффективность и предупреждает токсические эффекты.

Противопоказания:

повышенная чувствительность к препарату.

С **особой осторожностью** витамин Е следует применять у пациентов группы риска – при повышенном риске развития тромбозов.

Назначение и дозировка.

Применение – при парадонтозах внутрь и в/м 200 – 300 мг/сутки, местно 30% масляный раствор на турундах в зубодесневые карманы на 7 – 10 мин. после кюретажа, в течение 5 – 6 дней. При эрозивно-язвенных поражениях СОПР аппликации 10% раствора 2 – 3 раза в день, в течение 10 суток, часто в сочетании с витамином А.

Выпускается в драже (ацетат или пальмитат) по 3300 МЕ, таблетках покрытых оболочкой (ацетат или пальмитат) по 33000 МЕ, капсулах по 3300, 5000, 33000, 100000 МЕ, масляном растворе (ацетат или пальмитат) по 30000, 100000, 250000 МЕ/мл во флаконах и

флаконах-капельницах темного стекла по 10, 15, 30, 50 мл, и в виде масляного раствора (ацетат) по 25000, 50000 и 100000 МЕ/мл (ампулы).

Витамин С – аскорбиновая кислота.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты. Витамин С вместе со своим метаболитом – дегидроаскорбиновой кислотой, образует окислительно–восстановительную систему, транспортирующую ион водорода. Аскорбиновая кислота участвует в

- образовании активных метаболитов витамина D (то есть является его синергистом),
- синтезе коллагена, гиалуроновой кислоты, стероидных гормонов, надреналина, карнитина,
- абсорбции железа из кишечника и включении его в гем,
- активации металлоферментов,
- окислительно-восстановительных процессах,
- антиоксидантной защите (антиоксидантный эффект проявляется только при достаточном количестве в организме других антиоксидантов – токоферола, глутатиона; при их недостатке или при избытке аскорбиновой кислоты она действует как прооксидант).

Фармакокинетика.

Абсорбция. При применении жевательных таблеток аскорбиновая кислота пассивно всасывается через СОПР. Активное всасывание с участием глюкозы происходит в тонкой кишке и нарушается при гипоксии, воспалительных заболеваниях кишечника. Степень абсорбции по мере возрастания дозы до 200 мг увеличивается до 70%, снижаясь при дальнейшем наращивании дозы. Максимальная концентрация в крови достигается через 4 часа после приема внутрь. Аскорбиновая кислота может вводиться внутримышечно и внутривенно.

Распределение и связь с белками. Аскорбиновая кислота накапливается в тромбоцитах, лейкоцитах, задней доле гипофиза, надпочечниках, глазном эпителии, печени. С сывороточными белками не связывается.

Метаболизм и элиминация. В печени и, частично, в почках образуются дезоксиаскорбиновая и дикетогулоновая кислоты. Последняя превращается в щавелевую кислоту. Экскретируется почками в неизменном виде и в виде щавелевой кислоты.

Передозировка.

Гипервитаминоз проявляется раздражительностью, анорексией, выраженными гиперестезиями, одышкой, сухостью и бледностью кожи, петехиями, фолликулярным гиперкератозом, кератоконъюнктивитом, анемией.

При длительном приеме больших доз нарушается обмен цинка, меди, появляется оксалурия. Развивается геморрагический синдром (снижение агрегации тромбоцитов), гипергликемия и глюкозурия (подавление секреции инсулина, увеличение освобождения глюкагона, снижение поступления глюкозы внутрь клеток). Наблюдаются снижение проницаемости капилляров и ухудшение трофики тканей, тромбоцитоз, гиперпротромбинемия, эритроцитопения, нейтрофильный лейкоцитоз, развитие микроангиопатий, повреждение гломерулярного аппарата, камнеобразование в мочевых путях. Повышается возбудимость ЦНС, возникает артериальная гипертензия. Возможны прерывание беременности (повышение синтеза эстрогенов), а так же гемолиз и появление телей Гейнца в эритроцитах у новорожденных (прооксидантное действие).

У детей при острой отмене больших доз развивается синдром Меллера–Барроу (клинически проявляется гиповитаминозом).

Побочные действия.

При использовании жевательных таблеток возможно повреждение слизистой оболочки полости рта.

Диспепсические явления.

Искажение результатов лабораторных анализов (содержание в крови глюкозы, трансаминаз, билирубина, ЛДГ).

Лекарственные взаимодействия. Аскорбиновую кислоту нельзя вводить в одном шприце или в инфузионном растворе с цианкобаламином, рибофлавином, анальгином.

Она уменьшает эффект гепарина и непрямых антикоагулянтов.

При одновременном назначении с препаратами железа, салицилатами, пенициллинами, тетрациклином, этинилэстрадиолом их плазменный уровень увеличивается.

При одновременном применении с салицилатами увеличивается риск развития кристаллурии.

Пероральные контрацептивы уменьшают всасывание аскорбиновой кислоты, длительное применение салицилатов и ГКС истощает ее запасы, а тетрациклины, амидопирин увеличивают ее выведение.

Пищевые и другие взаимодействия. Свежие фруктовые и овощные соки, щелочное питье уменьшают всасываемость витамина С.

Курение, употребление алкоголя снижают концентрацию аскорбиновой кислоты в крови.

Аскорбиновая кислота увеличивает общий клиренс этилового спирта.

Противопоказания:

повышенная чувствительность к препарату,

для больших доз – склонность к тромбозам, тромбофлебит, гиперкоагуляция.

С особой осторожностью, избегая больших доз, витамин С следует применять у пациентов группы риска:

при сахарном диабете,

при мочекаменной болезни.

Назначение и дозировка.

Профилактическая доза для взрослых составляет 50–100 мг в сутки внутрь после еды, для детей – 25 мг в сутки. Для лечения гиповитаминоза назначают 100–250 мг в сутки; детям 50–100 мг в сутки. При лечении цинги доза достигает 1 г в сутки в 4 приема. Парентерально вводится внутримышечно и внутривенно по 1–5 мл 5–10% раствора. Максимальная разовая доза – 0,2 г, суточная – 0,5 г. Детям вводится по 1–2 мл 5% раствора в течение 2-3 недель.

При отравлениях доза может достигать 60 мг в сутки.

Выпускается в драже по 0,05 г, таблетках по 0,025, 0,05, 0,1, 0,25, 0,5, 2,5 г, таблетках для разжевывания по 0,2 и 0,5 г, таблетках шипучих по 0,25, 0,5 и 1 г, капсулах по 0,5 г, каплях для приема внутрь по 0,1 г/мл, а также в виде порошка для приготовления раствора для приема внутрь; в виде 5% и 10% раствора для инъекций в ампулах по 1, 2 и 5 мл и лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций в ампулах по 0,05 мг с растворителем.

Витамин Р – относится к группе флавоноидов функция в организме как естественных веществ (рутина и кверцетина), так и производных (рутозида и троксерутина) тесно связана с витамином С.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты. Витамин Р обеспечивает переход аскорбиновой кислоты в дегидроаскорбиновую и препятствует дальнейшему превращению последней в неактивную дикетогулоновую кислоту. Он способствует уменьшению экссудации жидкой части плазмы и диapedеза эритроцитов через сосудистую стенку.

Фармакокинетика.

Абсорбция. Рутин всасывается из ЖКТ хуже, чем рутозид и троксерутин.

Метаболизм и элиминация. Метаболизируется в печени, неактивные метаболиты выводятся через почки. В неизмененном виде в небольшой части выводится с мочой и желчью.

Передозировка.

Случаи передозировки и гипервитаминоза не описаны.

Побочные действия.

Неизвестно.

Назначение и дозировка.

Назначается совместно с витамином С при повышенной проницаемости сосудов, трансудации жидкой части плазмы, приводящей к отеку нижних конечностей.

Выпускается в виде комбинированного препарата – аскорутин – в таблетках по 0,05 г аскорбиновой кислоты и 0,05 г рутина.

Витамин В1 – тиамин.

Механизм действия и фармакологические эффекты. Активная форма тиамина – тиаминпирофосфат (кокарбоксилаза) выступает коферментом дегидрогеназ пировиноградной и альфа-кетоглутаровой кислот, поддерживая функционирование цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса), основного энергетического «котла» организма. Тиамин участвует в синтезе ацетилхолина, жирных кислот, стероидных гормонов, нуклеотидов, нуклеиновых кислот, белков, в регуляции обмена углеводов, белков. При его дефиците развивается метаболический ацидоз. Он обладает нейротропной активностью, участвует в проведении нервного импульса, регуляции «болевой» активности нерва.

Фармакокинетика.

Абсорбция. За сутки из кишечника может всосаться не более 5–10 мг тиамина, в связи с тем, что этот процесс осуществляется путем активного транспорта с потреблением энергии и обладает «насыщаемостью». При тяжелом гиповитаминозе в слизистой кишечника содержится больше свободного носителя, и биодоступность тиамина повышается.

Распределение и связь с белками. Тиамин хорошо проникает в ткани, образуя депо в почках, мозге, сердце, надпочечниках. С сывороточными белками не связывается.

Он легко проходит через плаценту, в крови плода его содержание выше, чем в крови матери; тиамин достигает высоких концентраций в материнском молоке, и при нормальных условиях нет необходимости в дополнительном введении тиамина новорожденным.

Метаболизм и элиминация. В стенке кишечника, а затем в печени тиамин подвергается фосфорилированию, превращаясь в тиаминпирофосфат. Метаболизируется в

основном в печени. Метаболиты и неизмененный витамин выделяются через почки. Период полувыведения составляет 9,5–18,5 дней.

Синтетическое производное тиамин – бенфотиамин является жирорастворимой формой витамина В₁. При его абсорбции отсутствует эффект насыщения. Его биодоступность в 4–5 раз, а максимальная концентрация в крови – в 6–7 раз выше и дольше сохраняется в крови, чем при приеме тиамин. Благодаря этому бенфотиамин обеспечивает лучшее накопление витамина в клетках, а, следовательно, и большую эффективность.

Передозировка.

При внутривенном введении больших доз развиваются синаптоплегии – тиамин образует обладающие ганглиоблокирующим и миорелаксирующим действием комплексы с различными медиаторами, что ведет к артериальной гипотензии, аритмиям, нарушению сокращения скелетных, в том числе дыхательных мышц. Введение препаратов кальция и прозерина производит незначительный лечебный эффект.

Побочные действия.

Повышение активности ферментов печени.

Лекарственные взаимодействия. В связи со способностью тиамин образовывать комплексные соединения или разрушаться его нельзя смешивать в одном шприце или инфузионном растворе с другими препаратами (например, лазиксом, бензилпенициллином, АТФ), в том числе и с витаминами. При совместном применении с тиамин повышается выведение витамина В₂.

Противопоказания:

повышенная чувствительность к препарату.

С **особой осторожностью** витамин В₁ (особенно при парентеральном применении) следует применять у пациентов группы риска – при аллергических реакциях в анамнезе.

Назначение и дозировка.

Внутрь доза *тиамин хлорида* для взрослых составляет 10 мг 1–3 раза (до 5 раз) в сутки; длительность приема – 30–40 дней. Детям до 3 лет назначают по 5 мг через день, с 3 до 8 лет по 15 мг через день в 3 приема, детям старше 8 лет – по 10 мг 1–3 раза в сутки; длительность приема – 20–30 дней.

Внутрь доза *бенфотиамин* для взрослых составляет 100–200 мг в сутки сроком 15–30 дней. Детям от 1 до 10 лет – 10–30 мг в сутки в течение 1–20 дней; детям старше 10 лет – 30–35 мг в сутки в течение 15–30 дней. Лицам пожилого и старческого возраста – по 25 мг 1–2 раза в сутки.

Внутримышечно доза для взрослых обычно составляет 25 – 50 мг *тиамина хлорида* (1 мл 2,5% или 5% раствора) или 30 – 60 мг *тиамина бромид* (1 мл 3, 6% раствора) в сутки. Детям назначают по 12,5 мг *тиамина хлорида* (0,5 мл 2,5% раствора) или 15 мг *тиамина бромид* (0,5 мл 3% раствора) в сутки. Длительность лечения 10 – 30 дней.

Выпускается:

тиамин хлорид в таблетках по 0,005 и 0,01 г, в виде 2,5 и 5% раствора для инъекций в ампулах по 1 мл;

тиамин бромид в виде 3 и 6% раствора для инъекций в ампулах по 1 мл;

бенфотиамин (бенфогамма 150, бенфотимин) в таблетках по 0,005 и 0,025 г и в драже по 150 мг.

Витамин В₂ – рибофлавин.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты. В составе коферментов (ФМН и ФАД) витамин В₂ участвует в транспорте иона водорода, обеспечивая один из этапов тканевого дыхания. Он входит в состав многих ферментов (глутатионредуктазы, ксантиноксидазы и т.д.), участвует в активации пиридоксина и фолиевой кислоты, образовании и инактивации нейромедиаторов. Он нужен для превращения фенилаланина в катехоламины. Он нужен для усвоения фенилаланина, и при его дефиците усвоение этой аминокислоты нарушается; участвует в синтезе эритропоэтинов, глобина. Он необходим для нормального функционирования бессосудистых (эпителиальных тканей), хрусталика и тканей наиболее чувствительных к недостатку кислорода (головной мозг). Рибофлавин защищает сетчатку глаза от ультрафиолетового излучения, трансформирует коротковолновые синие лучи светового спектра в более длинные зеленые, к которым сетчатка более чувствительна.

Фармакокинетика.

Абсорбция. В пищевых продуктах содержится в связанном с белком виде. В стенке проксимального отдела тонкой кишки освобождается от белка, подвергается фосфорилированию, и всасывается путем активного транспорта.

Распределение и связь с белками. Наибольшие количества витамина в организме содержатся в миокарде, печени, почках, головном мозге. Проникает через плаценту и в грудное молоко.

Метаболизм и элиминация. Выводится почками в неизменном виде, при избыточном поступлении в организм, его выведение возрастает, а моча окрашивается в интенсивно желтый цвет.

Передозировка.

Побочные действия.

Нежелательные действия – реакции гиперчувствительности, нарушение зрения, функции почек, изменение цвета мочи.

Лекарственные взаимодействия. Рибофлавин уменьшает активность тетрациклина, окситетрациклина, доксициклина, эритромицина и линкомицина; не совместим со стрептомицином. Избыточные дозы тиамина, гормоны щитовидной железы (тироксин и трийодтиронин), психотропные препараты (аминазин, имизин, амитриптилин) повышают экскрецию рибофлавина. Недостаток каротина нарушает его активность. М-холиноблокаторы увеличивают всасываемость рибофлавина.

Противопоказания:

повышенная чувствительность к препарату.

Противопоказания – гиперчувствительность, нефролитиаз.

С особой осторожностью и по строгим показаниям витамин В₂ следует применять у пациентов группы риска:

Группы риска – беременные и кормящие. При гипертиреозе ускоряется выведение рибофлавина.

Назначение и дозировка.

Внутрь взрослым 5–10 мг (детям 2–5 мг) 1–3 раза в сутки в течение 1–1,5 месяца.

Внутримышечно взрослым 1 мл 1% раствора 1 раз в сутки в течение 10–15 дней (детям 3–5 дней), затем 2–3 раза в неделю всего – 15–20 инъекций.

Выпускается в таблетках по 0,002 и 0,01 г; в виде 1% раствора для инъекций и 1% раствора для внутримышечных инъекций в ампулах по 1 мл.

Формы выпуска – таблетки по., рибофлавина мононуклеотид – раствор для инъекций в ампулах по 1,0 мл 1% раствор.

Витамин В3 или РР – никотиновая кислота (ниацин), никотинамид (ниацинамид).

Механизм действия и фармакодинамические эффекты. Амид никотиновой кислоты в виде коферментов (НАД и НАДФ) участвует почти во всех метаболических процессах: в транспорте водорода, то есть в гликолизе и клеточном дыхании, а так же в синтезе белков и жиров. Никотиновая кислота обеспечивает переход ретинола в форму, идущую на синтез родопсина. Она повышает активность фибринолитической системы крови и снижает агрегацию тромбоцитов, уменьшает синтез холестерина, триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности, повышает уровень липопротеидов высокой плотности. Под влиянием никотиновой кислоты освобождается гистамин и активизируется

система кининов, она принимает участие в гемопоэзе, стимулируя образование ретикулоцитов и нормоцитов.

Фармакокинетика.

Абсорбция. Никотиновая кислота и ее амид хорошо всасываются в пилорическом отделе желудка и 12-типерстной кишке путем активного транспорта. При заболеваниях ЖКТ всасываемость витамина снижается.

Метаболизм и элиминация. Небольшие количества никотиновой кислоты могут синтезироваться печенью и эритроцитами из аминокислоты триптофана при участии витаминов В₂ и В₆. Большая часть введенной дозы выводится в неизменном виде с мочой, меньшая часть подвергается печеночному метаболизму.

Передозировка.

При введении в больших дозах вызывает астению, появление металлического привкуса во рту, анорексию, рвоту, диарею, судороги, гипергликемию, гиперурикемию, эрозии слизистой оболочки желудка, нарушения функции печени, аритмии, симптомы недостаточности тиамин и рибофлавина; при длительном приеме возможно развитие жировой инфильтрации печени.

Побочные действия.

Эффекты, связанные с высвобождением гистамина и активацией кининовой системы: гипотония, головокружение, кожный зуд, повышение секреции соляной кислоты, дизурические симптомы.

Повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции печени.

Снижение толерантности к глюкозе.

Урикемия.

Лекарственные взаимодействия. Никотиновая кислота потенцирует действие спазмолитиков. Она уменьшает эффективность гипогликемических средств. При сочетании с фибратами и статинами увеличивается риск токсического поражения печени и рабдомиолиза (хотя и повышается гиполипидемический эффект). Совместное применение с алкоголем и гепатотоксичными препаратами повышает риск поражения печени. Сочетание с антикоагулянтами и фибринолитиками повышает риск развития геморрагического синдрома. Биодоступность никотиновой кислоты снижается при совместном назначении с холестирамином, между их приемами необходим интервал в 1,5–2 часа.

Противопоказания:

повышенная чувствительность к препарату,

язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения,

выраженные нарушения функции печени,
подагра,
гиперурикемия.

С особой осторожностью никотиновую кислоту следует применять у пациентов группы риска:

при сахарном диабете (необходимо контролировать уровень гликемии),
при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии,
при беременности и лактации (по назначению врача при симптомах дефицита).

При приеме витамина необходимо контролировать уровень печеночных ферментов и билирубина крови.

Назначение и дозировка.

Внутрь принимают после еды. Профилактическая доза для взрослых составляет 15–25 мг в сутки; при пеллагре назначают 100 мг 2–4 раза в сутки, при гиперлипидемии – 2–3 г в сутки, при других заболеваниях – 20–100 мг в сутки.

Для детей профилактическая доза составляет 5–20 мг в сутки; при пеллагре назначают 5–50 мг в сутки, при других заболеваниях – 5–30 г в сутки.

Парентерально взрослым вводят по 1 мл 10% раствора 1–2 раза в сутки.

Выпускается в таблетках по 0,005, 0,015, 0,025, 0,05, 0,1 и 0,5 г; в виде 1, 2,5 и 5% раствора для инъекций в ампулах по 1 и 2 мл.

Формы выпуска – таблетки 0,05 г, раствор для инъекций в ампулах, 1 мл 10%.

Витамин В5 – пантотеновая кислота (в медицинской практике применяется в виде кальция пантотената).

Механизм действия и фармакодинамические эффекты. Входит в состав ферментов необходимых для синтеза жирных кислот, холестерина, стероидов, ацетилхолина. Улучшает энергетическое обеспечение сократительной функции миокарда, ускоряет процессы регенерации. Обеспечивает нормальную структуру клеточных мембран, участвует в передаче нервных импульсов. Дефицит пантотеновой кислоты у человека не описан.

Фармакокинетика.

Абсорбция. Витамин В₅ хорошо всасывается из ЖКТ.

Метаболизм и элиминация. Не метаболизируется, может синтезироваться в печени из пантотеновой кислоты и бета-аланина в присутствии витамина В₆. Выводится в неизменном виде с мочой (70%) и с желчью (30%).

Побочные действия.

Диспептические явления.

Болезненность и инфильтрат в месте инъекции при внутримышечном введении.

Лекарственные взаимодействия. Усиливает эффекты сердечных гликозидов, уменьшает токсичность противотуберкулезных препаратов, мышьяка.

Противопоказания:

повышенная чувствительность к препарату,

гемофилия,

гипокалиемиа.

Назначение и дозировка.

Применяют в виде кальциевой соли по 0,1 – 0,2 г. 2 – 4 раза в день. Наружно для примочек и полосканий используют 5% раствор 2 – 4 раза в день.

Выпускается в таблетках по 0,1 г; в виде 10 и 20% раствора для инъекций в ампулах по 2 и 5 мл.

Витамин В₆ – пиридоксин.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты. Активная форма витамина В₆ – пиридоксальфосфат обеспечивает реакции переаминирования, дезаминирования, декарбоксилирования аминокислот, синтез белков, в частности сидерофилина, транспортирующего железо из крови в костный мозг и другие ткани; пуриновых и пиримидиновых оснований, входящих в состав нуклеиновых кислот; гема, простагландинов, коэнзима А. Пиридоксин участвует в синтезе дофамина и норадреналина, тормозного медиатора ЦНС – гамма-аминомасляной кислоты, серотонина, обладающего противосудорожным действием, и никотиновой кислоты. Он необходим для активного всасывания аминокислот и магния из кишечника, транспорта их в ткани.

Фармакокинетика.

Абсорбция. Хорошо всасывается из ЖКТ пропорционально дозе.

Распределение и связь с белками. Пиридоксин легко проникает в различные органы и ткани, достигая максимальных количеств в мышцах и печени; проходит через плаценту; концентрация пиридоксальфосфата в пуповинной крови выше, чем в крови матери. С сывороточными белками не связывается.

Метаболизм и элиминация. Метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов (основной – пиридоксальфосфат) и конечного неактивного метаболита, который выводится с мочой. Избыток пиридоксина так же выводится с мочой в неизменном виде.

Передозировка.

При длительном (более 1-1,5 месяцев) применении больших доз (более 200-300 мг в сутки) возможно развитие лекарственной зависимости и токсической полиневропатии.

При быстром в/в введении возможны судороги.

Побочные действия.

Онемение, чувство сдавления в конечностях – симптом “чулок” и “перчаток”.

Повышение желудочной секреции соляной кислоты.

Уменьшение лактации.

Лекарственные взаимодействия.

Потенцирует действие диуретиков, снижает эффект леводопы. Изониазид, циклосерин, пеницилламин уменьшают эффекты пиридоксина. Несовместим в одном шприце и инфузионном растворе с витаминами В₁ и В₁₂.

Противопоказания:

повышенная чувствительность к препарату.

С особой осторожностью, витамин В₆ следует применять у пациентов группы риска: при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, у кормящих матерей (угроза подавления лактации), при тяжелых поражениях печени (большие дозы могут вызвать ухудшение ее функции).

Назначение и дозировка.

Внутрь принимают через 15 минут после еды. Профилактическая доза для взрослых составляет 2–5 мг в сутки, для детей – 2 мг в сутки. Лечебные дозы для взрослых составляют 20–30 мг 1–2 раза в день; детям доза уменьшается соответственно возрасту. Парентерально взрослым назначают по 50 – 100 мг в сутки; детям – по 20 мг в сутки.

Выпускается в таблетках по 0,002, 0,005, 0,01 г; в виде 1, 2,5 и 5,% раствора для инъекций в ампулах по 1 и 2 мл.

Витамин В12 – цианкобаламин.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты. Активная форма витамина В₁₂ – кобамамид служит кофактором различных восстанавливающих ферментов. При гипопротеинемии нарушается синтез белковой части этих ферментов и развивается ферментативная недостаточность, даже при достаточном количестве витамина В₁₂. Он необходим для превращения фолиевой кислоты в активную форму, необходимую для синтеза нуклеиновых кислот, нуклеопротеидов, белков, для деления клеток, в том числе кроветворных. Участвует в образовании глутатиона (предупреждает гемолиз), янтарной

кислоты (входит в состав миелина), метионина (обеспечивает метильными группами синтез различных соединений, в том числе ацетилхолина).

Витамин В₁₂ необходим для нормального эритропоэза. Он обеспечивает миелинизацию нервных волокон, уменьшает периферическую болевую чувствительность, препятствует жировому перерождению клеток и тканей паренхиматозных органов.

Фармакокинетика.

Абсорбция. Поступает с пищей и синтезируется микрофлорой кишечника. Для усвоения витамина при его приеме внутрь необходим синтезируемый желудком мукопротеин – внутренний фактор Кастла, с которым цианокобаламин образует комплекс и поступает в кишечник. Всасывание происходит активно с участием транспортных белков, что лимитирует поступление витамина из-за «насыщаемости» этого механизма. При создании в кишечнике нефизиологически высоких концентраций витамина возможно и менее эффективное пассивное всасывание.

Распределение и связь с белками. В крови цианокобаламин связывается белками – транскобаламинами, доставляющими его в ткани. Накапливается витамин в печени. Из печени с желчью поступает в кишечник, где снова всасывается (энтерогепатическая циркуляция), что поддерживает его содержание в организме на постоянном уровне. Через плаценту витамин поступает к плоду, где так же депонируется в печени. Кобамамид хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм и элиминация. В организме витамин В₁₂ превращается в кобамамид. Выводится с мочой и через ЖКТ в неизменном виде.

Побочные действия.

Угревая сыпь.

Психическое возбуждение.

Головная боль, головокружение.

Кардиалгия, тахикардия.

При применении высоких доз – гиперкоагуляция, нарушение пуринового обмена.

Лекарственные взаимодействия. Витамин В₁₂ несовместим в одном шприце или инфузионном растворе с тиамин, рибофлавином, пиридоксином, аскорбиновой кислотой, солями тяжелых металлов. Он потенцирует действие средств, повышающих свертывание крови, что может привести к гиперкоагуляции. Бигуаниды (метформин и др.), парааминосалициловая кислота (ПАСК), высокие дозы витамина С снижают концентрацию цианокобаламина в крови. Высокие дозы фолиевой кислоты могут вызвать дефицит

витамина В₁₂ (что особенно опасно у лиц старших возрастных групп). Хлорамфеникол (левомицетин) снижает гемопоэтический ответ.

Противопоказания:

повышенная чувствительность к препарату,
гиперкоагуляция, тромбоэмболия,
эритроцитоз, эритремия.

С особой осторожностью витамин В₁₂ следует применять у пациентов группы риска:
при стенокардии,
при новообразованиях,
при беременности и лактации (не исключено тератогенное действие высоких доз).

При применении витамина В₁₂ необходимо контролировать уровень лейкоцитов и эритроцитов периферической крови и свертываемость крови.

Назначение и дозировка.

При лечении различных проявлений и разных стадий дефицита витамина В₁₂ – от 100–200 мкг в сутки подкожно до 1000 мкг в сутки внутримышечно или внутривенно с последующим переходом на профилактическое введение 1000 мкг 1 раз в месяц (при анемии 100–200 мкг, при явлениях фуникулярного миелоза – 500 и более мкг ежедневно в течение недели, а затем раз в 5–7 дней). При заболеваниях ЦНС и периферической нервной системы – внутримышечно по 200–500 мкг в сутки длительностью до 2 недель; при диабетической нейропатии 60–100 мкг в день в течение 20–30 дней.

Выпускается в таблетках по 100 мкг; в виде раствора для инъекций в ампулах и флаконах по 1 мл, содержащих 30, 100, 200 и 500 мкг.

Витамин В₉ – фолиевая кислота.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты. Активная форма фолиевой кислоты – тетрагидрофолиевая кислота – необходима для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований, нуклеиновых кислот, белков. Обеспечивает эритропоэз, лейкопоэз и деление клеток в различных тканях, улучшает их трофику, регенерацию поврежденных тканей.

Фармакокинетика.

Абсорбция. Фолиевая кислота, содержащаяся в пище и продуцируемая бактериями кишечника, содержит несколько остатков глутамата. Она усваивается только после их отщепления (остается только один) под влиянием кишечной конъюгазы. Активность этого фермента снижена у больных спру, хронической алкогольной интоксикацией. Синтетическая фолиевая кислота имеет только один остаток глутаминовой кислоты, что обеспечивает ее

быстрое всасывание из ЖКТ. Витамин попадает в кровь уже через 30 минут после его приема, максимальная концентрация достигается через 30–60 минут.

Распределение и связь с белками. В плазме крови содержатся фолатсвязывающие белки, которые участвуют в переносе фолиевой кислоты в виде моноглутамата в клетки. 90-95% всосавшегося витамина в течение 3 минут поступает в ткани. Больше всего его содержится в печени и ликворе.

Метаболизм и элиминация. В организме фолиевая кислота под влиянием редуктаз (с участием витаминов В₁₂ и С, биотина) превращается в тетрагидрофолиевую кислоту. Небольшая часть подвергается печеночной трансформации. Большая часть выводится с мочой в неизменном виде.

Побочные действия.

Диарея и другие диспепсические симптомы при приеме фармакологических доз.

Повышенная возбудимость нервной системы, бессонница, судороги при применении очень больших доз.

Гипертрофия и гиперплазия эпителия почечных канальцев и нарушение их функции при длительном применении повышенных доз.

Лекарственные взаимодействия. Триамтерен, триметоприм, сульфаниламиды, нитрофурановые препараты, антибиотики, некоторые противомаларийные средства, метотрексат и циклофосфамид уменьшают эффекты фолиевой кислоты, нарушая ее превращение в тетрагидрофолиевую. Холестирамин, антациды препятствуют абсорбции. При одновременном назначении с фенитоином (дифенином) и другими противоэпилептическими средствами (фенобарбитал и пр.) снижается количество фолиевой кислоты в организме, что иногда приводит к развитию мегалобластной анемии.

Противопоказания:

повышенная чувствительность к препарату.

С особой осторожностью фолиевую кислоту следует применять у пациентов группы риска:

при новообразованиях,

в старших возрастных группах, у пациентов которых большие дозы фолиевой кислоты могут вызвать дефицит витамина В₁₂ с соответствующей неврологической симптоматикой,

при В₁₂-дефицитной анемии, когда назначение фолиевой кислоты без витамин В₁₂ может маскировать проявления анемии, но не влияет на симптомы поражения нервной системы.

Назначение и дозировка.

Профилактическая доза составляет 20–50 мкг в сутки. С лечебной целью назначают внутрь по 0,5–1 мг 1–2 в сутки (до 5 мг в сутки) в течение 20–30 дней. В период беременности суточная доза составляет 400 мкг, а при лактации – 300 мкг.

Выпускается в таблетках по 0,001 г.

Витамин В15 – пангамовая кислота.

Донатор метильных групп, необходимых для синтеза холина, метионина, креатина, катехоламинов, стероидных гормонов и пр. Активирует дыхательные ферменты тканей, способствуя сохранению их функций при гипоксии.

Дефицит пангамовой кислоты у людей не описан.

С лечебной целью применяют при гипоксии. Эффективность применения не доказана.

В клинической практике используется кальция пангамат в качестве регулятора кальциево-фосфорного обмена. Назначается внутрь. Дозы для взрослых составляют 50–100 мг 3–4 раза в сутки. Для детей до 3 лет – 50 мг в сутки, 3–7 лет – 100 мг, 7–14 лет – 150 мг. Длительность приема 20–40 дней.

Выпускается в таблетках покрытых оболочкой по 0,05 г.

Комбинированные витаминные препараты (поливитамины)

Поливитаминовые препараты назначают для профилактики гиповитаминозов. В зависимости от конкретных условий, соответствующего контингента, а соответственно от показаний выбирают комплексы, содержащие разные витамины и их дозы, (витамины для беременных, пожилых, женщин различных возрастных периодов, детей, для больных сахарным диабетом, для приема в период реконвалесценции после различных заболеваний и травм и т. п.). Большинство витаминов не депонируются в организме, и их избыток быстро выводится. Однако при отсутствии их дефицита длительный прием в дозах, превышающих суточную потребность, может привести к развитию гипervитаминозов, токсических реакций (см. выше). Поэтому назначение этих препаратов, как и любых других средств, должно проводиться в соответствии с *показаниями*.

Поливитаминовые препараты не применимы для лечения гипо- и авитаминозов, других патологических состояний. Для лечения используют монокомпонентные препараты.

Показания к применению отдельных витаминов приведены в табл. 28.4.

Таблица 28.4. Применение витаминов в клинической практике

Витамин	Общая медицина	Стоматология
А (ретинол)	Гипо- и авитаминозы, рахит (вместе с витамином D), гемералопия, кожные заболевания, снижение резистентности к инфекциям, гепатиты	Ускорение эпителизации эрозий и язв, уменьшение ксеростомии, нормализация обменных процессов в эпителии СОПР (лейкоплакия, красный плоский лишай, хейлиты, трещины губ и т.п.); при заболеваниях пародонта как основу для лечебной повязки применяют растительные масла, содержащие каротин (например, масло шиповника)
D	Рахит, синдром Фанкони, остеопороз, остеомаляция, переломы костей, туберкулез кожи, гипопаратиреоз	Профилактика и лечение кариеса у детей, пародонтоз, остеопороз альвеолярных отростков
Е (токоферол)	Заболевания кожи, сердечно-сосудистой системы, периферических сосудов, бесплодие, угрожающий выкидыш, патологический климакс, дисменорея, анемии, эндокринные заболевания, неврастения, хронические гепатиты, ревматические заболевания	Пародонтоз, эрозивно-язвенные поражения СОПР
С (аскорбиновая кислота)	Лечение и профилактика ипо- и авитаминоза, болезнь Меллера–Барроу, беременность, лактация, инфекции, заболевания ЖКТ; гипоксия, метаболический и дыхательный ацидоз, геморрагические диатезы, интоксикации, лучевая болезнь, заболевания печени,	Поражения СОПР с геморрагическим компонентом, афтозные стоматиты, дискератозы, пародонтоз, синдром Шегрена, ворсинчатый язык, невус Кенона, кандидоз, вирусные и бактериальные инфекции полости рта, послеоперационный периоде

	вялозаживающие раны, язвы, переломы, заболевания кожи, отравления; в комплексе с витамином D, препараты железа	
В ₁ (тиамин)	Врожденные нарушения обмена тиамин, гипо- и авитаминоз, нейропатии, опоясывающий лишай	Неврит и невралгия тройничного нерва, парестезии СОПР, пародонтозы, стоматиты, гингивиты, глосситы, хейлиты, вторичные поражения СОПР при заболеваниях ЖКТ, сахарном диабете, алкоголизме, тиреотоксикозе
В ₂ (рибофлавин)	Гипо- и авитаминоз, гемералопия, воспалительные заболевания глаз, астения, заболевания кожи, недостаток белков и избыток углеводов в диете, гипотрофия, острая гипоксия, анемия, дисбактериоз	Хейлит, угловой стоматит, глоссит, невус Кеннона
В ₃ (РР, никотиновая кислота, никотинамид)	Гипо-, авитаминоз, наследственное нарушение метаболизма триптофана, атерогенные дислипидемии, облитерирующий атеросклероз, эндартериит, болезнь Рейно	Красный плоский лишай СОПР, красная волчанка, болезни пародонта, афтозный стоматит, хейлиты, парестезии, хроническая трещина губы, атрофирующий буллезный дерматит, неврит лицевого нерва
В ₅ (пантотеновая кислота)	Заболевания периферической нервной системы, нарушения нервно-мышечной передачи, экзема, трофические язвы, атония гладкомышечных органов.	Десквамативный глоссит, хейлит
В ₆ (пиридоксин)	Гипо-, авитаминоз, сердечная недостаточность, гепатиты, сидероахрестическая анемия, кожные заболевания, нейропатии, пеллагра	Афтозный стоматит, синдром Шегрена, глоссалгии, хейлиты, невралгия и неврит тройничного нерва, невус, пародонтоз

<p>B_{12} (цианокобаламин)</p>	<p>Гипо-, авитаминоз, включая B_{12}-дефицитную анемию, гипотрофия, дегенеративные изменение ЦНС, травматические, воспалительные и дегенеративные поражения периферических нервов, боковой амиотрофические склероз, энцефаломиелит, рассеяный склероз, детский церебральный паралич, гепатиты, цирроз печени, заболевания кожи, лучевая болезнь</p>	<p>Невралгия тройничного нерва, парестезии языка, СОПР, красная волчанка, многоформная экссудативная эритема, пародонтоз, поражения СОПР при сахарном диабете, алкоголизме, медикаментозных стоматитах</p>
<p>Витамин B_C (фолиевая кислота)</p>	<p>Гипо-, авитаминоз, включая фолиеводефицитные анемии, гипотрофия, нарушения роста ребенка, энтериты, вялозаживающие раны</p>	<p>Дефекты слизистой полости рта, губ у новорожденных - ?</p>

Контрольные вопросы

1. Укажите неправильное утверждение:
 - А. Витамины А, Д, Е – жирорастворимые.
 - Б. Абсорбция аскорбиновой кислоты повышается пропорционально повышению дозы во всех диапазонах.
 - В. Аскорбиновая кислота обладает антиоксидантным действием.
 - Г. При хроническом алкоголизме развивается дефицит фолиевой кислоты.
 - Д. Геморрагии на слизистой полости рта характерны для дефицита витамина С.
2. Что справедливо в отношении витамина D?
 - А. Водорастворимый витамин.
 - Б. Используется как антиоксидант.
 - В. Регулирует фосфорно–кальциевый обмен.
 - Г. Всасывается в полости рта.
 - Д. Быстро и полностью выводится из организма.
3. Что неверно в отношении витамина А?
 - А. Обладает кумулятивным эффектом.
 - Б. Для всасывания необходимы желчь и жир.
 - В. Витамин, не связанный с белком, токсичен.
 - Г. Обладает тератогенным эффектом.
 - Д. Не метаболизируется в организме.
4. Укажите неправильное утверждение:
 - А. Активированный уголь снижает всасываемость витамина А.
 - Б. Витамины группы В – водорастворимые.
 - В. Витамин А необходим для нормального роста и дифференцировки эпителия.
 - Г. Активная форма витамина D образуется в костной ткани.
 - Д. Большие дозы фолиевой кислоты могут способствовать развитию дефицита витамина В12.
5. Для витамина В2 справедливо:
 - А. При дефиците развивается глоссит, ангулярный стоматит.
 - Б. Применяется при пернициозной анемии.
 - В. Обладает выраженным кумулятивным эффектом.
 - Г. Для его всасывания необходима желчь.
 - Д. Синтезируется кишечной микрофлорой в достаточном количестве.
6. При неврите тройничного нерва применяют:
 - А. Витамин А.
 - Б. Витамин Е.
 - В. Витамины В1, В6, В12.
 - Г. Витамин РР.
 - Д. Все указанные витамины.
7. Какими фармакологическими эффектами обладает витамин В1?
 - А. Участие в цикле Кребса.
 - Б. Участие в проведении нервного импульса.
 - В. Участие в регуляции «болевого» активности нерва.
 - Г. Все вышеуказанное.
 - Д. Ничего из вышеуказанного.

8. Дефициту витаминов способствует:
- А. Заболевания кишечника.
 - Б. Искусственное вскармливание.
 - В. Гипопротеинемия.
 - Г. Женский пол.
 - Д. Все перечисленное.
9. Что может служить причиной развития дефицита витамина D?
- А. Хронический гломерулонефрит.
 - Б. Недостаточное пребывание на солнце.
 - В. Прием противосудорожных препаратов.
 - Г. Нарушение функции печени.
 - Д. Все перечисленное.
10. Что не характерно для дефицита витамина B12?
- А. Макроцитарная анемия.
 - Б. Остеопороз.
 - В. Гемолиз.
 - Г. “Полированный” язык.
 - Д. Боль в языке при еде.

Глава 29

Средства, влияющие на костную ткань. Препараты кальция и фтора.

Препараты кальция и фтора относятся к группе средств, влияющих на тканевой обмен и участвующих в формировании костей и твердых тканей зуба.

Классификация. Как препараты кальция, так и препараты фтора могут представлять собой как неорганические (кальция хлорид, кальция карбонат, натрия фторид, олова фторид, монофторфосфат), так и органические (кальция глюконат, кальция глицерофосфат, кальция лактат, аминифториды) соединения. Все соединения кальция и фтора различаются по процентному содержанию в них этих элементов.

29.1 ПРЕПАРАТЫ КАЛЬЦИЯ

Показания к применению в стоматологии:

- профилактика и лечение кариеса, остеопороза альвеолярной кости, в частности при рахите и при повышенной потребности в кальции (беременность, лактация, период интенсивного роста у детей);
- профилактика и лечение некариозных поражений твердых тканей зуба, включая флюороз.

Механизм действия и основные терапевтические эффекты.

В организме взрослого человека содержание кальция составляет 20 г на 1 кг массы тела. Основная его часть (99%) концентрируется в костной и хрящевой тканях и зубах, где в соединении с фосфором он образует минеральную основу. Кальций подавляет активность остеокластов и тормозит резорбцию костей.

В зубах кальций и фосфор содержатся в виде гидроксипатита кальция $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ и апатитофторфосфата кальция $[\text{Ca}_5\text{F}(\text{PO}_4)_3]$. Концентрация кальция в зубной эмали в 1,4 раза больше, чем в дентине. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена ведет к деминерализации эмали и снижению резистентности тканей зуба к неблагоприятным внешним воздействиям. В интактных зубах у лиц молодого возраста в среднем отношение содержания кальция и фосфора равно 2,07; у лиц старше 30 лет – 1,97. Это отношение достигает максимального значения в эмали клыков (2,29), минимального – в эмали резцов (1,66). Содержание кальция и фосфора увеличивается по направлению от

эмалево-дентинной границы к поверхности эмали. При кариесе отношение кальция к фосфору ниже, чем в здоровой эмали.

Содержание кальция в ротовой жидкости играет важную роль в регуляции обмена фтора (см. ниже).

Эмаль и дентин проницаемы в обоих направлениях: от поверхности эмали к дентину и пульпе и от пульпы и дентина к поверхности эмали. Через эмаль проникают различные минеральные вещества, аминокислоты, витамины, ферменты, углеводы и т. п. Проницаемость эмали является важным условием, обеспечивающим эффективность препаратов местного действия. На проницаемость эмали влияют различные факторы (табл. 29.1).

Таблица 29.1. Факторы, влияющие на проницаемость эмали

Повышают	Понижают
Кислоты	Щелочи
Дефицит солей фосфора в пище	Кальций в виде гидроокиси
Кальцитонин	Паратгормон
Мочевина	Комплекс факторов, связанных с возрастом

Кроме структурной функции кальций обладает многими биохимическими и физиологическими эффектами. Биологически активным является ионизированный кальций, составляющий около 0,1% от общего его количества в организме. Ионы кальция принимают участие в регуляции образования и накопления энергии, проницаемости биологических мембран, в высвобождении медиаторов, активации ряда ферментов, свертывании крови, процессах возбуждения и сокращения мышц.

В норме плазменная концентрация кальция составляет 2,3–2,75 ммоль/л.

Фармакокинетика.

Абсорбция. В физиологических условиях кальций поступает с пищей и всасывается в ЖКТ. Его абсорбция из просвета тонкой кишки осуществляется двумя механизмами – активным транспортом и пассивной диффузией. В виде неорганических солей он усваивается хуже, чем из соединений с органическими веществами.

Таблетированные формы глицерофосфата и лактата кальция плохо растворимы, в связи с чем, высвобождение действующего вещества происходит не полностью, что ограничивает его биодоступность. Эти формы обладают малой эффективностью.

Связь с белками плазмы. В плазме около 45% кальция находится в комплексах с белками.

Распределение в организме. Основное количество поступающего в кровотоки кальция депонируется в костной ткани. При недостаточном его поступлении с пищей, его содержание в крови поддерживается за счет вымывания из костного депо.

Элиминация. За сутки почки фильтруют до 275 ммоль кальция, однако с мочой выделяется только 0,5–1% этого количества.

Основными факторами, регулирующими фосфорно–кальциевый обмен и поддерживающими стабильную концентрацию кальция в крови, являются витамин D, гормон паращитовидных желез (паратгормон), тиреотропный гормон, тиреокальцитонин. Кроме них в регуляции кальциевого обмена участвуют глюкокортикоидные и половые гормоны, аскорбиновая кислота, витамины группы В, простагландины, микроэлементы. Усвоению кальция способствует его сочетание с магнием. Дефицит магния ведет к снижению уровня кальция в крови, даже при достаточном поступлении последнего с пищей. Содержание кальция, магния и фосфора в ротовой жидкости влияет на минерализацию эмали и выраженность кариеса зубов.

Нежелательные действия.

Системные побочные эффекты могут проявляться:

- гиперкальциемией (при дозе более 2000 мг кальция/сутки);
- при приеме внутрь больших доз, особенно на фоне молочной диеты – гиперкальциемией или молочно–щелочным синдромом (головная боль, слабость, анорексия, тошнота, рвота, боли в животе, запоры, жажда, поражение почек, полиурия);
- при в/в и в/м введении – диспепсическими симптомами (тошнотой, рвотой, диарей), брадикардией;
- при в/в введении ощущением жжения во рту, чувством жара; при быстром введении – снижением АД, аритмией, синкопе, остановкой сердца.

К местным побочным эффектам в первую очередь относятся диспепсические симптомы (боли в эпигастрии, метеоризм, диарея, запор) и вторичный гиперацидный синдром при приеме внутрь, а также некрозы в зоне внутримышечного введения.

Противопоказания.

Гиперкоагуляция, выраженный атеросклероз, гиперкальциемия, то есть плазменная концентрация более 3 ммоль/л (гиперпаратиреозидизм, передозировка витамина D, костные метастазы), выраженная почечная недостаточность, гиперкальциурия, кальциевый уролитиаз, множественная миелома, саркоидоз, фенилкетонурия, интоксикация сердечными гликозидами.

С особой осторожностью, корригируя дозы, и только по строгим показаниям следует применять у пациентов с диареей, синдромом малой абсорбции, хронической недостаточностью кровообращения, а также в детском возрасте при внутримышечном введении (риск некрозов).

Применение при беременности и лактации не противопоказано.

Препараты

Кальция глюконат (кальция глюконат, кальция глюконата таблетки 0,5 г, кальция глюконата раствор для инъекций 10%) обладает менее выраженным резорбтивным действием, чем другие соли кальция.

Назначение и дозировка.

Внутрь – два–три раза в день перед или через 1–1,5 часа после приема пищи, запивая молоком. Разовая доза: 1–3 г для взрослых, 0,5 г – для детей до года, 1,0 г – для детей от 1 до 4 лет, 1–1,5 г – для детей от 5 до 6 лет, 1,5–2,0 г – для детей от 7 до 9 лет.

В/в или в/м взрослым по 5–10 мл 10% раствора ежедневно или через день, детям в/в в зависимости от возраста от 1 до 5 мл 10% раствора каждые 2–3 дня.

Аппликационно или путем электрофореза (реминерализирующая терапия) – 10% раствор в течение 10–15 мин (при реминерализирующей аппликационной терапии по Е. В. Боровскому – 5–20 мин) на поверхность зубов.

Форма выпуска: таблетки по 0,5 г, 10% раствор для инъекций в ампулах по 10 мл.

КАЛЬЦИЯ КАРБОНАТ (аддитива кальций, витакальцин, кальпримум, кальция карбонат осажденный) – кроме влияния на фосфорно–кальциевый и электролитный обмена нейтрализует соляную кислоту и снижает кислотность желудочного сока.

Назначение и дозировка.

По 0,25–1 г 2–3 раза в сутки, запивая 200 мл воды (шипучую таблетку растворить в стакане воды) или на ночь.

Форма выпуска: таблетки шипучие по 4,2 г (500 мг кальция), таблетки по 0,25 г, таблетки покрытые оболочкой для разжевывания по 0,5 г, субстанция-порошок в пакетах по 5 и 10 мг.

29.2 ПРЕПАРАТЫ ФТОРА

Свойство фторидов предотвращать образование полостей и разрушение зубов было открыто в ходе экспериментов доктора Basil Bibby в начале 1940 года. Доктор обнаружил, что если на хлопковый тампон нанести немного фторида и приложить его к большому зубу, то зую можно сохранить.

Показания к применению в стоматологии:

- профилактика и лечение кариеса.

Механизм действия и основные терапевтические эффекты.

В природе, в организме человека и в препаратах, применяемых для профилактики кариеса зубов, содержится не химически чистый фтор, а его соединения – фториды. Фторид воздействует на эмаль зуба и на бактерии зубного налета. Он участвует в образовании органических соединений фосфора, связывании тканями кальция и фосфата, стимулирует развитие зубов и челюстей у детей. При постоянном поступлении фторида на поверхности эмали происходит образование микрокристаллов фторида кальция. При их взаимодействии с фосфатом кальция и белками, содержащимися в слюне, гидроксиапатит в поверхностных слоях эмали превращается во фторапатит, устойчивый к действию кислот. Регулярное поступление даже небольших количеств фторида и сохранение стабильной концентрации в окружающей зуб среде является достаточным для поддержания резистентности эмали.

Соединения фтора, находящиеся в слюне и зубном налете, нарушают транспорт глюкозы в бактериальные клетки и образование внеклеточных полисахаридов, формирующих матрицу зубного налета. Фторид ингибирует образование органических кислот, повышая рН слюны. При снижении рН ротовой жидкости, фторид кальция становится нестабильным, выделяя ионы фтора, которые реагируют с ионами кальция и фосфатами, высвобождающимися из эмали при формировании кариозного повреждения. Это ведет к повторному образованию фторапатита, препятствуя прогрессированию кариеса.

Применение фторида наиболее эффективно при наличии начальных кариозных повреждений, его влияние на здоровую эмаль менее выражено. Он не столько препятствует образованию кариеса, сколько тормозит его распространение.

Фторид оказывает влияние на эмаль в течение всей жизни и, поэтому его применение рационально во всех возрастных группах. Если фторид поступает после прорезывания зубов, то он снижает растворимость эмали, способствует реминерализации частично деминерализованной эмали.

Фторид способен предупреждать развитие кариеса корня зуба.

Фармакокинетика.

Абсорбция. Фторид в естественных условиях поступает в организм с пищей и питьевой водой и абсорбируется в ЖКТ. Абсорбция лекарственного фторида не зависит от приема пищи и составляет 93–97%. Максимальная концентрация в плазме достигается через 4 часа.

Распределение в организме. Большая часть всосавшегося в ЖКТ фторида депонируется в костях и зубах, откуда по мере надобности он может вновь поступить в кровь. Накопление фторида в зубах происходит преимущественно в участках, имеющих контакт с циркулирующими жидкостями (в поверхности эмали или в дентине, прилежащем к пульпе). Максимальное количество фторида определяется в поверхностном слое эмали моляров, минимальное – в области эмалево-дентиновой границы резцов. Фторид интенсивно накапливается в тканях зуба во время формирования коронки и в первые годы после прорезывания, когда происходит минерализация зуба. Концентрация фторида во временных зубах ниже, чем в постоянных. С возрастом его содержание в постоянных зубах снижается, что объясняется постепенной потерей эмали в результате стирания.

Элиминация. Из организма фторид выводится в основном с мочой. В возрасте до 15 лет с мочой выводится 50% поступившего в организм за сутки фторида, в 16–19 лет – 55%, в возрасте 20 лет и старше – 60%.

Слюнные железы секретируют фторид в очень небольшом количестве и его содержание в слюне, так же как и в зубном налете низкое. При местном или системном применении препаратов фтора его содержание в слюне повышается. Так, сразу после полоскания 0,05% раствором фторида натрия уровень фторида в слюне возрастает в среднем до 3 ммоль/л и сохраняется повышенным в течение часа.

При достаточном содержании кальция в ротовой жидкости образуется фторид кальция, медленнее элиминируемый, чем фторид натрия. Поэтому содержание кальция в ротовой жидкости влияет не только на состояние гидроксиапатита эмали, но и на кинетику фтора.

Побочные действия и токсичность.

Аллергические реакции – в основном в полости рта, при использовании местных форм.

Диспепсические симптомы (тошнота, рвота).

Боли в ногах и суставах

Повышенная утомляемость, общая слабость, головная боль.

Флюороз (“пятнистая эмаль”). Риск развития флюороза наиболее высок у детей до 2–2,5 лет. Считается, что при ежедневном поступлении фтора в дозе не превышающей 0,1 мг/кг массы тела риск развития флюороза минимальный. В то же время, по мнению экспертов ВОЗ, при использовании фторидсодержащих средств невозможно достичь профилактического эффекта и избежать появления слабых форм флюороза. Так, при оптимальном содержании фтора в воде 1 мг/л в 15–20% развивается флюороз, но он слабо выражен и не является косметической или клинической проблемой.

Остеосклероз, эктопическая кальцификация (особенно при сочетании с витаминами D или A).

Гипотиреоз – при приеме фторида внутрь.

Острая интоксикация – слезотечение, гиперсаливация, анорексия, тошнота, рвота, кровавая диарея, боли в животе, ногах и суставах; сужение зрачков, нарушение зрения; слабость, миастения, тремор, судороги, гипертермия, тахикардия, гипотензия, дыхательная недостаточность, остановка дыхания. Лечение – инфузия жидкости, растворов кальция глюконата, лактата, внутрь молоко и препараты кальция, индукция рвоты, проведение желудочного лаважа 1% раствором хлорида кальция, солевые слабительные, симптоматическая терапия.

При анализе баланса фтора в организме необходимо учитывать все источники поступления фторида, включая питьевую воду и пищевые продукты.

Противопоказания.

Содержание фторидов в питьевой воде, превышающее оптимум – 1 мг/л или 0,05 ммоль/л (в жарком климате – 0,7 мг/л или 0,037 ммоль/л).

Аллергические реакции.

Выраженные нарушения функции печени и почек.

Гипотиреоз

Язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения.

Детский возраст (до 6 мес., 3 лет, 6 лет или 16 лет – в зависимости от лекарственной формы и дозы).

Применение при беременности и лактации фторсодержащих препаратов противопоказано.

Группы риска развития побочных эффектов:

– пациенты с заболеваниями крови,

- дети до 6-ти лет (учитывать общее содержание фторида в питьевой воде и пище).

Лекарственные и пищевые взаимодействия.

Антациды, ионы кальция, магния, алюминия (как в препаратах, так и в пищевых продуктах) нарушают всасываемость, образуя плохо растворимые комплексы.

Витамины D и A способствуют эктопической кальцификации.

Клиническое применение

В клинической практике фториды применяются как системно, так и местно.

Системное применение – введение фторида в организм с фторированными водой, солью, молоком, а также в таблетках или каплях. Системные методы показаны при высокой заболеваемости кариесом среди населения и низком содержании фторида в питьевой воде (менее половины дозы, оптимальной для данного климата). Системные методы не должны использоваться в комбинации.

Фторирование воды. Оптимальной считается концентрация фторида 1 мг/л или 0,05 ммоль/л (в жарком климате – 0,7 мг/л или 0,037 ммоль/л). Наилучшие результаты достигаются при употреблении фторированной воды с самого раннего возраста. В то же время, младенцы, получающие питательные смеси, приготовленные на фторированной воде, составляют группу риска развития флюороза. Если фторированная вода начала употребляться после прорезывания зубов, то она влияет лишь на зубы, возраст которых не превышает 2–3 лет.

Клиническая эффективность метода – 50–70%.

Фторирование молока. Содержащиеся в молоке кальций и фосфат улучшают процесс реминерализации зубов, хотя и уменьшают системную биодоступность фторида. Количество последнего, добавляемое в молоко, рассчитывают с учетом его содержания в воде и других продуктах (суточное потребление фторидов детьми в возрасте от 3 до 7 лет не должно превышать 0,87–1,75 мг). По рекомендациям экспертов ВОЗ дети в возрасте от 3 до 12 лет должны ежедневно получать 200 мл фторированного молока не менее 250 дней в году.

Клиническая эффективность метода – 50–60%.

Фторирование поваренной соли. На 1 кг соли добавляют 250 мг (13,2 ммоль) фторида. Этот метод не очень надежен из-за больших колебаний в потреблении соли, зависящих от традиций страны и индивидуальных пищевых привычек.

Клиническая эффективность – около 40%.

Фторид натрия (натрия фторид, натрия фторид для детей, оссин) – применяется для профилактики кариеса зубов при содержании в питьевой воде фторидов менее 0,5 мг/л.

Мультивитамин+мультиминерал (витафор) – комбинированный препарат, состоящий из натрия фторида, ретинола, эргокальциферола и аскорбиновой кислоты. Лечение наиболее эффективно, если начинается не позднее чем через 2 года после рождения ребенка.

Назначение и дозировка.

Витафор в растворе для приема внутрь детям от 1 до 6 лет назначают по ½ чайной ложки в сутки; детям от 7 до 14 лет – по 1 чайной ложке в сутки. Длительность курса 1 месяц, в год проводят 4–6 курсов; интервал между курсами – не менее 2 недель.

Дозы витафора в таблетках представлены в таблице 29.2.

Таблица 29.2. Дозирование витафора при содержании фторида в питьевой воде менее 0,5 м/л (по Э.М.Кузьминой и Т.А. Смирновой, 2001)

Возраст (годы)	Ежедневный прием таблеток	Содержание фторида (мг)
2 – 4	0,5	0,25
5 – 6	1	0,5
7 – 14	2	1,0

Форма выпуска – раствор для внутреннего применения (флаконы), 115 мл.

Местное введение - использование зубных паст, лаков, растворов для полосканий, гелей для аппликаций, герметиков (силантов), пломбировочных материалов.

Фторидсодержащие средства для местного применения содержат больше фторида и оказывают местное действие в полости рта – содействуют реминерализации при раннем кариозном повреждении, деминерализации зубной эмали. Все местные средства профилактики обладают примерно равной эффективностью и их выбор для данного пациента зависит от стоимости, удобства применения и безопасности.

Зубные пасты. В состав могут входить различные фториды - фторид натрия, олова, монофторфосфат, подкисленный фосфатами фтористый натрий, или органические соединения фтора – аминфториды. Все эти соединения обладают примерно равной эффективностью. Чистить зубы пастами следует по 3 минуты 2 раза в день. Клиническая эффективность при регулярном использовании составляет 30 – 40%. Так как существует риск заглатывания детьми зубной пасты при чистке зубов, то фторидсодержащие зубные пасты можно использовать у детей, начиная с 2 – 3 лет, и только под наблюдением родителей.

Фторидсодержащие лаки – позволяют удлинить период воздействия фторида, образуя прилегающую к эмали пленку, которая остается на зубах несколько часов. Применяются при умеренном или высоком уровне интенсивности кариеса зубов в популяции у детей и подростков с высоким риском развития кариеса. Частота нанесения лака 2 – 4 раза в год. Клиническая эффективность – 20 – 70%.

Фторидсодержащие растворы и гели для профессионального применения – (фторид натрия - 2% раствор; фторид натрия, подкисленный фосфорной кислотой в виде раствора и геля, содержащего 1,23% фторида. Фосфат предупреждает деминерализацию эмали). Применяют в виде полосканий или аппликаций 1 – 2 раза в год, предварительно очистив зубы от налета. Клиническая эффективность 30 – 50%. При аппликациях геля пациент проглатывает часть дозы (в среднем 30%), поэтому гели применяют с осторожностью, особенно у детей. При выполнении аппликации следует применять слюноотсос, а после окончания процедуры полоскать рот в течение минуты.

Фторидсодержащие растворы для самостоятельного применения – 0,05% раствор фторида натрия – кратность полоскания 1 раз в день; 0,1% - 1 раз в неделю; 0,2% - 1 раз в две недели. Продолжительность полоскания – 1 минута.

Применяют после прорезывания первых постоянных зубов. После окончания применения эффект сохраняется в течение 2 – 3 лет. Клиническая эффективность – 30 – 40%. Детям моложе 6 лет полоскания не рекомендуются, а у младших школьников объем полоскания не должен превышать 5 мл (риск заглатывания).

Герметики (силанты) и пломбировочные материалы, постепенно выделяющие фторид.

Герметики, в состав которых входит фторид, наносятся на непораженную кариесом эмаль жевательной поверхности зубов с целью защиты ее от микрофлоры полости рта и продуктов ее жизнедеятельности, кислот и др. факторов деминерализующих эмаль. Герметики действуют значительно дольше, чем лаки. Показание к их применению – высокий риск кариеса зубов.

Для пломбирования используются специальные стеклоиономерные цементы, содержащие до 20% фторидов, способные не только выделять, но и накапливать ионы фтора при контакте с фторидсодержащими средствами для местного применения. В течение первых трех месяцев после постановки пломбы скорость высвобождения ионов фтора достаточно высока, но затем она снижается и остается стабильно на протяжении многих лет. Антимикробное действие фторида препятствует адгезии бактерий на поверхность пломбы и контактные поверхности соседнего зуба.

Так как высвобождение фтора происходит медленно, то риск развития интоксикации при использовании герметиков и специальных пломбировочных цемента минимальный.

Контрольные вопросы.

1. Проницаемость эмали повышает:

- А. витамин Д
- Б. паратгормон
- В. дефицит фосфора
- Г. витамин А
- Д. все вышеуказанные факторы

2. В регуляции фосфорно-кальциевого обмена не принимает участия:

- А. витамин Д
- Б. тиреотропный гормон
- В. паратгормон
- Г. витамин РР
- Д. фторид

3. Усвоение кальция повышают все вещества, кроме:

- А. алюминий
- Б. магний
- В. витамин С
- Г. селен
- Д. фтор

4. Прием препаратов кальция противопоказан при:

- А. рахите
- Б. гиперкальциемии
- В. артериальной гипертензии
- Г. остеомалации
- Д. бронхиальной астме

5. Побочные/нежелательные действия препаратов кальция:

- А. гиперкальциемия
- Б. некроз мягких тканей при в/м введении
- В. брадикардия
- Г. нефропатия
- Д. все вышеуказанное

6. Побочные/нежелательные действия препаратов фтора для системного применения:

- А. диспепсические симптомы
- Б. гипотиреоз
- В. флюороз
- Г. все вышеуказанные
- Д. только В

7. Укажите минимальную острую токсическую дозу фторида для детей:

- А. 2,5 мг/кг

- Б. 5 мг/кг
- В. выше 5 мг/кг
- Г. 7,5 мг/кг
- Д. все вышеуказанные дозы являются токсическими

8. Укажите неправильное утверждение:

- А. системные методы применения фторидов показаны при высоком уровне заболеваемости кариесом зубов в популяции и низком содержании фтора в питьевой воде
- Б. применение фторида наиболее эффективно для предупреждения кариеса
- В. достаточное содержание кальция в ротовой жидкости повышает эффективность лечения фторидами
- Г. фторид оказывает бактериостатическое действие на микрофлору полости рта
- Д. избыток фторидов выводится из организма с мочой

9. Укажите правильное утверждение:

- А. дети до 2 – 2,5 лет относятся к группе риска развития флюороза
- Б. использование фторида наиболее эффективно в старших возрастных группах
- В. наиболее эффективно предупреждение кариеса зубов при комбинации системных методов введения фторида
- Г. беременность – показание для назначения таблетированного фторида натрия
- Д. все вышеуказанное правильно

10. Справедливо для местных форм фторида:

- А. содействуют реминерализации при раннем кариозном повреждении
- Б. обладают примерно равной эффективностью
- В. при применении у маленьких детей возможно развитие токсических эффектов
- Г. при их использовании возможны местные аллергические реакции
- Д. справедливо все вышеуказанное