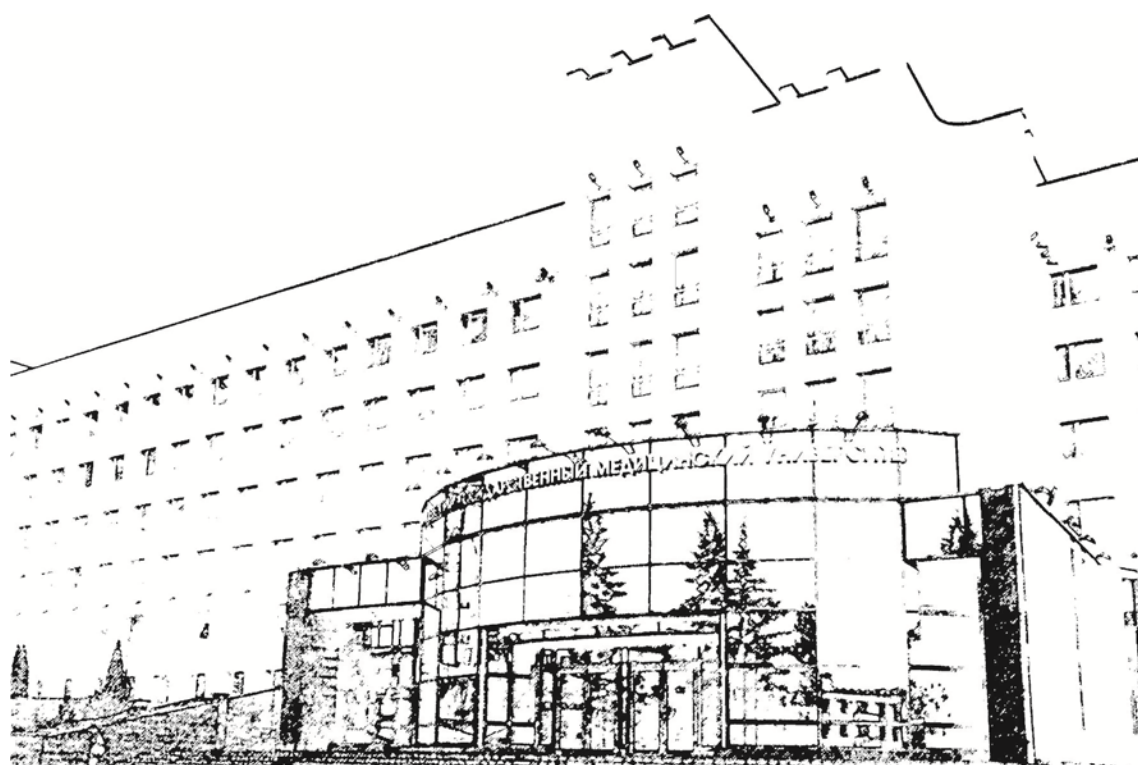


КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ В СТОМАТОЛОГИИ

под редакцией профессора М.Р. Конорева



Витебск, 2018

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ «ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
кафедра общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК**

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ В СТОМАТОЛОГИИ

**ПОСОБИЕ
ДЛЯ СТУДЕНТОВ 4 КУРСА
СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА**

под редакцией профессора М.Р. Конорева

**Рекомендовано Учебно-методическим объединением по высшему
медицинскому, фармацевтическому образованию Республики Беларусь
в качестве пособия для студентов учреждений высшего образования,
обучающихся по специальности 1-79 01 07 «Стоматология»**

Витебск, 2018

УДК 615.03:616.31(07)
ББК 52.81я73+56.6я73
К-49

Р е ц е н з е н т ы:

Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Хапалюк А.В., заведующий кафедрой клинической фармакологии, доктор медицинских наук, профессор, учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Конорев, М.Р.

К-49 Клиническая фармакология в стоматологии : пособие / М.Р. Конорев, О.П. Дорожкина, Т.М. Соболенко, Е.К. Мастыкова, И.И. Крапивко (под ред. М.Р. Конорева). – Витебск: ВГМУ, 2018. – 196 с.

ISBN 978-985-466-856-7

Пособие составлено в соответствии с типовой учебной программой по клинической фармакологии для студентов стоматологических факультетов высших медицинских учебных заведений (Минск, 2016) и предназначено для подготовки к практическим занятиям. Вместе с типовой и учебной программами, методическими разработками для студентов и преподавателей, ситуационными задачами, тестами для проведения зачета, обязательной и дополнительной литературой, учебно-методическим обеспечением контролируемой самостоятельной работы, пособие составляет единый учебно-методический комплекс по клинической фармакологии, позволяющий студенту освоить весь программный материал путем интеграции самостоятельных, лекционных и практических занятий. В пособие входят разработанные на кафедре общей и клинической фармакологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров темы лекций и практических занятий по клинической фармакологии, перечень рекомендуемой литературы. Пособие по клинической фармакологии предназначено для студентов 4 курса стоматологического факультета, а также может быть использовано в практической деятельности стоматологов-интернов, магистрантов, аспирантов, преподавателей медицинских вузов, слушателей курсов повышения квалификации по клинической фармакологии.

УДК 615.03:616.31(07)
ББК 52.81я73+56.6я73

ISBN 978-985-466-856-7

© Коллектив авторов, 2018
© УО «Витебский государственный медицинский университет», 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Страницы
Перечень условных обозначений.....	4
Введение.....	5
Клиническая фармакология как предмет.....	5
Рациональное использование лекарственных средств.....	6
Антибактериальные лекарственные средства в стоматологии.....	10
Противовирусные лекарственные средства в стоматологии.....	34
Противогрибковые лекарственные средства в стоматологии.....	49
Обезболивающие лекарственные средства в стоматологии.....	60
Противовоспалительные лекарственные средства в стоматологии.....	74
Противоаллергические лекарственные средства в стоматологии.....	92
Лекарственные средства, применяемые для коррекции нарушений гемостаза.....	107
Лекарственные поражения полости рта.....	134
Неотложные состояния в стоматологии.....	139
Общая рецептура.....	150
Библиографический список.....	155
Приложения.....	160

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБТ	- антибактериальная терапия
АГ	- артериальная гипертензия
АГС	- антигистаминные средства
АЗ	- аллергические заболевания
АКТГ	- адренокортикотропный гормон
АМЛС	- антимикробные лекарственные средства
АС	- антифибринолитические средства
АСК	- ацетилсалициловая кислота
АЧТВ	- активированное частичное тромбопластиновое время
АШ	- анафилактический шок
БА	- бронхиальная астма
БАВ	- биологические активные вещества
ВПГ	- вирус простого герпеса
ГК	- глюкокортикоиды
ГКС	- глюкокортикостероиды
ГЭБ	- гематоэнцефалический барьер
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ИМ	- инфаркт миокарда
ИФН	- интерфероны
КФ	- клиническая фармакология
ЛА	- лекарственная аллергия
ЛВ	- лекарственное вещество
ЛС	- лекарственное средство
ЛТ	- лейкотриены
ЛФ	- лекарственная форма
МНН	- международное непатентованное название
МНО	- международное нормализованное отношение
НМГ	- низкомолекулярные гепарины
НПВС	- нестероидные противовоспалительные средства
НФГ	- низкофракционированные гепарины
ОКС	- острый коронарный синдром
ПК	- пародонтальные карманы
ПР	- полость рта
СОПР	- слизистая оболочка полости рта
СОР	- слизистая оболочка рта
ТЭ	- тромбоэмболия
ФТ	- фармакологическая терапия
ЦНС	- центральная нервная система
ЦОГ	- циклооксигеназа
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ЧТКА	- чрезкожная транслюминальная коронарная ангиопластика

Введение

Современная стоматология использует значительное количество лекарственных средств (ЛС) для оказания эффективной и качественной стоматологической медицинской помощи. Цель данного пособия – изложение основных групп ЛС и основных правил выписывания рецептов.

Клиническая фармакология как предмет

Клиническая фармакология (КФ) - наука, изучающая взаимодействие лекарственных средств (ЛС) с организмом здорового и больного человека. Цель клинической фармакологии - создание условий для оптимальной фармакологической терапии при различных физиологических и патологических состояниях у пациентов с заболеваниями.

Задачами клинической фармакологии являются: клинические испытания новых ЛС; исследование и клиническая оценка эффектов известных ЛС для уточнения показаний к их применению; разработка оптимальных методов лекарственной терапии; обучение врачей и студентов рациональному использованию ЛС.

Лекарственное вещество (ЛВ) – химическое соединение, оказывающее лечебный и/или профилактический эффект в живом организме.

Лекарственное средство (ЛС) – одно или несколько лекарственных веществ, разрешенных в установленном порядке для практического применения с целью лечения, профилактики, диагностики заболеваний у человека и животных, а также для применения с целью контрацепции.

Лекарственная форма (ЛФ) – физическое состояние ЛВ, которое позволяет получить наилучший лечебный и/или профилактический эффект ЛС.

Фармакологическое средство (ФС) – вещество с установленной биологической активностью, которое может быть или является предметом клинических испытаний.

У каждого лекарственного средства есть несколько названий: химическое название (ЛВ); международное непатентованное название (МНН), под которым оно обозначено в различных нормативных документах и рекомендациях по диагностике, профилактике и лечению (как правило, рекомендованы ВОЗ и утверждены официальными органами); торговое (фирменное) название, являющиеся коммерческой собственностью фирмы-производителя.

Лекарственные средства подразделяют на группы в зависимости от терапевтической цели (обезболивающие, противовирусные); фармакологического эффекта (антикоагулянты, бронходилататоры); механизма действия (бета-адреноблокаторы, ингибиторы протонной помпы); химической структуры (сульфаниламиды, бензодиазепины). Также ЛС могут классифицироваться по нозологическому принципу (ЛС для лечения кариеса, гингивитов). В Республике Беларусь применяется смешанная классификация.

Основными разделами клинической фармакологии являются:

- фармакокинетика - изучает изменения ЛС в средах человеческого организма, происходящие вследствие всасывания, распределения, связывания с

белками крови, биотрансформации (метаболизма) и выведения ЛС из организма. Фармакокинетические характеристики играют основную роль при выборе ЛС для конкретного пациента.

➤ Для лучшего понимания сущности фармакокинетики существует **мнемоническое правило «фармакокинетика – это все то, что делает организм с лекарственным веществом».**

- фармакодинамика - изучает эффекты действия лекарственного средства на организм. Фармакодинамические свойства определяют группу, к которой относится ЛС, и являются основными при выборе лекарства для лечения соответствующего заболевания или купирования симптомов.

➤ Для лучшего понимания сущности фармакодинамики существует **мнемоническое правило «фармакодинамика – это все то, что делает лекарственное средство в организме».**

Из клинической фармакологии оформились и приобрели самостоятельное значение фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.

Фармакоэкономическая эффективность (стоимость) лечения - важный фактор, определяющий выбор лечения (не зависит от того, оплачивается оно государством или пациентом). Учитывается стоимость курса фармакотерапии и добавляется цена расходных материалов (шприцы, капельницы, перевязочные материалы и т.п.), профессиональных медицинских услуг, средств, необходимых для применения ЛС (растворители), ЛС, корректирующих нежелательные побочные реакции, затраты на лабораторные исследования, требующиеся для контроля за эффективностью и безопасностью проводимого лечения. Использование недорогого, но менее эффективного ЛС может привести к удлинению сроков лечения, хронизации заболевания или инвалидизации пациента и увеличению суммарной стоимости лечения.

Рациональное использование лекарственных средств

По определению экспертов ВОЗ под рациональным применением ЛС понимают правильный выбор ЛС в соответствующей клинической ситуации, в индивидуально адекватных дозах, достаточных по длительности и оптимальных по стоимости для пациентов и общества.

Рациональная фармакологическая терапия (ФТ) включает этапы:

I этап. Определение основного и сопутствующих заболеваний. Основным заболеванием считают не наиболее тяжелое и/или прогностически неблагоприятное, а заболевание, которое служит причиной обращения за медицинской помощью. Оценивают факторы, влияющие на выбор, эффективность и безопасность лекарственной терапии: пол, возраст, профессию, физиологическое состояние организма (беременность, лактация), базисную ФТ сопутствующих заболеваний, аллергологический анамнез и т.д.

II этап. Определение цели лечения - например, предупредить боль при назначении местных анестетиков. У одного и того же пациента на разных этапах заболевания и лечения цель терапии может изменяться. Оснащение лечебного учреждения, квалификация персонала также влияют на цель лече-

ния. На этом этапе врач принимает решение о целесообразности назначения ЛС.

Виды лекарственной терапии:

а) этиотропная терапии – медикаментозное устранение причины возникновения заболевания (например, антибиотикотерапия при инфекционных заболеваниях);

б) патогенетическая терапии - устраняет механизмы развития болезни (например, противовоспалительная ФТ);

в) симптоматическая терапии - устранение или уменьшение отдельных проявлений заболевания (например, купирование болевого синдрома);

г) заместительная терапия - устраняет недостаточность естественных биологически активных веществ (например, прием панкреатина при недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы).

д) профилактическая терапия - предупреждает развитие заболеваний (прием противогриппозных лекарственных средств во время эпидемии гриппа здоровым человеком).

Терапия любого вида может быть: ургентной (срочной) - купирование неотложных состояний, в т.ч. развившихся при оказании стоматологической помощи; курсовой; поддерживающей; профилактической (предупреждает развитие болезни или ее обострений, например, назначение витаминов и минералов детям для профилактики кариеса); заместительной (проводится при дефиците биологически активных веществ, например, при болезни Шегрена).

III этап ФТ - выбор конкретного ЛС (объективные и субъективные факторы: уровень профессиональной подготовки врача и уровень развития системы здравоохранения; доступность достоверной, независимой и полной информации о ЛС; влияние фармацевтических фирм, других коммерческих структур через рекламу, медпредставителей, запросы пациента и его родственников).

Одно из основных требований современной медицины - соблюдение стандартов лечения, что позволяет проводить наиболее эффективное, безопасное и экономически приемлемое лечение на различных этапах оказания медицинской помощи.

В настоящее время существует несколько сотен тысяч ЛС, которые объединены в 70 фармакологических групп. ЛС с одинаковым механизмом действия и/или со сходной химической структурой относятся к одной группе и имеют близкие фармакологические эффекты.

Изначально врач выбирает фармакологическую группу, а затем переходит к выбору в ней конкретного ЛС. Эффективность терапии зависит от фармакодинамических свойств ЛС. Врач определяет индивидуальный режим дозирования, лекарственную форму и длительность лекарственной терапии, что и обеспечивает эффективность ФТ. Из эффективных лекарственных средств отбираются ЛС в наименьшей степени способные вызывать нежелательные действия. Среди пациентов можно выделить лиц, у которых развитие определенных побочных реакций наиболее вероятно. В группы риска,

для которых требуются коррекция дозы или замена ЛС относятся лица имеющие: почечную и/или печеночную недостаточность, сахарный диабет, наличие в анамнезе нежелательных реакций на любые ЛС, беременность, лактацию, детский, пожилой и старческий возраст, параллельное лечение другими ЛС.

Некоторые фармакологические эффекты ЛС следует учитывать у пациентов определенных профессий, например, сонливость на фоне приема седативных ЛС неприемлема для водителей или оперирующих хирургов.

Важную проблему представляет взаимодействие ЛС между собой, с приемом и составом пищи, алкоголем и др. Врач, как правило, выбирает ЛС, обладающее минимальным количеством противопоказаний, лекарственных и пищевых взаимодействий, существующий в виде различных лекарственных форм и дозировок. Для пациента наиболее приемлемо ЛС, не требующие особых условий хранения, обладающее высокой биодоступностью при приеме внутрь и пролонгированным эффектом, что позволяет принимать его один раз в сутки.

- При выборе лекарственных средств необходимо иметь определенную информацию по каждому ЛС, основанную на данных доказательной медицины. Для лучшего запоминания необходимых характеристик ЛС существует **мнемоническое правило «STEP»:**
 - **Safety** (безопасность) – процент серьёзных побочных реакций ЛС;
 - **Tolerability** (переносимость) – процент прекращения приема ЛС;
 - **Efficacy** (эффективность) – терапевтическая эквивалентность с инновационным ЛС;
 - **Price** (стоимость) – прямые и косвенные затраты при использовании ЛС.

IV этап ФТ - информирование пациента. В соответствии с мнением экспертов ВОЗ и законодательством нашей страны врач обязан предоставить пациенту исчерпывающую и достоверную информацию обо всех возможных методах лечения и помочь ему выбрать оптимальный адекватный вариант. Целесообразно попросить пациента повторить наиболее важную информацию.

V этап ФТ представляет собой наблюдение за лечением при любой продолжительности приема ЛС для оценки эффективности терапии и для наиболее раннего выявления побочных эффектов ЛС. При отсутствии эффекта от лечения в случае соблюдения пациентом всех рекомендаций следует проверить правильность постановки диагноза, определения цели лечения, выбор и режим дозирования ЛС. При появлении нежелательных реакций, оказывается необходимая медикаментозная помощь, которая зависит от клинических проявлений и степени их выраженности. При аллергических проявлениях необходима немедленная отмена ЛС и информирование пациента о пожизненном отказе от приема данного ЛС.

Классификация лекарственных средств по категориям действия на плод.

Одной из современных классификаций, разделяющих ЛС по категориям их действия на плод, является классификация Food and Drug Administration (FDA, США). Согласно FDA классификации все ЛС разделены на 6 категорий (A, B, C, D, X, N).

Категория А – безопасность ЛС по отношению к плоду доказана в доклинических и клинических испытаниях. Из всех лекарственных средств только четыре удовлетворяют данному уровню доказательств: левотироксин, фолиевая кислота, нистатин и активированный уголь.

Категория В – безопасность ЛС по отношению к плоду доказана в опытах на животных, но КИ не завершены или токсичность ЛС по отношению к плоду доказана в опытах на животных, но безопасность подтверждена в клинических испытаниях.

Категория С – токсичность ЛС по отношению к плоду доказана в опытах на животных, КИ не завершены, но польза для матери превышает риск развития токсичных эффектов у плода.

Категория D – токсичность ЛС по отношению к плоду доказана в клинических испытаниях.

Категория X – безусловно опасное для плода ЛС (абсолютно противопоказано при беременности). Лекарственные средства данной группы обладают тератогенным эффектом.

Категория N – категория риска неизвестна. Лекарственное средство не классифицировано FDA.

➤ Для лучшего понимания деления ЛС по категориям их действия на плод существует **упрощенная трактовка классификации FDA, в основе которой лежат буквенно-словесные мнемонические аббревиатуры:**

- **A** – (“**Absolutely safe**” – абсолютно безопасные) – отсутствие риска действия на плод;
- **B** – (“**Best**” – лучшие) – нет доказательств риска;
- **C** – (“**Caution**” – осторожность) – риск не исключен;
- **D** – (“**Dangerous**” – опасные) – риск доказан;
- **X** – (“**Cross**” – крест, отметка) противопоказаны при беременности;
- **N** – (“**No data**” – нет данных) – категория риска неизвестна.

Антибактериальные лекарственные средства в стоматологии

В настоящее время антибактериальную терапию (АБТ) используют для профилактики кариеса, профилактики и лечения заболеваний пародонта, слизистой оболочки рта (СОР), для предотвращения осложнений, возникающих при лечении деструктивных форм периодонтита, развития транзитной бактериемии при хирургических операциях и манипуляциях, как компонент де-контаминационных мероприятий.

Антимикробные лекарственные средства (АМЛС) делят на два больших класса: I - неспецифические антимикробные ЛС и II - химиотерапевтические антимикробные лекарственные средства.

Неспецифические антимикробные ЛС действуют на микроорганизмы не избирательно и применяются для их уничтожения в живых тканях (антисептики) либо вне живого организма на предметах ухода, поверхностях и пр. (дезинфектанты). По химическому строению антисептики и дезинфектанты представляют собой:

1. детергенты или катионные поверхностно активные вещества (*церигель, роккал, мирамистин, триклозан*);
2. производные нитрофурана (*фурацилин*);
3. фенол и его производные (*фенол чистый, деготь березовый, резорцин, фенолсодержащие эфирные масла: тимол, эвкалипт, ментол*);
4. галогеносодержащие соединения (*хлоргексидина глюконат 0,06-0,2%, гели, растворы, хлорамин Б, раствор йода спиртовой*);
5. соединения металлов (*окись цинка, меди сульфат*);
6. окислители (*перекись водорода 3%, перманганат калия*);
7. альдегиды и спирты (*раствор формальдегида, спирт этиловый*);
8. кислоты и щелочи (*кислота борная, раствор аммиака*);
9. природные соединения (*сангвиритрин*);
10. лекарственные травы и фитопрепараты на их основе (*ромашка аптечная, ротокан*).

Химиотерапевтические антибактериальные лекарственные средства (антибиотики) избирательно подавляют жизнедеятельность определенных видов бактерий, при сохранении жизнеспособности клеток хозяина. Выделяют следующие группы антибиотиков:

1. группа тетрациклинов (*тетрациклин, моноциклин, доксоциклин*);
2. β -лактамы антибиотики: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы;
3. макролиды (*эритромицин, мидекамицин, рокситромицин*), азалиды (*азитрамицин*);
4. аминогликозиды (*гентамицин, амикацин*);
5. линкозамиды (*линкомицин, клиндамицин*);
6. производные имидазола и нитроимидазола (*метронидазол, тинидазол*);
7. фторхинолоны (*ципрофлоксацин, норфлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин*).

В последние годы отмечается неуклонный рост числа заболеваний полости рта (ПР), связанных с нарушением биологического равновесия между макроорганизмом и разными популяциями микробной флоры. Новые антибиотики-макролиды (кларитромицин, спирамицин, рокситромицин) обладают шадящим действием в отношении стабилизирующих видов микробиоценоза ПР как *Str.sunguis* и некоторых дифтероидов.

Дисбактериоз (дисбиоз) - это бактериологическое состояние организма человека, которое характеризуется изменением его нормальной микрофлоры. Это происходит на фоне АБТ или от других причин (например, на фоне приема ГК) в результате уменьшения количества или исчезновения некоторых видов микроорганизмов за счет увеличения штаммов других микроорганизмов, которые в норме встречаются в незначительном количестве или отсутствуют.

Различают дисбактериоз I, II, III и IV степени. При I степени (латентной или компенсированной) это незначительные изменения нормальной микрофлоры. Для IV степени характерны ассоциации патологических видов бактерий с дрожжеподобными грибами.

Наиболее выраженные нарушения микробиоценоза наблюдаются в стоматологической практике у пациентов с красным плоским лишаем СОПР, афтозным стоматитом, кандидозом, глоссалгией, заболеваниями пародонта, десквамативным глосситом и лейкоплакией. Дисбактериоз СОПР наиболее часто развивается у пациентов с вторичным иммунодефицитом, который сопровождает хронические заболевания ЖКТ, патологию почек, легких и т.д.

Основным методом лечения дисбактериоза полости рта является фаготерапия при предварительном определении чувствительности к фагам (колипротейный, клебсиелезный, стафилококковый, стрептококковый и пиобактериофаги).

Бактериофаг стафилококковый вызывает лизис бактерий *Staphylococcus*. В 1 мл лекарственного средства содержится активного вещества - стерильного фильтрата фаголизатов бактерий рода *Staphylococcus* до 1 мл. Активность бактериофага при наличии фагочувствительности бактериального штамма проявляется в виде проникновения, внутриклеточного размножения, разрушения бактериальной клетки и выхода фаговых частиц, готовых к заражению новых бактериальных клеток.

Он показан для лечения и профилактики гнойно-воспалительных и энтеральных заболеваний, вызванных бактериями рода *Staphylococcus* у взрослых и детей. При тяжелых проявлениях стафилококковой инфекции ЛС назначается в составе комплексной терапии.

Используют энтерально, ректально, в виде аппликаций, орошений, введения в полости. Лечение гнойно-воспалительных заболеваний с локализованными поражениями должно проводиться одновременно как местно, так и приемом ЛС внутрь 2-3 раза в день натошак за 1 час до приема пищи с первого дня заболевания в течение 7-20 дней (по показаниям). ЛС не имеет по-

бочных эффектов и может назначаться детям и беременным (по рекомендации врача).

Форма выпуска: раствор для приема внутрь, местно и наружно во флаконах по 20 мл.

Среди ЛС, применяемых для лечения кандидозов, наибольшая эффективность в отношении грибов рода *Candida* установлена у флуконазола (Дифлюкан), тербинафина гидрохлорида (Ламизил) и наименьшая эффективность – у нистатина и леворина (Рабинович И.М., 2003 г.; см. главу противогрибковые ЛС).

Эубиотики и пробиотики. В настоящее время появились и разрабатываются новые ЛС, содержащие живые бифидо- и лактобактерии, которые являются компонентами нормальной микрофлоры человека (ацилакт, бифидумбактерин, лактобактерин и др.). Кроме своего непосредственного действия (восстанавливают нормальную микрофлору ПР), они оказывают иммуностропное действие и могут применяться внутрь или путем рассасывания во рту или непосредственным введением в пародонтальные карманы.

В современной стоматологии в 99% случаев используются антибиотики широкого спектра действия. В 80% случаев антибиотики назначаются превентивно, чтобы избежать гнойно-воспалительных осложнений.

При выборе наиболее эффективного АМС необходимо знать типичный состав микрофлоры пародонтальных карманов (ПК), учитывать присутствие в них и влияние спирохет, подвижных форм кокков, особенно, анаэробных микроорганизмов и именно по действию на перечисленные микроорганизмы в первую очередь следует определять эффективность антибиотиков. В отношении анаэробной флоры наиболее эффективными являются: линкозамиды; β-лактамы; тетрациклины; производные нитроимидазола и имидазола; макролиды.

Тетрациклины

Антибиотики группы тетрациклина обладают широким спектром антимикробного действия в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также риккетсий, хламидий, микоплазм и L-форм, спирохет и некоторых простейших.

Все тетрациклины имеют приблизительно одинаковый спектр действия, однако существуют существенные различия в чувствительности конкретных штаммов отдельных видов микроорганизмов. Поэтому успех терапии системными тетрациклинами в значительной степени зависит от проведения бактериологических проб чувствительности. ЛС существенно различаются по фармакокинетическим показателям (всасывание, распределение и выведение), что определяет конкретные режимы дозирования.

Тетрациклины нарушают синтез белка в микробной клетке за счет обратимого связывания с рецепторами 30S субъединицы бактериальной рибосомы, блокируя связывание аминоацил-tРНК с акцепторным участком рибо-

сомально-матричного комплекса. Это предотвращает включение новых аминокислот в строящуюся пептидную цепь и нарушает синтез белка.

В настоящее время за счет передачи плазмидами среди некоторых исходно чувствительных грамотрицательных возбудителей инфекций (кишечная группа, *Pseudomonas*, *Proteus*) уже произошла селекция высокоустойчивых штаммов. Это явление наблюдается также у некоторых *Bacteroides*, пневмококков. Возможна перекрестная резистентность возбудителей с другими антибактериальными средствами - аминогликозидами, сульфаниламидами и хлорамфениколом.

Побочные реакции тетрациклинов при системном приеме связаны с непосредственным токсическим действием и с нарушением нормальной микрофлоры кишечника. Редко отмечаются аллергические реакции. Наиболее часто наблюдаются диспепсические явления, дисбактериоз и суперинфекция. Связывание тетрациклинов с кальцием у детей может приводить к нарушению роста и деформации костей, дисплазии и нарушением цвета эмали зубов.

➤ Для лучшего запоминания наиболее частых побочных реакций тетрациклина существует **мнемоническое правило «2Д»:**

- Диспепсия – диспепсические явления;
- Дисбиоз (дисбактериоз) – нарушением нормальной микрофлоры кишечника.

Доксициклин (Бассадо, Вибрамицин, Доксибене, Юнидокс) является полусинтетическим антибиотиком группы тетрациклина широкого спектра действия. Не действует на синегнойную палочку, протей, серрации. Ингибирует биосинтез белка на уровне рибосом. По сравнению с другими тетрациклинами имеет более длительный период полувыведения, подвергается обратному всасыванию через почечные канальцы, что дает возможность применения в более низких дозах. При приеме внутрь терапевтическая концентрация в плазме сохраняется в течение 24 ч.

Показания: применяют при одонтогенной инфекции, остеомиелите и других инфекциях, вызываемых чувствительными к ЛС микроорганизмами.

Способ применения: в 1-й день назначают внутрь по 0,1 г 2 раза в сутки, последующие суточные дозы составляют 0,1-0,2 г, в зависимости от тяжести инфекционного процесса. В тяжелых случаях вводят внутривенно капельно медленно по 0,1-0,2 г ЛС 1-2 раза/сутки, растворив вещество в изотоническом растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы. Продолжительность лечения при внутривенном введении составляет 3-7 дней, при назначении внутрь 7-10 дней.

Побочное действие: возможны диспепсические явления, специфический глоссит, аллергические реакции, фотосенсибилизация кожи, кандидоз. Применение доксициклина в период развития зубов может необратимо изменить окраску эмали, так как образующиеся метаболиты ЛС откладываются в эмали («тетрациклиновые зубы»), а также в коже.

Не применяют доксициклин во 2-й половине беременности, в возрасте до 8 лет.

Взаимодействие с ЛС: антациды, содержащие соли алюминия, висмута, магния, натрия гидрокарбонат, а также ЛС железа могут уменьшать всасывание доксициклина.

Форма выпуска: капсулы по 0,1 г; таблетки по 0,1 г; порошок для приготовления инъекционного раствора по 0,1 г.

Метациклин (Рондомицин) - полусинтетический антибиотик широкого спектра действия для системного введения. Имеет перекрестную устойчивость с другими тетрациклинами.

Показания: см. доксициклин.

Способ применения: назначают внутрь и местно. При приеме внутрь суточная доза для взрослых составляет 0,6 г, для детей 8-12 лет назначается по 7,5-10 мг/кг массы тела. Суточную дозу распределяют на 2-4 приема во время или сразу после еды. Длительность лечения составляет 7-10 дней.

Побочное действие метациклина: диспепсические расстройства, раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, кожные аллергические реакции, кандидомикоз.

Противопоказан при заболеваниях печени, почек, во время беременности, детям до 8 лет.

Форма выпуска: капсулы по 0,15 и 0,3 г.

Окситетрациклин бактериостатический антибиотик широкого спектра действия в основном используют в виде комбинированных ЛС. Окситетрациклин в комбинации с гидрокортизоном - мазь «Гиоксизон» (окситетрациклина гидрохлорид - 3% и гидрокортизона ацетат - 1%). Оказывает противомикробное и противовоспалительное действие. Применяется для лечения острых гнойно-воспалительных поражений слизистой оболочки полости рта, воспалительных заболеваний пародонта в стадии обострения. ЛС наносят местно в виде аппликаций на слизистую оболочку или вводят в пародонтальные карманы.

Побочное действие: в отдельных случаях возможны кожные аллергические реакции.

Противопоказан при микозах, туберкулезе кожи.

Форма выпуска: мазь в тубах по 10 г.

Окситетрациклин в комбинации с преднизолоном выпускается в виде аэрозоли «Оксициклозоль» (окситетрациклина гидрохлорида - 0,35 г и преднизолона - 0,1 г). Оказывает противомикробное и противовоспалительное действие. Применяют при бактериальных стоматитах, инфицированных язвенных поражениях слизистой оболочки полости рта, воспалительных заболеваниях пародонта в стадии обострения. Назначают местно. Аэрозоль наносят на пораженную поверхность в течение 1-3 секунд ежедневно или через день.

Не рекомендуют применять при обширных гранулирующих ранах, вирусных и грибковых поражениях слизистой оболочки полости рта, дисбактериозе, повышенной чувствительности к тетрациклину. Выпускается в аэрозольных баллонах по 70 г.

β-лактамы антибиотиков. Пенициллины

Классификация пенициллинов:

1. Природные: *бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин*
2. Полусинтетические
 - 2.1. Пенициллиназостабильные (*метициллин, оксациллин*)
 - 2.2. Аминопенициллины (*ампициллин, амоксициллин*)
 - 2.3. Карбоксипенициллины (*карбенициллин, тикарциллин*)
 - 2.4. Уреидопенициллины (*азлоциллин, мезлоциллин, пиперациллин*).

Основным механизмом действия антибиотиков группы пенициллинов является подавление процессов синтеза во внешней оболочке микробной клетки. ЛС активны в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, анаэробных спорообразующих палочек, некоторых штаммов актиномицетов. Добавление ингибиторов β-лактамаз (клавулановая кислота, тазобактам, сульбактам) делает пенициллины устойчивыми к разрушению пенициллиназопродуцирующими штаммами бактерий (*S.aureus, H.influenzae, N.gonorrhoeae* и др.).

Наиболее часто используется комбинация полусинтетического антибиотика из группы пенициллина амоксициллина и клавулановой кислоты: Аугментин (Амоксиклав, Флемоклав Солютаб, Арклав, Амоксициллина клавуланат). Аугментин - оригинальное ЛС. Амоксиклав - один из его самых распространенных высококачественных дженериков.

Формы выпуска: порошок для приготовления суспензий детский 125/31,25 мг (125 мг амоксициллина + 31 мг клавулановой кислоты); порошок для приготовления суспензий 250/62,5 мг; таблетки 250/125 мг, 500/125 мг, 875/125 мг, порошок для приготовления внутримышечных инъекций.

Амоксиклав с осторожностью назначается при заболеваниях печени и почек. Не назначается ЛС при аллергии к β-лактамам антибиотикам. ЛС можно назначать детям, беременным и кормящим женщинам.

Применяют амоксиклав после остеопластики, синусифтинга, множественных имплантаций, при больших операционных ранах и в профилактических целях. Назначают Амоксиклав 500/125 мг по 1 таблетке 2 раза/сутки после еды на 4-5 дней. В случае острого воспалительного процесса назначается Амоксиклав 500/125 мг, используют 3 раза/сутки, либо Амоксиклав 1000 - 2 раза/сутки.

Комбинированные ЛС, включающие пенициллины:

- ампициллин/сульбактам (Уназин, Амписид, Амписульбин);
- тикарциллин/клавуланат (Тиментин);
- пиперациллин/тазобактам (Зоперцин, Тазробид, Тазоцин).

У пациентов, имеющих аллергические реакции на другие β-лактамы антибиотиков, возможно развитие аллергии на пенициллины.

β-лактамы антибиотиков. Цефалоспорины

Классификация цефалоспоринов представлена в Таблице 1.

Современные цефалоспорины II-IV поколений обладают широким спектром антимикробного действия: грамположительные и грамотрицательные аэробные бактерии, анаэробные бактерии. Однако некоторые штаммы анаэробов (*Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*) устойчивы к действию цефалоспоринов. ЛС данной группы высокоэффективны для профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений челюстно-лицевой области.

Существует комбинированное ЛС - цефоперазон/сульбактам (Сульперазон, Цесульпин, Гепациф комби).

Таблица 1. Классификация цефалоспоринов

	I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение	V поколение
Парентеральные	Цефалотин Цефалоридин Цефазолин	Цефуроксим Цефамандол Цефокситин* Цефотетан* Цефметазол*	Цефотаксим Цефтриаксон Цефодизим Цефтизоксим Цефоперазон** Цефпирамид** Цефтазидим** Моксалактам	Цефпиром Цефипим	Цефтобипрол Цефтаролин
Оральные	Цефалексин Цефадроксил Цефрадин	Цефаклор Цефуроксим-аксетил	Цефиксим Цефподоксим Цефтибутен		

Примечание: *ЛС, обладающие выраженной антианаэробной активностью (цефамидины); **ЛС, обладающие выраженной активностью в отношении *P.aeruginosa* и неферментирующих микроорганизмов.

Представители нового V поколения цефалоспоринов обладают уникальной для β-лактамов активностью в отношении метициллинорезистентных штаммов *S.aureus*.

β-лактамные антибиотики. Карбапенемы

Современная классификация карбапенемов включает 3 группы ЛС:

- 1 группа - карбапенемы широкого спектра действия с ограниченной активностью в отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий, основными показаниями к назначению которых являются среднетяжелые и тяжелые внебольничные инфекции (*эртапенем*);
- 2 группа - карбапенемы более широкого спектра действия с активностью, включающей неферментирующие грамотрицательные возбудители, и применяющиеся при нозокомиальных (внутрибольничных) инфекциях (*имипенем*, *меропенем*, *дорипенем*);
- 3 группа - ЛС, активные против MRSA (CS-023 и ряд других ЛС в стадии разработки).

Имипенем - антибиотик группы карбапенемов широкого спектра действия. Оказывает бактерицидное действие за счет ингибирования клеточной

стенки бактерий. Активен в отношении аэробных грамположительных бактерий. Имипенем не активен в отношении *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma spp.*, грибов и вирусов. Устойчив к действию β-лактамаз.

Показания: инфекции органов брюшной полости, нижних отделов дыхательных путей, мочеполовой системы, гинекологические инфекции, септицемия, инфекционный эндокардит, инфекции костей и суставов, кожи и мягких тканей. Профилактика послеоперационных инфекций. Имипенем применяют в комбинации с циластатином (Тиенам), который является ингибитором почечной дегидропептидазы и, блокируя почечный метаболизм имипенема, способствует его накоплению в моче в неизменном виде. Циластатин не обладает антибактериальной активностью и не действует на бета-лактамазы, также не изменяет эффекты имипенема. Взрослым назначается по 0,25-1,0 г имипенема 4 раза/сутки. Детям назначается в пересчете на массу тела.

Побочные реакции имипенема: аллергические реакции, диспепсия, изменение вкуса, псевдомембранозный колит, повышение активности трансаминаз печени, судороги, кандидоз, тромбоз при внутривенном введении. С осторожностью применяют у пациентов с нарушениями функции почек. При беременности и кормлении грудью применение возможно в случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Лекарственное взаимодействие: при одновременном применении комбинации имипенема с циластатином и ганцикловира возможно развитие судорог.

Форма выпуска Тиенама: для внутривенного введения - флаконы по 60 мл, содержащие по 0,25 г (250 мг) имипенема и 0,25 г циластатина, и флаконы по 120 мл, содержащие по 0,5 г имипенема и 0,5 г циластатина. Содержимое флакона растворяют в буферном растворе натрия гидрокарбоната. Для внутримышечных инъекций ЛС выпускается во флаконах, содержащих по 0,5 или 0,75 г имипенема и такое же количество циластатина.

β-лактамы антибиотиков. Монобактамы

Монобактамы - азтреонам (Азактам, Азтреабол). Термин «монобактам» применяют в качестве условного обозначения моноциклического антибиотика группы β-лактамов. Монобактамы состоят из одиночной кольцевой структуры, β-лактамного кольца, присоединенного к сульфоновой кислоте.

Азтреонам - единственный применяемый монобактам. Азтреонам активен только против аэробных грамотрицательных бактерий, включая *P.aeruginosa*. В отличие от других β-лактамов азтреонам не действует на грамположительные бактерии и неактивен против анаэробов. Азтреонам можно вводить только парентерально. Особенное свойство азтреонама заключается в том, что он не относится к аллергенам и его можно применять у пациентов с аллергией к пенициллинам и/или цефалоспорином.

Показания к применению: инфекция костей и суставов, кожи и мягких тканей, инфекционно-воспалительные заболевания органов брюшной полости и малого таза, послеоперационные инфекции и другие инфекции, вызванные чувствительными к ЛС микроорганизмами. Дозы устанавливают индивидуально в зависимости от локализации, тяжести течения инфекции, чувствительности возбудителя. При системных инфекциях назначают по 1-2 г 3-4 раза/сутки. Максимальная суточная доза составляет 8 г. При сепсисе показано внутривенное введение ЛС. Возможно применение ЛС у детей, согласно возрастным дозировкам. Азтреонам может использоваться одновременно с ванкомицином, клиндамицином, аминогликозидами. Фармацевтически азтреонам несовместим с метронидазолом.

Побочные реакции: изменение количества тромбоцитов, анемия, нейтропения; повышение содержания в крови печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы; диспепсия, изменение вкуса, аллергические реакции, флебиты в месте введения ЛС. В редких случаях развивается кандидоз, судороги, диплопия, расстройства сна; увеличение молочных желез.

С осторожностью азтреонам назначается при беременности и лактации.

Форма выпуска - сухое вещество для инъекций во флаконах по 0,5 и 1,0 г.

Макролиды и азалиды

Классификация

1. 14-членные макролиды: *эритромицин, олеандомицин, рокситромицин, кларитромицин*;
2. 15-членные: *азитромицин* (является азалидом, так как в кольце имеется атом азота);
3. 16-членные: *спирамицин, джозамицин, мидекамицин*.

Механизм действия макролидов связан с нарушением синтеза белков микроорганизмов на рибосоме. Характер антимикробного действия макролидов обычно является бактериостатическим. Однако в высоких концентрациях, при относительно низкой микробной плотности и, особенно, в отношении тех микроорганизмов, которые находятся в фазе роста, они могут оказывать бактерицидное действие. Макролиды активны в отношении грамположительных микроорганизмов (стрептококков, стафилококков, пневмококков, коринебактерий). К ним также чувствительны *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydia trachomatis*, *Helicobacter pylori* и некоторые микобактерии (*Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium scrofulaceum*).

При системном введении макролидов возможны диспепсия и развитие обратимой формы острого холестатического гепатита, аллергические реакции.

Эритромицин (Илозон/Илотицин, Эрацин, Эрик и др.) обладает антибактериальным свойством в отношении грамположительных (стафилококки, продуцирующие и не продуцирующие пенициллиназу, стрептококки, пневмококки, клостридии, *Bacillus anthracis*) и некоторых грамотрицательных мик-

роорганизмов (гонококки, гемофильная и коклюшная палочки, бруцеллы, легионеллы), микоплазмы, хламидии, спирохеты, риккетсии. Грамотрицательные палочки (кишечная, синегнойная, шигеллы, сальмонеллы) устойчивы к эритромицину. Активен в отношении микроорганизмов, устойчивых к пенициллину и другим антибиотикам. Может применяться при аллергии к пенициллину. Возможно быстрое развитие привыкания микрофлоры к ЛС. Характер действия – бактериостатический.

Применяется эритромицин при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области, воспалительных заболеваниях пародонта в стадии обострения. Местно используют в виде мази для аппликаций на слизистую оболочку и введения в пародонтальные карманы. Внутрь назначают в виде таблеток или капсул. Суточная доза для взрослых составляет 2,0 г; для детей – согласно возрасту; прием 4-6 раз/сутки за 1,5-2,0 ч до еды.

Побочное действие: диспепсические расстройства, при длительном применении - нарушения функции печени, удлинение интервала QT.

Лекарственные взаимодействия эритромицина: сочетание с антибиотиками группы тетрациклина, левомицетином, ЛС нитрофуранового ряда синергически влияют на микроорганизмы. Возможны сочетания с ристомицином, нистатином, леворином и сульфаниламидными ЛС. Нежелательно совместное применение с бензилпенициллином, олеандомицином, аминогликозидными антибиотиками. Эритромицин усиливает активность теофиллина.

Форма выпуска: таблетки по 0,1 и 0,25 г. Мазь в тубах по 3; 7; 10; 15 и 30 г (1 г содержит 10 000 ЕД).

Кларитромицин (Клацид, Фромилид) активен в отношении стрептококков (*Str. pyogenes*, *Str. viridans*, *Str. pneumonia*), гемофильной палочки, кампилобактерий, нейссерий, листерий, легионелл, пропионибактерий, золотистого стафилококка.

Применяют кларитромицин при острых гнойно-воспалительных орофарингеальных инфекциях, инфекциях кожи и мягких тканей, инфекциях мочевыводящих путей и др.

Средняя доза при приеме внутрь для взрослых составляет 250 мг 2 раза/сутки, при необходимости - 500 мг 2 раза/сутки. Детям назначают по 7,5 мг/кг массы тела в сутки. При тяжелых формах инфекций взрослым назначают внутривенно в дозе 500 мг в сутки в течение 2-5 дней, затем ЛС принимают внутрь. Курс лечения составляет 6-14 дней.

Побочные эффекты кларитромицина: диспепсические явления, транзиторное повышение уровня печеночных трансаминаз в сыворотке крови, аллергические реакции, удлинение интервала QT. Не назначают ЛС в I триместре беременности.

Взаимодействие кларитромицина с другими ЛС: повышает концентрацию в крови теофиллина и карбамазепина.

Форма выпуска: таблетки по 250 мг; сухое вещество для инъекций во флаконе по 500 мг; сухое вещество для приготовления суспензии для приема

внутри (1,5 г во флаконе по 60 мл, 2,5 г во флаконе по 100 мл); готовая суспензия для приема внутри (1 мл - 25 мг).

Мидекамицин (Макропен) действует на грамположительные (стафилококки, стрептококки, в том числе - *Str.pneumonia*, клостридии, листерий) и грамотрицательные (нейссерии, микоплазмы, некоторые штаммы гемофильной палочки, легионеллы и др.) микроорганизмы. В низких концентрациях оказывает бактериостатическое действие, а в высоких - бактерицидное действие. Применяют при инфекционно-воспалительных инфекциях полости рта, вызванных чувствительными к ЛС возбудителями, особенно у лиц с непереносимостью пенициллинов; инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, кожи и мягких тканей, рожистом воспалении, инфекциях мочевыводящих путей.

Средняя суточная доза для взрослых составляет 1,2 г (по 400 мг 3 раза в сутки перед едой), максимальная - 1,6 г. Детям назначают в соответствии с возрастом. Курс лечения составляет 7-10 дней.

Побочные действия мидекамицина: диспепсия, транзиторное повышение уровня печеночных трансаминаз, аллергические реакции. Не назначают ЛС во время лактации.

Взаимодействие мидекамицина с ЛС: снижает выделение циклоспоринона и варфарина; замедляет метаболизм алкалоидов спорыньи и карбамазепина.

Форма выпуска: таблетки по 400 мг; сухое вещество для инъекций во флаконе по 500 мг; сухое вещество для приготовления суспензии для приема внутри (175 мг на 5 мл; флаконы объемом 115 мл).

Рокситромицин (Рулид) - полусинтетический антибиотик для приема внутри. Спектр его действия включает: стрептококки группы А и В, в том числе *Str.pyogenes*, *Str.agalactiae*, *Str.mitts*, *saunguis*, *viridans*, *Str.pneumoniae*; менингококки, клостридии, микоплазмы, легионеллы, кампилобактерии. Непостоянно чувствительны: гемофильная палочка, *Bacteroides fragilis*, *Vibrio cholerae*. К ЛС устойчивы: энтеробактер, псевдомонады, ацинетобактер. Более кислотоустойчив, чем другие макролиды. Стимулирует фагоцитарную активность.

Применяется рокситромицин при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области, воспалительных заболеваниях пародонта в стадии обострения.

Взрослым назначают внутри 2 раза в сутки по 150 мг до еды, детям по 5-8 мг/кг/сутки. Продолжительность лечения не более 10 дней.

Побочные действия рокситромицина: диспепсия, транзиторное повышение уровня печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы, аллергические реакции.

Лекарственные взаимодействия рокситромицина с другими ЛС: при одновременном приеме с эрготамином и эрготаминоподобными ЛС возрастает токсичность последних (эрготизм, некроз тканей конечностей); рокситромицин увеличивает всасывание дигоксина.

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, по 150 мг, в упаковке по 10 штук; фильм-таблетки по 50, 100 и 300 мг, в упаковке по 10 штук.

Джозацимин (Вильпрафен) оказывает бактерицидное действие. Активен в отношении грамположительных аэробных организмов: стафилококков, в том числе продуцирующих пенициллиназу, стрептококков; грамотрицательных микроорганизмов: гонококков, гемофильной палочки, легионелл, риккетсий, *Treponema spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Chlamidia spp.* Может использоваться при непереносимости антибиотиков пенициллинового ряда.

Применяют джозамицин при инфекционно-воспалительных орофациальных заболеваниях (гингивит, пародонтит и др.), ЛОР-инфекциях (отит, синусит), пневмонии, раневых инфекциях, пиодермии, фурункулезе, роже.

Взрослым и детям старше 14 лет назначают в суточной дозе 0,8 г-2,0 г, разделенной на 3 приема; принимают между приемами пищи. Детям применяют возрастные дозировки. При стафилококковой инфекции продолжительность лечения не менее 10 дней.

Побочные действия джозамицина: диспепсия, в редких случаях - аллергические реакции, псевдомембранозный колит; возможно транзиторное повышение уровня печеночных трансаминаз.

Лекарственные взаимодействия джозамицина: повышает концентрацию теофиллина, циклоспорина и дигоксина. Потенцирует токсическое действие алкалоидов спорыньи, является антагонистом линкомицина.

Форма выпуска: таблетки по 500 мг; суспензия для приема внутрь (в 5 мл - 150 мг ЛС).

Азитромицин (Сумамед, Зитромакс) создает в тканях высокие концентрации, оказывает бактерицидное действие. Терапевтические концентрации сохраняются от 5 до 7 дней после приема последней дозы ЛС. Имеет длительный период полувыведения, за счет чего может применяться один раз в день в течение короткого периода времени. Является антибиотиком широкого спектра действия, который включает грамположительные кокки (различные стрептококки, в том числе групп С, F и G, *Str.pyogenes*, *Str.agalactiae*, *Str.viridans*; золотистый стафилококк); грамотрицательные бактерии (гемофильная палочка, *Moraxella catarrhalis*, легионеллы, кампилобактер, нейссерии); некоторые анаэробные микроорганизмы (*Bacteroides bivius*, *Clostridium peifringens*, пептострептококк); а также хламидии трахомы, микоплазмы и уреаплазмы и др. Азитромицин не действует на грамположительные бактерии, устойчивые к эритромицину.

Применяют азитромицин для лечения острой одонтогенной инфекции (с подтвержденной клинической и микробиологической эффективностью): периодонтиты, перикорониты, периоститы, а также при других гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области; при этом возможны непродолжительные курсы (минимально - 3 дня, обычно - 5 дней). Азитромицин назначают внутрь, обязательно за 1 час до или через 2 часа после еды 1 раз в день. Взрослым назначают по 500 мг в 1-й день, затем - по 250 мг со 2-го по 5-й день; детям (с массой тела более 10 кг) - в первый, день 10

мг/кг, в последующие 4 дня - по 5 мг/кг массы тела. При острых одонтогенных инфекциях имеется опыт назначения в течение 3-х дней в суточной дозе 500 мг.

Побочное действие азитромицина: аллергические реакции (крайне редко), возможно их появление через 2-3 недели после приема последней дозы, удлинение интервала QT (риск меньше, чем при применении эритромицина и кларитромицина). Не назначают при беременности и лактации.

Лекарственные взаимодействия азитромицина: между приемом азитромицина и антацидов должно пройти не менее 2 часов.

Форма выпуска: таблетки по 125 и 500 мг; капсулы по 250 мг; сироп (100 мг/5 мл); сироп форте (200 мг/5 мл).

Аминогликозиды

Классификация:

I поколение: *стрептомицин, неомицин, канамицин, мономицин*;

II поколение: *гентамицин, тобрамицин, нетилмицин, сизомицин*;

III поколение: *амикацин*.

Это группа природных и полусинтетических антибиотиков, в молекуле которых содержатся аminosахара, соединенные гликозидной связью с агликоновым фрагментом. Аминогликозиды имеют широкий спектр противомикробного действия. Они активны в отношении грамположительных и особенно грамотрицательных микроорганизмов, некоторые из них действуют на синегнойную палочку, кислотоустойчивые бактерии (в т.ч. микобактерии туберкулеза), но анаэробы, спирохеты и риккетсии к аминогликозидам не чувствительны.

Аминогликозиды действуют на ранних этапах синтеза белка, связываясь с 30S-субъединицей рибосомальной мембраны микробной клетки, нарушают считывание генетического кода: образуются неполноценные белковые молекулы, снижаются барьерные функции клеточных мембран. Могут обладать и бактериостатическим, и бактерицидным действием. Используются как системно, так и местно. Системно эта группа антибиотиков применяется для лечения тяжелых форм инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями. Активность аминогликозидов снижается при гипоксии и ацидозе.

Аминогликозиды практически не всасываются в ЖКТ и применяются парентерально. $T_{1/2}$ после однократного введения у взрослых составляет 2-4 часа, у детей из-за незрелости механизмов экскреции он увеличивается. Терапевтическая концентрация ЛС в крови сохраняется 8-12 ч. Распределяются в основном экстрацеллюлярно, плохо проходят через ГЭБ, проникают через плаценту в ткани плода. Аминогликозиды не метаболизируются. Выделяются почками, в незначительной степени - с желчью.

В стоматологической практике аминогликозиды применяют при гнойно-воспалительных процессах, вызванных грамотрицательной микрофлорой или при смешанной инфекции: при хроническом остеомиелите и других тя-

желых гнойно-воспалительных процессах, вызванных полирезистентной к другим антибиотикам флорой; местно - при пародонтите, стоматите, хейлите.

Побочные реакции: нефротоксичность и ототоксичность, а также нейромышечная блокада, аллергические реакции (наблюдаются редко), энцефалопатия, парестезии, слабость, головная боль. Аминогликозиды с осторожностью применяют: при тяжелой нейтропении; при ступоре, угнетении дыхания; при беременности; в младенческом и пожилом возрасте.

➤ Для лучшего запоминания наиболее частых побочных реакций аминогликозидов существует **мнемоническое правило «последовательность двух букв в самом слове амиНОгликозиды»:**

- **Нефротоксичность** (частота 8-26% при назначении аминогликозидов более 7 дней) – замедление клубочковой фильтрации с формированием неолигурической почечной недостаточности;
- **Ототоксичность** (частота до 25%) – вестибулотоксичность, кохлеатоксичность, нарушение слуха вплоть до полной глухоты.

Лекарственные взаимодействия: нельзя вводить аминогликозиды одновременно с β -лактамами антибиотиками и фузидиевой кислотой с учетом физико-химической несовместимости.

Не рекомендуется сочетать аминогликозиды с ванкомицином, полимиксинами, амфотерицином В, цефалоспоринами, циклоспорином, ацикловиrom, фуросемидом, этакриновой кислотой и др. ввиду возможного усиления ототоксичности (может проявляться даже при местном применении) и нефротоксичности. Одновременное назначение аминогликозидов со средствами для ингаляционного наркоза, наркотическими анальгетиками, недеполяризирующими миорелаксантами, сульфатом магния может вызывать симптомы нейромышечной блокады. Совместное применение НПВС и аминогликозидов может замедлять выведение антибактериальных ЛС из организма и провоцировать развитие побочных эффектов.

Стрептомицин в стоматологии используется по тем же показаниям, что и пенициллины, а также в комплексной терапии язвенных поражений слизистой оболочки полости рта туберкулезной этиологии.

Гентамицин (Гарамицин, Гентамицин К) высокоактивен в отношении грамотрицательных бактерий (кишечная и синегнойная палочки, шигеллы, клебсиеллы) и грамположительных аэробных кокков - стафилококков (в том числе, устойчивых к пенициллину и другим антибиотикам) и некоторых стрептококков. Не действует на менингококк, бледную трепонему, некоторые виды стрептококков и анаэробные возбудители. Применяется системно и местно.

Применяется при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области, вызванных чувствительной микрофлорой, а также в случаях, когда возбудитель не установлен. Может использоваться в комбинации с бета-лактамами антибиотиками (пенициллины) и метронидазолом (для увеличения действия на анаэробы) при тяжелых инфекциях челюстно-лицевой области с неустановленной этиологией и нейтропенией.

При внутримышечном введении суточная доза определяется из расчета 2,4-3,2 мг/кг массы тела пациента (max 5 мг/кг/сут). Длительность лечения составляет 7-8 дней.

Побочное действие: может оказывать ототоксическое и нефротоксическое действие.

Взаимодействия: гентамицин несовместим в растворах с бензилпенициллином, левомецетином, цефалоспоридами, растворами аминокислот, гепарином. При совместном применении с другими аминогликозидными антибиотиками усиливается их ототоксичность и нефротоксичность, с цефалоспоридами и полимиксином - нефротоксичность. Противопоказано совместное применение ЛС с миорелаксантами вследствие возможности развития нейромышечной блокады. В комбинациях с ампициллина натриевой солью, карбенициллином или линкомицином гидрохлоридом усиливается их антибактериальный эффект.

Форма выпуска: флаконы по 0,08 г; ампулы по 1 и 2 мл 4% водного раствора.

Тобрамицин (Небцин) высокоактивен в отношении грамотрицательных бактерий (кишечная палочка, шигеллы, клебсиеллы, синегнойная палочка); активен в отношении грамположительных аэробных кокков - стафилококков (в том числе, устойчивых к пенициллину, метициллину, некоторым цефалоспоридам) и некоторых стрептококков. обладает широким спектром действия.

Применяется системно и местно при инфекциях кожи и мягких тканей, остеомиелите, инфекционно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области, вызванных чувствительной микрофлорой.

При парентеральном введении взрослым назначают в суточной дозе 3 мг/кг массы тела (max 5 мг/кг/сутки), кратность введения - 3 раза в сутки. Лечение продолжается 7-10 дней.

Побочное действие: тобрамицин может оказывать ото- и нефротоксическое действие (иногда требуется гемодиализ). При передозировке возможно развитие нервно-мышечной блокады, вплоть до паралича дыхательной мускулатуры (необходимо введение солей кальция, оксигенация).

Взаимодействие тобрамицина: в растворах несовместим с другими ЛС. Токсичность резко повышается при одновременном применении с петлевыми диуретиками (фуросемид, этакриновая кислота).

Форма выпуска: лиофилизированный порошок во флаконах по 20, 40 и 80 мг.

Амикацин (Амикин) - полусинтетический антибиотик с широким спектром действия. Применяется системно. Активен в отношении грамотрицательных бактерий (кишечная и синегнойная палочки, шигеллы, клебсиеллы) и действует на грамположительные аэробные кокки: стафилококки (в том числе, устойчивые к пенициллину, метициллину, некоторым цефалоспоридам) и некоторые стрептококки.

Применяется при инфекционно-воспалительных заболеваниях тяжелого течения, при инфекциях кожи и мягких тканей, остеомиелите, инфекционно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области, вызванных чувствительной микрофлорой, сепсисе, менингите, эндокардите, пневмонии.

Вводят амикацин внутримышечно или внутривенно, струйно (в течение 2 мин) или капельно. Взрослым при инфекциях средней тяжести назначают в суточной дозе 10 мг/кг массы тела за 2-3 раза в сутки, максимальная доза при очень тяжелых инфекциях (синегнойная палочка, инфекции, угрожающие жизни) составляет 15 мг/кг/сутки за 3 введения. Продолжительность лечения амикацином при внутривенном введении составляет 3-7 дней, при внутримышечном введении длится до 7-10 дней.

Побочное действие: амикацин может оказывать ото- и нефротоксическое действие. Редко вызывает развитие нервно-мышечной блокады, в этом случае необходимо введение солей кальция, оксигенация. При развитии нефротоксичности необходим гемодиализ. Возможны анемия, тромбоцитопения, лейко- и гранулоцитопения, повышение уровня печеночных трансаминаз, головная боль, сонливость, тошнота.

Взаимодействия: амикацин в растворах несовместим с другими антибиотиками, гепарином, варфарином, витаминами группы В, кальция хлоридом. Токсичность повышается при одновременном применении с петлевыми диуретиками. В комбинациях амикацина с карбенициллином, бензилпенициллином, цефалоспоридами расширяется их антибактериальный спектр, но возрастает риск возникновения токсического действия.

Форма выпуска: раствор для инъекций в ампулах и флаконах по 2 мл с содержанием 50; 100; 250 и 500 мг в 1 мл.

Линкозамиды

Линкозамиды (Клиндамицин, Линкомицин) оказывают бактериостатическое, а в высоких концентрациях бактерицидное действие, подавляя синтез белка рибосомами микробных клеток на ранних стадиях. ЛС эффективны в отношении аэробных грамположительных, грамотрицательных и анаэробных бактерий, клостридий.

Клиндамицин (Далацин Ц, Климицин, Клеоцин, Клинимицин, Клиницин, Собелин, Клинокцин) по химической структуре, механизму действия и антимикробному спектру близок к линкомицину, но в отношении некоторых видов микроорганизмов более активен (в 2-10 раз). ЛС хорошо проникает в жидкости и ткани организма в том числе и в костную ткань. Через гистогематические барьеры (барьер между кровью и тканью мозга) проходит плохо, но при воспалении мозговых оболочек концентрация в спинномозговой жидкости значительно возрастает.

Показания к применению: инфекции дыхательных путей, кожи и мягких тканей, костей и суставов, органов брюшной полости, септицемии (форма заражения крови микроорганизмами) и др. Взрослым при тяжелых и осложненных инфекционных заболеваниях клиндамицин назначают в виде

инъекций в дозе 2,4-2,7 г/сутки, разделенных на 4 введения; при легких формах инфекции лечебный эффект достигается при назначении 1,2-1,8 г/сутки в 3-4 введения. Максимальная доза - 600 мг ЛС одномоментно. Внутрь ЛС применяется для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний легкой и средней степени тяжести по 150-450 мг 4 раза/сутки (для взрослых). Длительность курса лечения устанавливается индивидуально. Детям предпочтительнее назначать клиндамицин в форме сиропа.

Побочные эффекты клиндамицина: нарушение нервно-мышечной проводимости, транзиторная нейтропения (лейкопения), эозинофилия, агранулоцитоз, тромбоцитопения; при быстром внутривенном введении - артериальная гипотензия и неприятный или металлический привкус во рту; аллергические реакции; редко - нарушение функции почек, полиартрит, развитие суперинфекции; при внутривенном введении - тромбоз в месте введения.

Лекарственные взаимодействия: несовместим с растворами, содержащими комплекс витаминов группы В, аминогликозидами, ампициллином, фениитоном, барбитуратами, аминофиллином, кальция глюконатом и магния сульфатом; может усиливать действие миорелаксантов периферического действия; наблюдается усиление угнетения дыхания при одновременном применении с опиоидными анальгетиками; назначение с противодиарейными ЛС увеличивает риск развития псевдомембранозного колита.

Форма выпуска клиндамицина: капсулы по 0,3 г, 0,15 г и 0,075 г клиндамицина гидрохлорида (75 мг - для детей); 15% раствор клиндамицина фосфата (по 150 мг в 1 мл); в ампулах по 2; 4 и 6 мл; ароматизированные гранулы для приготовления сиропа, содержащего по 75 мг клиндамицина гидрохлорида пальмитата в 5 мл (для детей), флаконы по 80 мл; крем вагинальный 2% в тубах по 40 г.

Производные имидазола и нитроимидазола

Тинидазол - противопрозоидное средство, обладает бактерицидным действием в отношении анаэробных микроорганизмов (*Bacteroides spp.*, в том числе *Bacteroides fragilis* и *Bacteroides melaninogenicus*; *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Veillonella spp.*). Механизм действия обусловлен угнетением синтеза и повреждением структуры ДНК возбудителей.

Метронидазол (Флагил, Трихопол, Розекс, Дефламон и др.) - противомикробное, антибактериальное, противопрозоидное, трихомонацидное, противоязвенное, антиалкогольное ЛС. Эффективен в отношении многих пародонтопатогенных анаэробных микроорганизмов (особенно *Porphyromonas gingivalis* и/или *Prevotella intermedia*). Основным механизмом действия ЛС является подавление синтеза ДНК микроорганизмов. Нитрогруппа молекулы метронидазола, являющаяся акцептором электронов, встраивается в дыхательную цепь простейших и анаэробов конкурирует с электрон-транспортными белками (флавопротеинами) и др., что нарушает дыхательные процессы и вызывает гибель клеток. При назначении лицам, страда-

ющим хроническим алкоголизмом, у них формируется отвращение к алкоголю (антабусподобный синдром). Метронидазол используют при лучевой терапии у лиц с опухолями в качестве радиосенсибилизирующего средства при резистентности опухоли, обусловленной гипоксией в опухолевых клетках.

Метронидазол в стоматологии применяют при смешанных (аэробных и анаэробных) инфекциях различной локализации, заболеваниях пародонта, гнойно-воспалительных процессах челюстно-лицевой области.

Метронидазол назначается внутрь, внутривенно, в полости тела и наружно. Дозирование ЛС зависит от патологии и возраста пациента. При анаэробной инфекции взрослым назначают по 400-500 мг 3-4 раза/сутки до 7-10 дней; детям - согласно возрастным дозировкам. В тяжелых случаях ЛС вводится внутривенно капельно: взрослым и детям старше 12 лет в начальной дозе 500-1000 мг, затем 3 раза/сутки по 500 мг. Детям до 12 лет метронидазол назначается из расчета 7,5 мг/кг массы тела. Для профилактики инфекционных осложнений ЛС назначается по 750-1500 мг/сутки в 3 приема за 3-4 дня до операции или однократно 1 г в первые сутки после операции и через 1-2 дня после операции по 750 мг/сутки 7 дней. Наружно применяют 2 раза в сутки (утром и вечером), в течение 3-9 недель. Метронидазол можно применять как самостоятельно, так и в комбинации с другими АМЛС.

Побочные действия метронидазола: диспепсия, панкреатит, головная боль, головокружение, нарушение координации движений, синкопальные состояния, атаксия, спутанность сознания, раздражительность, депрессия, повышенная возбудимость, бессонница, галлюцинации. При длительной терапии в высоких дозах наблюдается периферическая нейропатия, судороги, цистит, артралгия, лейкопения, дисбактериоз, кандидоз, тромбозы (в месте внутривенных введений) и аллергические реакции. Может наблюдаться окрашивание мочи в красно-коричневый цвет. Противопоказано назначение ЛС в I триместре беременности, во II-III триместрах назначается с осторожностью (проходит через плаценту). Категория действия на плод по FDA - В. Метронидазол выделяется с грудным молоком, в концентрациях, идентичных плазменным и может придавать молоку горький вкус, поэтому грудное вскармливание прекращается во время курса лечения и еще на 1-2 суток.

➤ Для лучшего запоминания побочных реакций метронидазола существует **мнемоническое правило «АБВГД»**, в основе которого **лежит последовательность букв русского алфавита:**

- Атаксия, антабусподобный синдром;
- Бессонница;
- Возбудимость;
- Головная боль, головокружение, галлюцинации;
- Диспепсия, депрессия.

Лекарственные взаимодействия метронидазола многочисленны: усиливает действие непрямых антикоагулянтов; при одновременном приеме с солями лития увеличивается вероятность литиевой интоксикации. Фенитоин и фенобарбитал снижают действие метронидазола (активация микросомальной

системы печени и ускорение метаболизма и выведения). Циметидин повышает концентрации метронидазола в сыворотке крови (увеличивается вероятность развития побочных реакций). Метронидазол не совместим с алкоголем. Одновременное применение с дисульфирамом может привести к развитию различных неврологических симптомов (интервал между их назначением не менее 2 недель). Не сочетается метронидазол с недеполяризующими миорелаксантами (пипекурония бромид). Сульфаниламиды усиливают противомикробное действие метронидазола.

Формы выпуска: 0,5% раствор для инфузий по 100 мл (1 мл содержит 5 мг метронидазола); таблетки по 250 и 500 мг; Метронидазол-крем в тубах по 15 г; Метронидазол-гель наружный в тубах по 15 г.

Хинолоны

Согласно рабочей классификации, предложенной R. Quintiliani (1999), хинолоны разделяют на четыре поколения:

- **I поколение:** налидиксовая кислота, оксолиновая кислота, пипемидовая (пипемидиевая) кислота;
- **II поколение:** ломефлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин;
- **III поколение:** левофлоксацин, спарфлоксацин;
- **IV поколение:** моксифлоксацин.

Фторхинолоны (II-IV поколение) имеют широкий спектр противомикробной активности: стафилококки; грамотрицательные кокки (гонококки, менингококки, *M. catarrhalis*); грамположительные палочки (листерии, коринебактерии, возбудители сибирской язвы); грамотрицательные энтеробактерии (кишечная палочка, энтеробактер, клебсиеллы, протей, различные виды сальмонелл, шигелл), синегнойная палочка, легионеллы, хламидии, микоплазмы и уреоплазмы. Антипсевдомонадная активность (*P. aeruginosa*) наиболее выражена у ципрофлоксацина.

Фторхинолоны II поколения характеризуются низкой активностью в отношении большинства стрептококков, энтерококков, хламидий, микоплазм; не действуют на спирохеты, листерии и большинство анаэробов.

Фторхинолоны III поколения обладают более высокой активностью в отношении пневмококков (включая пенициллинорезистентные), стафилококков и внутриклеточных возбудителей (хламидии, микоплазмы); активны в отношении ряда грамотрицательных микроорганизмов, устойчивых к хинолонам II поколения.

Фторхинолоны IV поколения по антипневмококковой активности и действию на атипичных возбудителей превосходят хинолоны предшествующих поколений; обладают высокой активностью против неспорообразующих анаэробов (*B. fragilis* и др.); активны в отношении ряда грамотрицательных микроорганизмов, устойчивых к хинолонам II поколения.

Механизм действия фторхинолонов заключается в ингибировании фермента ДНК-гиразы, что нарушает функцию и репликацию ДНК микроор-

ганизмов. Действуют бактерицидно. В стоматологии фторхинолоны используют системно при тяжелых инфекционно-воспалительных процессах в челюстно-лицевой области.

Офлоксацин (Таривид, Заноцин) относится к хинолонам II поколения. В стоматологии применяется при острых инфекциях челюстно-лицевой области, инфекциях костной ткани, сепсисе.

Назначают внутрь по 0,2 г 2 раза в сутки. В тяжелых случаях дозу можно увеличить до 0,8 г в сутки в 2 приема. При септицемии и других тяжелых формах инфекционного процесса возможно внутривенное капельное введение по 0,2 г 2 раза в сутки. ЛС назначают до исчезновения признаков заболевания и в течение последующих 2-3 дней. Средний курс лечения офлоксацином составляет 7-10 дней.

Побочные действия: аллергические реакции, головные боли, расстройства сна, парестезии, диспепсические явления, боли в суставах и мышцах, лейкопения, фотосенсибилизация. При внутривенном введении изредка наблюдается снижение АД, тромбоз вен. Все фторхинолоны противопоказаны в возрасте до 15 лет (незавершенный рост скелета), не применяются во время беременности, при лактации и эпилепсии.

Взаимодействия офлоксацина: потенцирует действие гипотензивных средств, общих анестетиков из группы барбитуратов (гексенал и тиопентал).

Форма выпуска: таблетки по 200 мг, раствор для внутривенного введения, во флаконах по 100 мл (1 мл содержит 2 мг офлоксацина).

Ципрофлоксацин (Цифран, Ципробай, Ципринол) – по спектру действия и показаниям аналогичен офлоксацину. ЛС назначают внутрь по 0,125-0,5 г 2 раза/сутки; в тяжелых случаях применяют по 0,75 г 2 раза в день. Курс лечения составляет 5-15 дней. При необходимости используется внутривенное капельное введение по 50-100 мл 0,2% раствора 2 раза в сутки. При улучшении состояния пациента можно перейти на пероральный прием.

Побочное действие: возможны головная боль, диспепсия, миалгии, аллергические реакции, кандидоз. Редко отмечается расстройство зрения, гипотензия, нарушения сердечного ритма, лейкопения, нейтропения.

Лекарственные взаимодействия: всасываемость ципрофлоксацина в желудочно-кишечном тракте нарушается магнием и алюминием содержащими антацидными лекарственными средствами, а также сукральфатом. Между приемом этих ЛС необходим интервал не менее 4 часов. Ципрофлоксацин угнетает метаболизм теофиллина в печени.

Форма выпуска: таблетки по 0,25 и 0,5 г, раствор для инфузий во флаконах по 100 мл, содержащий в 1 мл 2 мг ципрофлоксацина гидрохлорида.

Левифлоксацин (Левифлокс, Левифлоксацин-Здоровье) - действующее вещество - левовращающий активный изомер офлоксацина – гемигидрат левифлоксацина. Относится к «респираторным» фторхинолонам (хинолонам III поколения). В челюстно-лицевой хирургии ЛС используют при инфекциях кожи и мягких тканей. Левифлоксацин назначают внутрь по 0,25 г 1 раз в сутки или по 0,5 г за 1-2 приема в сутки на протяжении 1-2 недель. При бак-

терапии левофлоксацин в виде инфузии применяют внутривенно капельно 0,5 г 2 раза в сутки.

Побочные эффекты левофлоксацина: диспепсия, увеличение активности печеночных ферментов, внезапное резкое снижение АД, фотосенсибилизация, аллергические реакции, нефротоксичность, иногда - нарушения сна, головная боль, головокружение; редко - психотические реакции, тремор, депрессия, спутанность сознания, тревога, судороги, разрыв сухожилий, рабдомиолиз.

Взаимодействие левофлоксацина с другими ЛС: алюминий- и магний-содержащие антациды, сукральфат и железосодержащие ЛС снижают эффективность левофлоксацина. При применении с пробенецидом и циметидином снижается почечный клиренс левофлоксацина (при нарушении функции почек). Значительно возрастает риск разрыва сухожилий на фоне сочетанного приема глюкокортикостероидных лекарственных средств и левофлоксацина. Необходим контроль над параметрами свертывания крови, если на фоне левофлоксацина пациент принимает непрямые антикоагулянты. Период полувыведения циклоспорина увеличивается при приеме левофлоксацина.

Форма выпуска: раствор для левофлоксацина для инфузий во флаконах по 100 мг (содержит 0,5 г действующего вещества), таблетки по 250 мг и 500 мг.

Новыми технологиями в клинической стоматологии являются лекарственные формы (ЛФ) в которых антибактериальные средства иммобилизованы на различных биополимерных матрицах. Они обеспечивают длительное и относительно равномерное высвобождение антибиотика в окружающую среду, создавая высокую концентрацию в месте его применения и минимальную концентрацию антибиотика в системном кровотоке, что обеспечивает минимальные побочные эффекты, отсутствие ограничений на прием других ЛС, отсутствие развития резистентных штаммов в желудочно-кишечном тракте.

Биоактивный лекарственный криогель (БЛК) является одним из таких ЛС, специально разработанных для местного применения в пародонтальном кармане. Полимерная основа ЛС представляет собой высокопористую биополимерную матрицу, полученную путем криоструктурирования крахмала. Помимо пролонгированного действия лекарственных веществ, матрица обуславливает высокие гемостатические свойства композиции за счет большой скорости набухания криоструктуры, создает дренирующий эффект благодаря своим гидрофильным качествам и повышенному содержанию хлорида натрия в системе. Биодеструкция полимерной основы приводит к повышенному содержанию глюкозы, что увеличивает осмотическое давление в полости пародонтального абсцесса или кармане, способствует, дренирующему эффекту и создает условия для восполнения энергетических затрат процесса регенерации и ускоряет эпителизацию. В структуру криогеля иммобилизован диоксидин - антибактериальное ЛС, обладающее широким спектром противомикробного действия. Диоксидин способствует рассасыванию некротиче-

ских масс, ускорению роста и созревания коллагеновых волокон, стимулируя регенеративные процессы в ране. В состав БЛК включен полифепан - высокоэффективный сорбент. В результате действия полифепана происходит дегидратация тканей, уменьшение отека, очищение от некротического налета, ликвидируется сенсibiliзирующее действие на организм патогенной микрофлоры. Полифепан значительно повышает структурно-механические свойства композиции, прочность, эластичность и впитываемость. Для нормализации процессов клеточного метаболизма в ЛС введен антиоксидант L-токоферолацетат, участвующий в процессах перекисного окисления липидов в тканях десны и эритроцитах и уменьшающий проницаемость и ломкость сосудистой стенки, улучшая микроциркуляцию в тканях пародонта.

БЛК представляет собой легко освобождаемый от водной среды губчатый материал светло-коричневого цвета, который легко разрезается на части требуемого размера. После отжатия приобретает компактную форму, легко вводится в зубодесневой карман или в полость абсцесса, где за несколько минут набухает, впитывая экссудат, заполняя весь объем, и удерживается там до полного рассасывания. Действие ЛС продолжается в течение 1-2 дней. Применение БЛК показано при лечении пародонтита, в том числе при абсцедировании.

Способы применения антибактериальных средств

Существуют два принципиально различающихся способа применения антибактериальных и противовоспалительных ЛС: системный, когда при пероральном, подкожном, внутримышечном или внутривенном введении ЛС попадает в циркуляцию и происходит его распределение в тканях организма; и местный, когда высокая концентрация активного вещества создается в местах скопления патогенной микрофлоры.

Системное применение антибиотиков снижает риск повторной колонизации пародонтальных карманов и прогрессирования заболевания, поскольку рост патогенной микрофлоры подавляется повсеместно, даже в скрытых очагах инфекции. К недостаткам системного назначения антибиотиков по сравнению с местным применением является невозможность достижения высокой концентрации ЛС в пародонтальной жидкости, наличие побочных реакций, формирование полирезистентных штаммов микроорганизмов.

Если воспалительный процесс развивается в результате одновременного действия нескольких штаммов микроорганизмов с различной чувствительностью к антибиотикам, нередко приходится использовать несколько АМЛС. При назначении такого комбинированного лечения необходимо, чтобы применяемые ЛС обладали синергическим эффектом, то есть взаимно усиливали действие друг друга. Примером синергизма является действие сочетаний ЛС: метронидазола-амоксциллина и метронидазола-ципрофлоксацина по отношению к *Actinobacillus actinomycetemcomitans* и другим пародонтальным патогенам.

Какой путь введения ЛС (местный или системный) выбрать - решается индивидуально. В стоматологии существуют специальные лекарственные формы для местного применения ЛС: гели, нити, пленки, губки, мембраны. Схемы или алгоритмы лечения зависят от конкретной формы и степени заболевания пародонта (см. Клинические протоколы).

Лечение хронического пародонтита тяжелой степени. При наличии условий для АБТ обязательное определение чувствительности микрофлоры пародонтальных карманов к антибиотикам. Назначается местная и/или системная антибактериальная терапия на фоне определения количества нейтрофильных лейкоцитов, исключения системных заболеваний и определения состояния иммунной системы пациента (выявление показаний для назначения иммунокорригирующих ЛС).

Лечение атипичных форм пародонтита, синдромов и симптомов общих заболеваний, проявляющихся в тканях пародонта, зависит от стадии патологического процесса. Назначается системная антибактериальная терапия (по данным чувствительности микрофлоры); коррекция общего состояния; проводится иммунокоррекция.

Общая АБТ при хронической форме пародонтита используется только при упорном сохранении и прогрессировании воспалительного процесса в пародонте после проведения комплексного лечения и только на основании чувствительности микроорганизмов к АБТ. Наиболее обоснованными и принятыми на сегодняшний день являются следующие режимы антибиотикотерапии:

- тетрациклин 500 мг 3 раза/сутки 21 день;
- метронидазол 500 мг 3 раза/сутки 8 дней;
- ципрофлоксацин 500 мг 2 раза/сутки 8 дней;
- метронидазол + амоксициллин 250 мг 3 раза/сутки 8 дней;
- метронидазол + ципрофлоксацин 500 мг 2 раза/сутки 8 дней;
- тинидазол по схеме: после еды по 1 таблетке через каждые 15 минут, всего 4 приема.

При агрессивных формах пародонтита (препубертатный пародонтит) назначают амоксициллин или амоксициллин/клавулановую кислоту (Аугментин), согласно возрастным дозировкам.

Лечение ювенильного пародонтита. При локализованном ювенильном пародонтите средней степени эффективен доксициклин (по 100 мг 2 раза/сутки 2 недели), тетрациклин (по 250 мг 4 раза/сутки 15-28 дней) или метронидазол (по 250 мг 3 раза/сутки 10 дней). Целесообразно комбинированное использование метронидазола (по 250 мг) и амоксициллина (по 375 мг) 3 раза/сутки 7 дней. При средне-тяжелой степени локализованной формы ювенильного пародонтита назначают макролиды (рокситромицин по 300 мг/сутки 5-7 дней). При генерализованной форме ювенильного пародонтита применяют доксициклин в той же дозировке или тинидазол по 1 таблетке через каждые 15 минут после еды, всего 4 приема. При быстро прогрессирующем пародонтите без предварительного микробиологического анализа

наиболее стабильный эффект обеспечивает прием тетрациклина (по 250 мг 4 раза/сутки 14-21 день); тинидазол по схеме или метронидазол (по 500 мг 2 раза/сутки 8 дней) и доксициклин (200 мг 1 раз/сутки).

При лечении **пародонтального абсцесса** системная антибактериальная терапия показана в случаях упорного рецидива и множественных абсцессов при рефрактерном или упорно прогрессирующем тяжелом течении пародонтита. Эффективными лекарственными средствами являются амоксициллин, насыщающая доза 1,0 г, с последующим поддерживающим назначением 500 мг 3 раза в сутки 3 дня или его защищенная форма Аугментин (Амоксиклав). При аллергии к β -лактамам антибиотикам применяют азитромицин (насыщающая доза 1,0 г, затем 500 мг 1 раз в сутки 2-3 дня) или клиндамицин (насыщающая доза 600 мг, далее по 300 мг 4 раза в сутки 3 дня).

Вопросы для самоконтроля

1. Назовите отличие антибиотиков от антисептиков и дезинфектантов.
2. Перечислите группы антибиотиков, активных в отношении анаэробных бактерий.
3. Какие антибиотики у детей могут приводить к нарушению роста и деформации костей, дисплазии и нарушению цвета эмали зубов?
4. Назовите различия в спектре антимикробного действия амоксициллина и амоксициллина/клавуланата.
5. Перечислите показания для назначения цефалоспоринов I и II поколения в стоматологии.
6. Назовите антибиотики, обладающие антистафилококковой активностью.
7. Какие антибиотики обладают фотосенсибилизирующими свойствами?
8. Какие различия существуют в спектре активности фторхинолонов различных поколений?
9. Назовите состав биоактивного лекарственного криогеля.
10. Приведите рациональные режимы системной антибактериальной терапии хронического пародонтита.

Противовирусные лекарственные средства в стоматологии

Противогерпетические лекарственные средства. Наиболее частой вирусной инфекцией в стоматологии является поражение вирусом простого герпеса (ВПГ). Показания для применения противовирусных ЛС: острый герпетический гингивостоматит, хронический рецидивирующий герпетический стоматит, профилактика герпесвирусных инфекций.

ЛС для лечения вирусных заболеваний СОР включают:

- I. Средства обезболивания
- II. Специфические противовирусные средства для местной терапии
- III. Лекарственные средства местного симптоматического действия
- IV. Протеолитические ферменты
- V. Кератопластические средства
- VI. ЛС для общей терапии. ЛС общей специфической и неспецифической противовирусной и иммунной терапии.

I. Средства обезболивания. В первую очередь для пациента с острым и рецидивирующим герпетическим стоматитом, с целью снятия или ослабления болезненных симптомов в полости рта применяется 5% анестезиновая эмульсия или мазь для смазывания СОР перед едой и обработки полости рта. Используются также 1% пиромикаиновая мазь, 10% аэрозоль лидокаина.

II. Специфические противовирусные средства Специфические противовирусные ЛС применяются для: местной терапии (теброфен, оксолин и др.); общей специфической противовирусной терапии (ацикловир, валацикловир и др.); сочетанной терапии (местной и общей).

По противогерпетической активности ЛС делят на 3 группы:

- 1-я группа - аналоги нуклеозидов, сходные по структуре с промежуточными продуктами биосинтеза ДНК и РНК, которые способны вмешиваться в репродукцию вирусов (ацикловир, валацикловир)
- 2-я группа - вещества, обладающие вирулицидным действием (мирамистин).
- 3-я группа - ЛС, обладающие интерферониндуцирующей активностью (интерферон или его индукторы, иммуномодуляторы).

Ацикловир (Зовиракс)- противовирусное ЛС, синтетический аналог нуклеозида тимидина, представляющий собой пролекарство. Под действием тимидинкиназы вирусов ацикловир трансформируется в ацикловирмонофосфат, при участии гуанилаткиназы клеток человека - в ацикловирдифосфат и затем - в активную форму ацикловиртрифосфат. Трифосфат блокирует репликацию вирусной ДНК за счет конкурентного ингибирования вирусной ДНК-полимеразы и торможения элонгации цепи ДНК. Специфичность и высокая селективность действия ацикловира обусловлены его накоплением в клетках, поражённых вирусом герпеса (присутствие вирусной тимидинкиназы). Активность ацикловира в отношении вируса простого герпеса (тип 1) превышает в 10 раз активность идоксуридина и в 160 раз активность

вида рабина. Ацикловир эффективен при герпетической и цитомегаловирусной инфекции, герпетическом ганглиолите.

Применяется ЛС внутрь, внутривенно и местно (мази и кремы). Таблетки ацикловира назначают при инфекциях кожи и слизистых оболочек. Взрослым назначается по 1 таблетке (0,2 г) 5 раз/сутки, для профилактики ЛС применяют по 1 таблетке 4 раза/сутки. Детям ацикловир назначается согласно возрастным дозировкам. Продолжительность лечения составляет 5 дней. Внутривенно ЛС вводят взрослым и детям старше 12 лет в дозе 5 мг/кг за 3 раза/сутки. При нарушениях выделительной функции почек и у лиц престарелого возраста дозу ЛС уменьшают. Крем и мазь применяют при инфекциях кожи и слизистых оболочек 5 раз/сутки. Курс лечения составляет 5-10 дней.

Побочные действия ацикловира при приеме внутрь: диспепсия, головная боль, аллергические реакции. При внутривенном введении и приеме внутрь возможно увеличение содержания мочевины, креатинина, повышение активности ферментов печени. Попадание раствора ацикловира в подкожную жировую клетчатку вызывает местную воспалительную реакцию. ЛС проходит через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры и проникает в грудное молоко. Применение при беременности и кормлении грудью возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода (исследований безопасности применения у беременных женщин не проведено).

Лекарственные взаимодействия ацикловира: пробенецид замедляет выведение ацикловира, т.к. блокирует канальцевую секрецию. Отмечено усиление лечебного эффекта при комбинации ацикловира с кортикостероидами.

Форма выпуска: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий - флаконы по 0,25; 0,5 и 1,0 г.; таблетки 0,2 и 0,4 г.; 3% глазная мазь (30 мг/1 г) в тубах по 4,5 или 5,0 г; 5% мазь для местного и наружного применения в тубах по 2, 5, 10 г. и банках по 5, 10, 20 и 30 г.; 5% крем (50 мг/1 г) в тубах по 5 г.

Валацикловир - пролекарство, в организме быстро и почти полностью превращается в ацикловир, который после фосфорилирования приобретает специфическую активность (см. ацикловир). Показания для применения валацикловира: герпетический ганглиолит; инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванные вирусом простого герпеса; профилактика рецидивов заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса.

Валацикловир быстро всасывается из ЖКТ и почти полностью гидролизуется с образованием ацикловира. Биодоступность при приеме внутрь близка к биодоступности ацикловира при внутривенном введении. Режим дозирования устанавливается индивидуально, в зависимости от показаний. Терапию рекомендуется начинать как можно раньше, наибольшая эффективность отмечается, если лечение было начато в течение 48 ч от первого появления признаков или симптомов заболевания. При герпетическом ганглиоли-

те валацикловир назначают по 1,0 г. 3 раза/сутки в течение 7 дней. При простом герпесе назначают по 0,5 г 2 раза/сутки в течение 5-10 дней.

Побочные действия валацикловира: диспепсия; редко - транзиторное повышение показателей печеночных ферментов, головная боль, головокружение, спутанность сознания, галлюцинации; редко - нарушения сознания; аллергические реакции, редко - тромбоцитопения, нарушения функции почек, фотосенсибилизация.

Лекарственные взаимодействия: циметидин и пробенецид (по отдельности или вместе) после приема валацикловира в однократной дозе 1,0 г повышают C_{max} и снижают почечный клиренс ацикловира.

Форма выпуска: таблетки по 0,5 г.

Пенциклавир (Вектавир) по химической структуре и спектру активности близок к ацикловиру. В клетках, пораженных вирусом, активируется, превращается в пенцикловир трифосфат, и нарушает синтез вирусной ДНК. Активен в отношении некоторых ацикловирорезистентных штаммов вирусов. По сравнению с ацикловиrom, создает более высокие внутриклеточные концентрации, имеет более длительный внутриклеточный $T_{1/2}$ (7-20 часов), более эффективен на поздних стадиях *Herpes labialis* (папула, везикула). Применяется только местно на пораженные участки каждые 2 ч (в дневное время) в течение 4 дней.

Форма выпуска: крем 1%.

Для местного лечения при легком течении герпетического стоматита применяют теброфеновую, риодоксоловую, алпизариновую, оксолиновую, бонафтоновую мази, а также местные средства на основе лекарственных растений (Калефтон, сбор «Элекасол»).

Тebroфеновая мазь - оказывает противовирусное действие за счет способности подавлять рост вирусов. Мазь эффективна при лечении острого и рецидивирующего герпетического стоматита, а также действует против вируса гриппа и аденовирусной инфекции.

Рекомендуется смазывать слизистую оболочку 3-4 раза/сутки. Апликации накладываются через 15-20 мин после еды и обработки зубов и слизистой оболочки полости рта протеолитическими ферментами. Уменьшение гиперемии слизистой оболочки полости рта наблюдается на второй день терапии. В начальной стадии заболевания быстро прекращается покалывание, образование новых очагов, уходит боль в очаге поражения. В развитой стадии заболевания быстро очищаются афты от фибринозного налета, исчезает ободок гиперемии, появляется ободок эпителизации, быстро заживают афты, на 3-4-й день образуются корочки, которые отторгаются на 5-7 день.

Форма выпуска: 0,5% мазь по 10 г (для глазной практики); 2% мазь в тубах по 30 г; 5% мазь по 30 г.

Бонафтон – синтетическое средство, подавляет синтез цитоплазматических белков и нарушает транспорт вирусных частиц в ядро. Активен в отношении простого и опоясывающего герпеса и некоторых видов аденовируса.

Применяется внутрь тремя 5-дневными циклами, с 1-2-дневными перерывами или двумя 10-дневными циклами с 3-5-дневными интервалами. Разовая доза 0,05 – 0,1 г, суточная доза 0,15-0,3 г. Возможны побочные явления: головная боль, диспепсия. ЛС наиболее эффективно при сочетанном применении с местными противовирусными средствами. Местно при герпетическом поражении СОПР применяют 0,025-0,05% мазь бонафтона 4-6 раз в день на 5-10 мин.

Алпизориновая мазь - обладает высокой активностью против ДНК-содержащих вирусов. Для лечения пораженных участков кожи применяется 5% мазь алпизарина, при поражении слизистой оболочки рта используют 2% мазь с нанесением 4-6 раз/сутки. ЛС обладает иммуностимулирующим свойством в отношении клеточного иммунитета. По сравнению с бонафтоном алпизарин менее токсичен. Алпизарин хорошо всасывается, проявляет антивирусную активность благодаря ингибирующему действию на репродукцию ВПГ, имеет высокий иммунотерапевтический индекс, стимулирует клеточный иммунитет.

Взрослым назначают внутрь по 1-2 таблетки 3-4 раза/сутки 10-15 дней, детям по 1/2 -1 таблетке 2-3 раза в сутки в течение 7 дней. Для профилактики рецидивов герпесвирусных инфекций после завершения лечения алпизарин принимают еще в течение 10-14 дней. При рецидивах проводятся повторные курсы лечения. Рекомендуются применять в сочетании с местным лечением. Мазь Алпизариновая применяется 4-6 раз в сутки: на слизистые оболочки взрослым и детям назначают 2% мазь, на кожу взрослым используют 5% мазь, а детям - 2% мазь.

Форма выпуска мазь 2% и 5% по 10 г, таблетки алпизарина по 0,1 г.

Риодоксоловая мазь оказывает противовирусное и противогрибковое действие, обладает вируснейтрализующей активностью по отношению к вирусу гриппа и герпеса. При возможных побочных явлениях (жжение, гиперемия слизистой оболочки) ЛС отменяют. Смазывают слизистую оболочку тонким слоем 1-3 раза в день.

Форма выпуска: мазь 0,5% в банках темного стекла 25 г,

Оксилиновая мазь – синтетическое средство. Вирулицидное действие мази особенно проявляется по отношению к вирусу гриппа, аденовирусу, в меньшей степени - к ВПГ. При поражении слизистых (в т.ч. полости рта) применяется 0,25% мазь, при поражении кожи – 3% мазь. Кратность применения – 2-3 раза в сутки.

Форма выпуска: 0,25% мазь по 10 г, 3% мазь по 30 г.

III. Лекарственные средства местного симптоматического действия.

Антисептическая обработка слизистой оболочки рта показана при запущенных и тяжелых формах заболевания и **предшествует использованию противовирусных средств**. В стоматологии для антисептической обработки широко используются неспецифические антимикробные средства. К ним относятся: 1% раствор сангвиритрина; 0,5% раствор этония; 0,5% раствор ме-

фенамината натрия и др. Антисептический, противовоспалительный, обезболивающий эффект имеют новые лекарственные формы - аэрозоли. Однако их применение у детей не всегда желательно из-за содержания фреона, наличия охлаждающего эффекта, возможных аллергических реакций, а также из-за чувства страха, который они нередко вызывают у малышей.

Сангвиритрин обладает антимикробной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Действует на дрожжеподобные и мицелиальные грибы. Применяют сангвиритрин наружно для лечения инфицированных ран и местно для лечения пародонтоза, афтозного стоматита и других поражений слизистой оболочки полости рта. При кожных инфекциях применяют в виде 1% линимента или 0,2% спиртового раствора. Растворы наносят 1-2 раза в сутки, линимент - 1-2 дня (при перевязках). Для лечения пародонтоза пользуются турундами, смоченными 0,2% водно-спиртовым или 0,01-0,1% водным раствором. При стоматитах сангвиритрин применяют в виде аппликаций 1% линимента или водного раствора 2-3 раза/сутки 2-5 дней. Сангвиритрин обладает антихолинэстеразной активностью, поэтому иногда его назначают внутрь при миопатиях, последствиях полиомиелита и др.

Побочные реакции наблюдаются при применении ЛС внутрь: диспепсия, аллергические реакции.

Форма выпуска: 1% линимент в банках оранжевого стекла по 20 г; 0,2% раствор во флаконах по 10 мл; таблетки по 0,005 г. Водные растворы сангвиритрина готовят перед употреблением из таблеток, растворяя их в горячей воде.

Этоний обладает бактериостатическим и бактерицидным действием. Эффективен в отношении стрептококков, стафилококков и других микроорганизмов. Оказывает детоксицирующее действие на стафилококковый токсин. Обладает местно-анестезирующей активностью, стимулирует процессы регенерации. При лечении стоматитов применяют 0,5% раствор в виде аппликаций по 15-20 минут 2-7 дней. Паста этония применяется в стоматологической практике при пломбировании зубов. Побочные действия: повышенная индивидуальная чувствительность к ЛС.

Форма выпуска: порошок; паста по 20 г; мазь 0,5% и 1% по 25 г.

Мефенаминат натрия - натриевая соль мефенамовой кислоты хорошо растворимая в воде, оказывает противовоспалительное, обезболивающее, кератолитическое действие, стимулирует локальное образование интерферонов. Для наружных целей мефенамина натриевая соль применяется в виде экстемпоральных 0,1-0,2-0,5% и 1%-ных водных растворов. Данная лекарственная форма мало удобна в применении и оказывает кратковременное лечебное действие. Существенным недостатком мефенамина натриевой соли при местном применении в растворе является возможное проявление местно-раздражающих свойств и горько-жгучего вкуса и незначительный срок хранения (несколько суток).

Мефенаминат натрия содержится в составе мази «Мефенат», которая лишена указанных недостатков. Мазь «Мефенат» наносят специальным шпателем или с помощью марлевого тампона 1-3 раза в сутки на пораженные участки. Продолжительность лечения зависит от тяжести поражения и длится обычно 7-15 дней.

Побочное действие: аллергические реакции, ощущение жжения с последующим онемением.

Мазь «Мефенат» выпускается в тубах по 40 г (состав: мефенамина натриевая соль - 0,5 г, винилин -10 г, полиэтиленоксид - 25 г, эмульгатор - 10 г, вода для инъекций до 100 г).

«Пропосол» содержит прополис, обладающий противовоспалительным, дезинфицирующим, анальгезирующим и противовирусным свойствами. Необходимо применять при отсутствии аллергии на продукты пчеловодства. ЛС выпускается в форме аэрозоля, применяется для орошения СОР.

Форма выпуска: аэрозоль Пропосол по 50 г в баллонах с колпачком, в комплекте с насадкой-распылителем; аэрозоль Пропосол-Здоровье по 25 и 50 г в баллонах с колпачком в комплекте с насадкой-распылителем; аэрозоль Пропосол-КМ по 25 г в баллонах в комплекте с насадкой-распылителем; аэрозоль Пропосол-Н по 20 г и 60 г в баллонах с колпачком в комплекте с насадкой-распылителем.

«Каметон» - аэрозольное комбинированное ЛС, содержащее хлорбутанолгидрат, камфору, ментоловое, эвкалиптовое, вазелиновое масла и фреон. Распыляется на слизистую оболочку рта. Оказывает противовоспалительное и антисептическое действие при местном применении. Распыляется в полости рта 3-4 раза/сутки, в течение 1-2 суток. Длительность ингаляции составляет 1-2 минуты.

Побочные действия: аллергические реакции. Не назначают детям до 5 лет.

Форма выпуска: аэрозоль по 30 мл с распылительной насадкой.

«Левовинизоль» состоит из левомицетина, винилина, линетола, цитраля и спирта этилового. Обладает свойствами антибиотика широкого спектра - левомицетина и противовоспалительными свойствами составляющих его компонентов. Левовинизоль противопоказан при непереносимости левомицетина и устойчивости микрофлоры к нему. Аэрозоль распыляют на пораженный участок слизистой оболочки 2-3 раза в неделю; в тяжелых случаях ЛС можно применять ежедневно или 2 раза/сутки.

Форма выпуска - аэрозоль 60 г в баллонах.

«Ливиан» оказывает местное противовоспалительное, местноанестезирующее и антисептическое, кератопластическое действие. Состоит из линетола - 69,45 г, рыбьего жира - 20 г, токоферола ацетата - 0,01 г, анестезина - 2 г, циминая - 0,05 г, масла подсолнечного - 2,99 г, масла лаванды - 0,5 г, спирта 96% - 5 мл. Аэрозоль распыляют на поврежденную поверхность 1 раз в день. При гранулирующих ранах с гнойным отделяемым после нанесения

ЛС накладывают асептическую повязку, пропитанную «Ливианом». Повязку меняют 1 раз в день или через день.

Побочные действия – аллергические реакции; взаимодействие с другими ЛС не установлены.

Форма выпуска - аэрозоль.

IV. Протеолитические ферменты.

Обладают выраженным антисептическим и протеолитическим свойствами. Помимо основного некролитического действия ферменты усиливают и восстанавливают фагоцитарную активность нейтрофильных лейкоцитов и фибробластов, что способствует быстрому течению процессов регенерации. Для эффективного очищения пораженной слизистой оболочки от некротических масс применяются трипсин, химотрипсин, химопсин, растворы ДНКазы, ронидазы, террилитина, гиrolитина.

Трипсин - протеолитический фермент; при местной аппликации оказывает противовоспалительное, противоожоговое, регенерирующее и некролитическое действие. Расщепляет некротизированные ткани и фибриновые образования, разжижает вязкие секреты, экссудаты, сгустки крови. Фермент активен при рН 5,0-8,0 с оптимумом действия при рН 7,0. По отношению к здоровым тканям неактивен и безопасен в связи с наличием в них ингибиторов трипсина - специфического и неспецифических. В течение 3-4 часов после применения ЛС теряет до 75% активности. Применяют местно в виде присыпки (или раствора) трипсина, на некротизированные участки накладывают компрессы (раствор готовят непосредственно перед применением: 50 мг трипсина растворяют в 5 мл стерильной воды или 0,9% раствора натрия хлорида, при лечении гнойных ран - в 5 мл фосфатного буферного раствора).

Форма выпуска: лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций и местного применения в ампулах по 0,01 г и 0,05 г или во флаконах по 0,01 г и 0,05 г, лиофилизированный порошок для приготовления раствора для местного и наружного применения во флаконах по 0,025 г и 0,05 г; салфетки лечебные.

Химотрипсин - протеолитический фермент поджелудочной железы. По действию близок к трипсину и имеет те же показания к применению. Выпускается в ампулах по 0,01 и 0,005 г. Содержимое ампулы растворяют в 5 мл изотонического раствора натрия хлорида.

V. Кератопластические средства.

В период наступления эпителизации СОПР назначаются кератопластические вещества, ускоряющие процессы заживления в области поражения. Из симптоматических средств, способствующих эпителизации, используют 1% масляный раствор цитраля, масло шиповника, мазь алоэ, каротолин, масляный раствор витамина А, солкосерил (желе и мазь), а также аэрозоли алазоль и инозоль. Все ЛС применяются в виде аппликаций 3-4 раза/сутки.

Солкосерил - комбинированное ЛС, состоящее из солкосерила, полидоканола и мазеобразующей основы. Действие мази основано на способности

активировать фибринолизин, ускорять рост фибробластов, повышать энергообмен в тканях и уменьшать их отечность.

Выпускается в виде 5% мази по 20 г и 10% желе по 20 г для смазывания слизистой оболочки.

Масло шиповника оказывает общеукрепляющее действие, стимулирует неспецифическую резистентность организма, усиливает регенерацию тканей и синтез гормонов, уменьшает проницаемость сосудов, принимает участие в углеводном и минеральном обмене, обладает противовоспалительными, а также иммуностимулирующими свойствами в отношении гуморального и клеточного иммунитета.

Применяется местно и внутрь в чистом виде, но чаще применяется в смесях как добавка, не более 10%. Хорошо смешивать с ореховыми базовыми маслами, например, лесного ореха, и эту смесь использовать как базовую.

Форма выпуска – по 50 и 100 мл.

Облепиховое масло является богатейшим источником наиболее полезных для организма человека веществ (каротиноидов, витаминов (Е, С, В₁, В₂, В₃ (РР), В₆, В₉ (В_с), К), макро- и микроэлементов (магний, железо, кальций, марганец, кремний, никель, молибден и др.), аминокислот, моно- и полиненасыщенных жирных кислот, фитостеролов, фосфолипидов). В облепиховом масле содержатся флавоноиды (рутин, изорамнетин кверцетин, кемпферол и др.), тритерпеновые кислоты (урсоловая, олеаноловая и др.), органические кислоты (винная, салициловая, щавелевая, яблочная, янтарная), фитонциды, дубильные вещества, пектины, кумарины и др., большое количество каротиноидов (предшественников витамина А). Облепиховое масло оказывает иммуномодулирующее, ранозаживляющее, антибактериальное, противовоспалительное, желчегонное, обезболивающее, онкопротекторное, радиопротекторное действие.

Выпускается во флаконах оранжевого стекла по 20; 50 и 100 мл.

Бетакаротен (каротолин) - обладает выраженными антиоксидантными свойствами и защищает клетки от повреждения активным кислородом и свободными радикалами, защищает кожу от вредного воздействия УФ-лучей, обладает антиксерофтальмическим действием, оказывает нормализующее влияние на формирование и функции эпителиальных тканей, повышая их устойчивость к инфекциям и противоопухолевую резистентность организма.

Применяется в виде драже, капсул, масляного раствора для наружного применения, раствора для приема внутрь и ингаляций, таблеток и экстракта для наружного применения.

Масляный раствор витамина А (ретинол) используют для аппликаций и смазывания слизистой оболочки полости рта. Основное показание к применению ретинола на масляной основе – отсутствие или нехватка его в организме.

Форма выпуска: 3,44% и 8,6% масляный раствор ретинола ацетата во флаконах разной емкости от 10 до 200 мл, таблетки, капсулы.

Олазол – комбинированное ЛС, содержащее облепиховое масло, анестезин, левомицетин и борную кислоту. Оказывает анестезирующее и антибактериальное действие; уменьшает экссудацию, способствует регенерации тканей, ускоряет процесс эпителизации ран.

Форма выпуска: аэрозоль в баллонах по 60 и 120 г.

Алоэ линимент - комбинированный фитопрепарат (сок листьев алоэ древовидного, масло касторовое, масло эвкалиптовое) с противовоспалительным и улучшающим регенерацию тканей действием для наружного применения.

Форма выпуска: 30 г линимента в банке темного стекла.

VI. Иммуномодулирующие средства.

Основным фармакологическим свойством **интерферонов и индукторов интерферонов** является противовирусный эффект. Однако интерфероны (ИФН), как составная часть общей цитокиновой системы организма, оказывают действие на все клетки иммунной системы.

В организме человека вырабатываются три группы ИФН -альфа, -бета и -гамма, обладающие противовирусным действием и выраженными иммуномодулирующими свойствами.

Действие ИФН-альфа и -бета направлено преимущественно на подавление синтеза вирусных белков и блокаду выхода вирионов из клетки (противовирусный эффект). Иммуномодулирующее действие проявляется в первую очередь усилением клеточно-опосредованных реакций иммунной системы, что повышает эффективность иммунного ответа в отношении вирусов, внутриклеточных паразитов и клеток, претерпевших опухолевую трансформацию. ИФН-гамма обладает преимущественно иммуномодулирующим действием: стимулирует активность клеток иммунной системы (Т-лимфоциты, ЕК-клетки, нейтрофилы, макрофаги), усиливает распознавание антигена. ЛС интерферонов представлены в Таблице 2.

Средства ИФН в высоких дозах (до 9-12 млн. МЕ в сутки) длительными курсами (до 1-1,5 лет) применяются в лечении вирусного гепатита С, рассеянного склероза, онкологических заболеваний. В низких и средних дозах ИФН (альфа и бета) используются в терапии рецидивирующих вирусных инфекций: герпетическая, цитомегаловирусная и папилломавирусная инфекции курсом до 2-2,5 месяцев. Средства альфа- и -бета ИФН в интраназальной форме применяются для лечения и профилактики ОРВИ, однако для подтверждения их эффективности в данном случае требуются дополнительные исследования.

Нежелательные реакции ИФН, особенно выраженные при длительном системном применении: гриппоподобный синдром, артралгии, нарушения со стороны ЦНС (головные боли, неврологические нарушения, депрессия и др.), ЖКТ (диарея, боли в животе), кожный зуд и др. К недостаткам ЛС ИФН относятся также возможность образования антител к ИФН, применение только парентерально (разрушаются в ЖКТ), короткий период полувыведения.

Имеются данные об опасности возникновения аутоиммунных заболеваний у пациентов, длительно получающих ИФН.

➤ Для лучшего запоминания побочных реакций интерферонов существует **мнемоническое правило «ГАД», в основе которого лежит словесная мнемоническая аббревиатура:**

- Гриппоподобный синдром (лихорадка, головные боли, миалгия);
- Аллергические реакции (крапивница, кожный зуд);
- Диспепсический синдром (тошнота, вздутие живота, анорексия).

Интерфероны в стоматологии используют преимущественно местно, они не всасываются с поверхности слизистых оболочек и быстро инактивируются ферментами.

Таблица 2. Лекарственные средства интерферонов

МНН	Торговое название	Лекарственная форма
Природные интерфероны		
Интерферон альфа	Интерферон человеческий лейкоцитарный	Лиофилизат для приготовления капель назальных
Рекомбинантные интерфероны		
Интерферон альфа-2а	Роферон А	Раствор для инъекций
Интерферон альфа-2b	Реаферон-ЕС	Порошок для инъекций
Интерферон альфа-2b	Генферон	Суппозитории ректальные, спрей назальный
Интерферон альфа-2b	Гриппферон	Капли назальные
Интерферон альфа-2b	Виферон	Суппозитории ректальные
Интерферон альфа-2b	Лаферон Фарм- Биотек назальный	Лиофилизат для приготовления ка- пель назальных
Интерферон альфа-2b	Руферон-Рн	Суппозитории ректальные
Пегинтерфе- рон альфа-2b	Пегинтрон	Порошок для инъекций
Пегинтерфе- рон альфа-2b	Пегасис	Раствор для инъекций
Интерферон бета-1b	Бетаферон	Порошок для инъекций
Интерферон гамма	Ингарон	Лиофилизат для приготовления рас- твора для парентерального введения, для интраназального введения

Реаферон используется для терапии различных вирусных заболеваний: гепатита В, гриппа и его осложнений, офтальмогерпеса и герпеса гениталий. Лечение реафероном при поражении вирусом у детей проводится по следующей схеме: внутримышечное введение по 500 000 ЕД 1 раз в день. Курс - 5 инъекций с интервалом 1-2 дня. После 1-го курса терапии в случае неоднократного рецидивирования и отсутствия тенденции к улучшению состояния в течение 5-6 месяцев назначается повторный курс по той же схеме. После лечения реафероном у большинства детей наблюдается положительный терапевтический эффект. Дети хорошо переносят ЛС, побочных явлений и аллергических реакций не наблюдается. При непрерывно рецидивирующей форме герпетического стоматита у детей в течение 1-2 месяцев происходит постепенное снижение выраженности симптомов общего и местного характера, вплоть до полного исчезновения. Реаферон способствует прерыванию перманентного течения заболевания, увеличению ремиссии, в ряде случаев - к клиническому выздоровлению.

Индукторы интерферонов - группа ЛС, стимулирующих продукцию эндогенных ИФН.

Классификация индукторов ИФН:

- синтетического происхождения: *тилорон (амиксин), меглюмина акридонацетат (циклоферон), инозин пранобекс (гроприносин, иммунозин, имунобекс), умифеновир (арбидол, арпетол)*;
- природного происхождения: *кагоцел, панавир*.

Индукторы ИФН обладают рядом преимуществ по сравнению с ЛС экзогенных ИФН: не индуцируют выработку анти-ИФН антител, обладают низкой токсичностью. Однако при нарушениях интерферогенеза индукторы ИФН могут оказаться неэффективными. Остаются мало изученными фармакодинамика ряда ЛС этой группы, а также механизм их ИФН-индуцирующей и противовирусной активности.

Среди синтетических иммуномодуляторов наиболее известен **Инозин пранобекс** (Гроприносин®, Иммунозин®, Имунобекс®). Это иммуномодулятор с противовирусным действием. Инозин пранобекс стимулирует как клеточное, так и гуморальное звено иммунитета: стимулирует дифференцировку и повышает функциональную активность Т-лимфоцитов, усиливает активность ЕК-клеток и макрофагов, является индуктором синтеза эндогенного ИФН. Прямое противовирусное действие Инозин пранобекса связано с блокированием размножения вирусов в результате связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения, что препятствует использованию рибосомальной РНК клеток для воспроизводства вирусов.

Показания для применения: инфекционные заболевания кожи и слизистых оболочек, вызванные вирусами *Herpes simplex* типов 1 и 2; заболевания, вызванные вирусом *Varicella zoster* (ветряная оспа и опоясывающий лишай); папилломавирусная инфекция; подострый склерозирующий панэнцефалит;

иммунодефицитные состояния, вызванные вирусными инфекциями у пациентов с ослабленной иммунной системой.

Режим дозирования: принимают внутрь через равные промежутки времени 3-4 раза/сутки, предпочтительно после еды. При необходимости таблетку можно разжевать, измельчить и/или растворить в небольшом количестве воды непосредственно перед применением. Длительность лечения определяют индивидуально, в зависимости от показаний, тяжести процесса и частоты рецидивов. В среднем длительность лечения составляет 5-14 дней, при необходимости, после 7-10-дневного перерыва курс лечения повторяют. Лечение с перерывами и поддерживающими дозами может продолжаться от 1 до 6 мес.

При ветряной оспе, опоясывающем лишае и герпесе губ взрослым - по 2 таб. 3-4 раза/сутки, детям - 50 мг/кг/сутки в 3-4 приема в течение 10-14 дней (до исчезновения симптомов).

Побочные реакции: при нормальной функции почек в процессе применения ЛС может возникнуть временное повышение (в пределах нормы) уровня мочевой кислоты в сыворотке и моче (чаще у лиц пожилого возраста); снижение аппетита, тошнота, рвота, боль в эпигастрии, повышение активности аминотрансфераз, ЩФ и азота мочевины в крови; кожный зуд, сыпь; головная боль, головокружение, утомляемость; боль в суставах.

Инозин пранобекс противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания), при почечной недостаточности тяжелой степени, мочекаменной болезни, детям до 1 года.

Инозин пранобекс применяется как для монотерапии, так и в комплексном лечении с антибиотиками, противовирусными и другими этиотропными средствами.

Лекарственное взаимодействие: иммунодепрессанты ослабляют иммуностимулирующий эффект Инозин пранобекса, с осторожностью следует применять у пациентов, получающих ингибиторы ксантиноксидазы, а также ЛС, увеличивающие выведение мочевой кислоты с мочой, или мочегонные средства. Совместное применение инозина пранобекса с зидовудином приводит к увеличению концентрации зидовудина в плазме крови, а также увеличивает его $T_{1/2}$.

Форма выпуска: таблетки по 0,5 г.

Противопоказания для назначения иммуностимуляторов: тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, болезни печени, почек, щитовидной железы, нарушение кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения), эпилепсия, психические заболевания (интерфероны).

Вопросы для самоконтроля:

1. Назовите подходы к комплексному лечению герпетического стоматита.
2. Назначьте лечение легкой формы герпетического стоматита.
3. Назовите показания для системного назначения противовирусных средств при вирусных поражениях слизистой полости рта.

4. Дайте сравнительную характеристику ацикловира и валацикловира.
5. Какие антисептические средства могут использоваться при герпетическом поражении СОПР?
6. В какой период герпетического стоматита назначаются кератопластические средства?
7. Назовите показания для назначения иммуномодуляторов при герпетическом стоматите.
8. В чем отличие ЛС интерферонов от индукторов интерферонов?
9. Какие ЛС интерферонов применяются в лечении и профилактике герпетического стоматита?
10. Назовите показания и противопоказания для применения инозин пранобекса.

ВИЧ в стоматологии

Врач-стоматолог может участвовать в постановке диагноза «ВИЧ инфекция» от начала до терминальной стадии и обязан оказать инфицированному ВИЧ адекватную стоматологическую помощь при строгом соблюдении правил асептики и антисептики.

Поражения полости рта, часто связанные с ВИЧ-инфекцией:

- кандидоз (эритематозный, гиперпластический, псевдомембранозный);
- волосатая лейкоплакия;
- ВИЧ-гингивит;
- ВИЧ-некротизирующий гингивит;
- ВИЧ-периодонтит;
- саркома Капоши;
- лимфома не-Ходжкина.

Средства для лечения ВИЧ (также называемые антиретровирусные - АРВ) используются для того, чтобы контролировать репликацию ВИЧ и замедлять развитие ВИЧ-ассоциированных заболеваний. Большинство ЛС для лечения ВИЧ-инфекций по классификации АТХ относятся к группе J05 - Противовирусные препараты для системного применения. В последние годы применяется высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) - метод терапии ВИЧ-инфекции, состоящий в приёме трёх или четырёх ЛС одновременно для подавления различных стадий развития вируса. Прием лекарств должен осуществляться пожизненно. Благодаря ВААРТ большинство ВИЧ-инфицированных в настоящее время может вести нормальный образ жизни. ВААРТ требует очень чёткого соблюдения графика приёма ЛС (в определённый час или за заданное время, до или после еды, нельзя пропускать приемы ЛС и принимать уменьшенные или увеличенные дозы в случае пропуска).

По принципу действия ЛС на вирус выделяют следующие группы:

- ингибиторы обратной транскриптазы двух видов (нуклеозидные и нунуклеозидные);
- ингибиторы протеазы;

- ингибиторы интегразы;
- ингибиторы слияния (ингибиторы фузии);
- ингибиторы рецепторов.

В настоящее время ведутся испытания новой группы ЛС, пока не имеющей названия, вещества которой являются мутагенами для ВИЧ и будут приводить к гибели вируса путем накопления в его геноме ошибок, не совместимых с его дальнейшим существованием.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ): **абакавир** (Зиаген), **диданозин** (Видекс), **зидовудин** (Ретровир, Зидо-эйч), **ламивудин** (Эпивир), **ставудин** (Зерит), **тенофовир** (Вирид), **эмтрицитабин** (Эмтрива), **абакавир+ламивудин - «Эпзиком»**, **тенофовир+эмтрицитабин - «Трувада»**, **зидовудин+ламивудин - «Комбивир»**, **зидовудин + ламивудин + абакавир - «Тризивир»**. НИОТ подавляют обратную транскриптазу - фермент ВИЧ, который обеспечивает создание ДНК, на основе РНК вируса. Большинство ЛС являются аналогами нуклеозидов и отличаются от них небольшим изменением в молекуле рибозы. Встраивание их в синтезирующуюся цепь ДНК приводит к прекращению её синтеза из-за неспособности этого соединения образовывать фосфодиэфирную связь.

Зидовудин и ставудин - аналоги тимидина, эмтрицитабин и ламивудин - аналоги цитидина, диданозин - аналог инозина, абакавир - аналог гуанозина. Тенофовир и фосфазид также представляют собой аналоги нуклеотидов. Нецелесообразно комбинировать ЛС, являющиеся аналогами одного и того же нуклеозида, т.к. они конкурируют за один и тот же участок связывания.

Отдаленные побочные эффекты НИОТ: угнетение костного мозга, лактацидоз, полинейропатия, панкреатит, липоатрофия. Эти эффекты НИОТ обусловлены токсическим действием на митохондрии. Встраивание «дефектных» нуклеозидов нарушает метаболизм митохондрий и они разрушаются. НИОТ существенно отличаются друг от друга по выраженности токсического действия на митохондрии: абакавир и ламивудин менее токсичны, чем ставудин или диданозин. По этой причине Зальцитабин исчез из группы антиретровирусных средств.

НИОТ выводятся почками, поэтому в лекарственные взаимодействия вступают относительно редко.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) **делавирдин** (Рескриптор), **невирапин** (Вирамун), **эфавиренз** (Сустива, Стокрин), **этравирин** (Интеленс), **рилпивирин** (Эдюронт) также блокируют обратную транскриптазу.

Ингибиторы протеазы (ИП): **ампренавир** (Агенераза), **атазанавир** (Реатаз), **индинавир** (Криксиван), **ропинавир/ритонавир** (Калетра), **нелфинавир** (Вирасепт), **ритонавир** (Норвир), **саквинавир** (Инвираза - саквинавир в мягких желатиновых капсулах), **типранавир** (Аптивус), **дарунавир** (Презиста). ИП блокируют фермент протеазу вируса, который расщепляет полипротеины Gag-Pol на отдельные белки. В результате образуются вирусные частицы, не способные заражать новые клетки.

Ингибиторы интегразы блокируют фермент вируса, участвующий во встраивании вирусной ДНК в геном клетки-мишени с образованием провируса - **ралтегравир** (Исентресс), **долутегравир** (Тивикай), **элвитегравир** (Витекта).

Ингибиторы рецепторов препятствуют проникновению ВИЧ в клетку-мишень, воздействуя на корецепторы. Два наиболее важных известных корецептора - CXCR4 и CCR5. **Маравирок** (Целзентри), вызывает изменения конформации рецептора CCR5, что приводит к невозможности проникновения вируса в клетку человека.

Ингибиторы слияния блокируют последний этап проникновения ВИЧ в клетку-мишень - **энфувиртид** (Фузеон).

Побочные реакции антиретровирусных средств, представляющие угрозу для жизни: некроз печени (невирапин); Синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (невирапин, реже эфавиренз, редко фосампренавир, абакавир, диданозин, лопинавир, азатанавир, индинавир); лактацидоз (часто ставудин+диданозин, реже ставудин, диданозин, совсем редко или никогда при приеме абакавира, тенофовира, ламивудина и эмтрицитабина); реакции гиперчувствительности (абакавир).

Тяжелые побочные реакции: панкреатит - зидовудин; нефротоксическое действие, синдром Фанкони – тенофовир; мочекаменная болезнь - индинавир; угнетение костного мозга (нейтропения и/или анемия) – зидовудин; нефротоксичность - все ИП и НИОТ. Расстройства ЖКТ вызывают все ИП, зидовудин и диданозин; периферическую нейропатию - диданозин, ставудин и зальцитабин; токсическое действие на ЦНС – эфавиренз; резистентность к инсулину – ИП и особенно индинавир; гиперлипидемию - ИП (кроме атазанавира) и ставудин; липоатрофию – ставудин; отложения жировой клетчатки – ИП.

Полученные во многих исследованиях результаты подтверждают безопасность применения во время беременности всех широко применяемых АРВ ЛС (ламивудин, зидовудин в стандартных дозах, невирапин, нелфинавир), за исключением комбинаций: диданозина и ставудина, эфавиренза и гидроксимочевина, а также зальцитабина, эфавиренза, делавердина.

Вопросы для самоконтроля:

1. Перечислите поражения полости рта, часто ассоциированные с ВИЧ-инфекцией.
2. Назовите группы антиретровирусных ЛС.
3. Назовите общие принципы проведения антиретровирусной терапии.
4. Дайте клинико-фармакологическую характеристику ингибиторам обратной транскриптазы.
5. Перечислите жизнеугрожающие и тяжелые нежелательные эффекты антиретровирусных средств.

Противогрибковые лекарственные средства в стоматологии

Противогрибковые (антимикотические) ЛС действуют на патогенные и условно-патогенные грибы.

Классификация противогрибковых ЛС по химической структуре:

1. Полиены:

- для системного применения: *Амфотерицин В*, *Амфотерицин В липосомальный*, *Амфотерицин В-липидный комплекс*;
- для местного применения: *Нистатин*, *Леворин*, *Натамицин*, *Амфотерицин В*.

2. Азолы:

- для системного применения: *Кетоконазол*, *Флуконазол*, *Итраконазол*, *Вориконазол*;
- для местного применения: *Клотримазол*, *Миконазол*, *Бифоназол*, *Кетоконазол*, *Изоконазол*.

3. Аллиламины:

- для системного применения: *Тербинафин*;
- для местного применения: *Тербинафин*, *Нафтифин*.

4. Эхинокандины:

- для системного применения: *Каспофунгин*, *Анидулафунгин*.

5. ЛС разных групп:

- для системного применения: *Гризеофульвин*, *Калия йодид*;
- для местного применения: *Аморолфин*, *Циклопирокс*.

6. Солдарины - новый класс потенциальных противогрибковых агентов.

7. Катионические пептиды:

- естественные катионические пептиды: цекропины, дермазептины, индолицин, гистатины, ВРІ (Bactericidal Permeability-Increasing)-фактор, лактоферрин и дефензины;
- синтетический катионический пептид: доластин-10.

Солдарины - противогрибковые агенты, которые подавляют синтез протеинов у патогенных грибов. *Катионические пептиды* встраиваются в эргостерол и холестерол клеточной оболочки гриба, что ведет к её гибели клетки и имеют широкий спектр активности.

Для стоматологической практики наибольшее значение имеют ЛС, подавляющие рост и размножение грибов рода *Candida*. Для лечения кандидозных поражений слизистой оболочки полости рта при системном применении используются полиеновые антибиотики (амфотерицин В и амфоглюкамин) и производные азолов (итраконазол, кетоконазол и флуконазол). Для местного применения используют специальные лекарственные формы полиеновых антибиотиков.

Терапия кандидоза полости рта может быть системной и/или местной. В большинстве случаев назначают местную терапию.

Для лечения кандидоза применяются: 1) Антимикотические ЛС: полиены и азолы 2) Антисептики.

Местно ЛС применяют в виде различных лекарственных форм: растворов, аэрозолей, гелей, капель, таблеток, жевательных таблеток, карамелей. При наличии лекарственных форм, не приспособленных к использованию в полости рта, их следует приготовить самостоятельно. Пациент должен быть проинформирован, что любое ЛС для местного лечения должно как можно дольше оставаться в полости рта. Таблетки нистатина необходимо разжевывать и долго держать кашицу во рту. Легко и предпочтительнее приготовить из них суспензию. Неприятный вкус суспензии можно ослабить добавлением сахарозы до половины объема. Растворы и суспензии дольше задерживаются в полости рта, если назначать не орошения, а компрессы. Левончук Е.А. рекомендует «использовать любые противогрибковые мази, с предпочтением 2% содержания активного вещества, нанесенные между двумя слоями ваты и помещенные за щеку (сэндвич-аппликация по Ю.В. Сергееву)». Зарубежные авторы допускают использование в стоматологии вагинальных суппозиторов с нистатином или производными имидазола.

Курс лечения острых форм местными антимикотиками составляет обычно 2-3 недели. При лечении антисептиками сроки терапии удлиняются. Лечение продолжается до исчезновения жалоб и клинических проявлений микозов и, дополнительно, ЛС принимаются еще 1 неделю.

Полиеновые антибиотики

Полиеновые антибиотики (амфотерицин, амфоглюкамин, натамицин, нистатин, леворин) изменяют проницаемость клеточной мембраны грибов (Рисунок 1).

Направленность действия противогрибковых ЛС

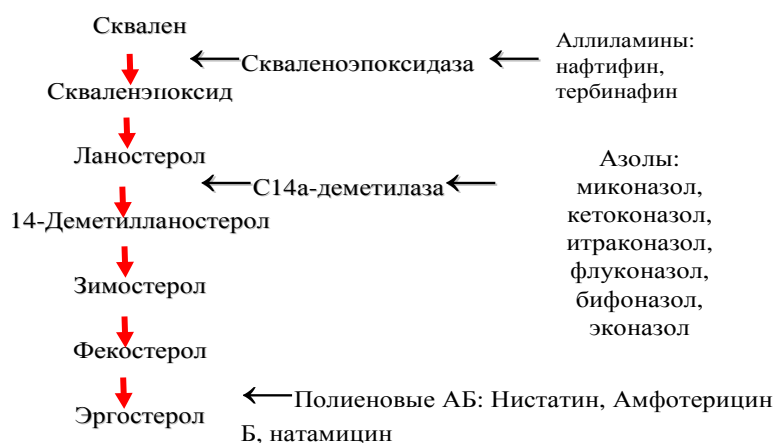


Рисунок 1. Направленность действия противогрибковых ЛС

Полиены при введении внутрь, нанесении на кожу или слизистые оболочки практически не всасываются и не оказывают системного действия.

Амфотерицин В (Фунгизон, Амфостат, Фунгилин, Сарамицетин) - полиеновый антибиотик широкого спектра действия с противогрибковой активностью. Продуцируется *Streptomyces nodosus*. Оказывает фунгицидное или фунгистатическое действие в зависимости от концентрации в биологических жидкостях и от чувствительности возбудителя. Связывается с эргостеролами, находящимися в клеточной мембране чувствительного к ЛС гриба. В результате нарушается проницаемость мембраны и клетка гриба погибает.

Амфотерицин В применяют при хронических и диссеминированных формах кандидоза. В стоматологической практике ЛС применяют местно в виде мази, которую наносят на пораженные участки кожи и слизистой оболочки 1-2 раза (до 4 раз) в сутки не менее 10-14 дней. Внутривенно назначают при генерализованной грибковой инфекции. Перед каждым введением устанавливают точный вес пациента и производят расчет дозы ЛС. Дозу Амфотерицина В устанавливают индивидуально из расчета 250 ЕД/кг массы тела. Предварительно вводят 100 ЕД/кг (для определения индивидуальной переносимости). В дальнейшем при отсутствии побочных эффектов и при необходимости доза может быть постепенно увеличена до 1000 ЕД/кг. ЛС вводят через день или 1-2 раза в неделю (из-за риска кумуляции). Продолжительность курса лечения зависит от тяжести и локализации процесса, длительности заболевания и составляет не менее 4-8 недель во избежание рецидивов. Общая доза Амфотерицина В на курс лечения в среднем составляет 1,5-2 млн. ЕД (18-20 вливаний). Суточная доза Амфотерицина В для детей и подростков зависит от возраста.

Побочные реакции амфотерицина В: имеет высокую системную токсичность, нефро- и гепатотоксичен, негативно влияет функцию на кроветворения; вызывает аллергические реакции, противопоказан при беременности, лактации.

Взаимодействие с другими ЛС: амфотерицин В по химическому строению несовместим с бензилпенициллина натриевой солью, гепарином, 0,9% раствором NaCl и др. растворами, содержащими электролиты. Отмечен синергизм действия при применении амфотерицина В с нитрофуранами. Амфотерицин В повышает эффект и токсичность антикоагулянтов, теофиллина, производных сульфонилмочевины, флуцитозина (удлиняет $T_{1/2}$); снижает эффект этинилэстрадиола. Ингибиторы микросомального окисления в печени (в т.ч. циметидин, ненаркотические анальгетики, антидепрессанты) замедляют скорость метаболизма амфотерицина В, повышают его концентрацию в сыворотке крови, увеличивая токсичность. Индукторы микросомального окисления в печени (в т.ч. фенитоин, рифампицин, барбитураты, карбамазепин) ускоряют метаболизм амфотерицина В в печени, снижая его эффект. Амфотерицин В усиливает токсический эффект сердечных гликозидов (особенно на фоне исходного дефицита K^+ в организме) и курареподобных миорелаксантов. Глюкокортикоиды (ГК), ингибиторы карбоангидразы, АКТГ

увеличивают риск развития гипокалиемии. Амфотерицин В нельзя назначать одновременно с нефротоксичными антибиотиками (возрастает риск развития нарушений функции почек). Противоопухолевые ЛС, лучевая терапия и ЛС, угнетающие костномозговое кроветворение на фоне амфотерицина В повышают риск возникновения изменений состава крови. При длительном лечении амфотерицином В вероятность возникновения токсических эффектов возрастает.

Форма выпуска: мазь для местного и наружного применения в тубах по 15 и 30 г.; порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий по 50 000 ЕД во флаконах 10 мл.

Амфотерицин В липосомный (Амбизом). Инкапсулированный в липосомы (липидные везикулы) амфотерицин В находится в крови в неактивном состоянии и оказывает действие только в присутствии грибов. Менее токсичен, чем обычное ЛС амфотерицина В, практически не проникает в ткань почек.

Назначают при неэффективности или непереносимости обычного амфотерицина В, а также для эмпирической терапии нейтропенической лихорадки (при подозрении на системную грибковую инфекцию) внутривенно капельно 1-5 мг/кг/сутки в течение 0,5-1,0 часа.

Форма выпуска: флаконы по 0,05 г порошка для приготовления раствора для инфузий.

«Амфоглюкамин», комбинированное ЛС (амфотерицин В + N-метилглюкамин). В зависимости от концентрации в биологических жидкостях и чувствительности возбудителя оказывает фунгицидное или фунгистатическое действие, основанное на способности связываться с эргостеролами, находящимися в клеточной мембране чувствительных к амфотерину В грибов, с последующим нарушением ее проницаемости. По спектру противогрибкового действия соответствует амфотерицину В.

Амфоглюкамин показан при хронических кандидозах полости рта и диссеминированных формах кандидоза (кандидоз желудочно-кишечного тракта).

Способ применения: назначают внутрь, взрослым - по 200 000 ЕД 2 раза в сутки после еды (максимальная разовая доза 500 000 ЕД). Детям назначается согласно возрастным дозам. Курс лечения при локализованных формах кандидоза продолжается 10-14 дней, при распространенных формах составляет 3-4 недели. При необходимости, курс лечения повторяют через 5-7 дней.

Форма выпуска: таблетки по 100 000 ЕД.

Побочное действие и противопоказания: см. Амфотерицин В.

Нистатин (Фунгицидин, Фунгистатин, Моронал, Микостатин) является противогрибковым антибиотиком. Особенно активен в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Применяют для профилактики и лечения кандидомикоза слизистой оболочки полости рта внутрь, наружно (в виде мази), водную суспензию используют для полосканий.

При назначении внутрь разовая доза для взрослых составляет 250 000 ЕД 6-8 раз/сутки или 500 000 ЕД 3-4 раза/сутки (max суточная доза 4-6 млн ЕД). Возможно применение у детей. Продолжительность курса лечения составляет 10-14 суток, при хронических кандидомикозах лечение повторяют с перерывами в 2-3 недели. Взрослым назначают полоскания водной суспензией нистатина по 5-10 мл в течение 1 минуты 4 раза/сутки. Наружно используют в виде нистатиновой мази, содержащей 100 000 ЕД ЛС в 1 г. Применение мази можно сочетать с назначением ЛС внутрь.

Побочные реакции: диспепсические расстройства; аллергические реакции; местные – раздражение кожи и слизистых оболочек, чувство жжения.

Лекарственные взаимодействия: на фоне нистатина ослабляется эффект клотримазола (взаимно снижается противогрибковый эффект); на фоне нифуратела усиливается противогрибковый эффект нистатина. Возможно сочетание полимиксина В с нистатином.

Применение в целях профилактики (перорально одновременно с антибиотиками) малоэффективно, так как в случае развития дисбактериоза и суперинфекции последние могут быть не только кандидозной, но и другой этиологии. Эффективен только при непосредственном контакте с грибами.

Форма выпуска: таблетки по 250 000 и 500 000 ЕД; мазь в тубах по 10 г.; гранулы нистатина для приготовления водной суспензии содержащей 100 000 ЕД/мл.

Леворин (Леворидон, Леворина натриевая соль) является антибиотиком с противогрибковой активностью. Высоко эффективен в отношении грибов рода *Candida*. Более эффективен, чем нистатин. Применяют при грибковых поражениях слизистой оболочки и для профилактики вторичной кандидозной инфекции полости рта. Назначают местно и внутрь.

Местное лечение: леворин - водная суспензия 20000 ЕД/мл применяется для полосканий по 10-20 мл 2-4 раза/сутки в течение 15-20 дней. Внутрь взрослым назначают по 500000 ЕД 4 раза/сутки. Защечные таблетки по 500000 ЕД растворяются в полости рта в течение 10-15 мин. Взрослым назначают по 1 таблетке 2-4 раза в сутки; детям используют возрастные дозировки. Длительность лечения составляет 7-12 дней. Левориновая мазь (500 000 ЕД в 1 г.) наносится на очаги поражения на губах, в области углов рта при микотических заедах 1-2 раза/сутки в течение 10-15 дней. Мазь сочетают с приемом леворина внутрь. Леворина натриевую соль применяют местно в виде ингаляций аэрозоля по 15-20 мин 1-3 раза в день в течение 7-10 дней. При применении внутрь взрослым леворин назначают по 500000 ЕД 2-4 раза/сутки. ЛС назначается на 7-12 дней. Перерыв между повторными курсами составляет 5-7 дней.

Побочное действие леворина: диспепсические расстройства и аллергические реакции. Противопоказан при заболеваниях печени и заболеваниях желудочно-кишечного тракта негрибковой этиологии. ЛС не применяется во время беременности.

Совместное применение леворина с солями бензилпенициллина, аминогликозидными антибиотиками, тетрациклином, левомецетином предотвращает развитие кандидоза.

Форма выпуска: порошок для наружного применения; таблетки по 500 000 ЕД; таблетки трансбуккальные по 500 000 ЕД; порошок 2 000 000 ЕД для приготовления водной суспензии 60 г; мазь в тубах по 30 г.

Натамицин (Пимафуцин, Экофуцин, Примафунгин) - противогрибковый полиеновый антибиотик группы макролидов с широким спектром действия для системного и местного применения. Действует фунгицидно. Связывает стеролы клеточных мембран, нарушая их проницаемость. Действует на большинство патогенных дрожжевых грибов, особенно на *Candida albicans*. На дерматофиты действует слабее. Резистентности возбудителей к натамицину не отмечается. Показан при кандидозах ротовой полости, включая острый псевдомембранозный и острый атрофический кандидоз у пациентов с кахексией, иммунодефицитным состоянием, после терапии антибиотиками широкого спектра действия, кортикостероидами, цитостатиками.

При кандидозах ротовой полости у взрослых натамицин назначают в виде суспензии для местного применения по 1 мл 4-6 раз/сутки в зависимости от площади поражения. Суспензию держат во рту максимально долго. В начале лечения рекомендуют применять по 1-2 мл каждый час. Детям назначают по 1-2 мл 4-6 раз/сутки. Продолжительность курса лечения устанавливается индивидуально. После исчезновения клинических симптомов лечение продолжают еще нескольких дней. При сочетании орофарингеального кандидоза с микозами другой локализации натамицин может назначаться системно.

Побочное действие натамицина: диспепсические реакции; при местном применении - легкое раздражающее действие.

Лекарственные взаимодействия: при одновременном применении натамицин снижает эффективность клотримазола (в составе комбинации клотримазол + метронидазол). При беременности - категория действия на плод по FDA - С.

Форма выпуска: суспензия для местного применения 2,5% во флаконах по 20 мл; таблетки по 0,1г.

Синтетические противогрибковые средства

Азолы - синтетические антимикотические средства, (итраконазол, кетоконазол, миконазол, флуконазол, клотримазол и др.) имеют широкий спектр противогрибкового действия, включающий помимо грибов рода *Candida* многие виды дерматофитов: *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Trichophyton*, *Pityrosporum orhiculare*. Азолы угнетают развитие грибов за счет нарушения биосинтеза мембранных липидов, в частности, эргостерола. Оказывают фунгистатический эффект. При местном применении действуют преимущественно на *Candida spp.* Создаваемые при местном применении высокие концентрации ЛС могут вызывать фунгицидный эффект. Резистент-

ность грибов к азолам развивается редко. К ним чувствительны также некоторые грамположительные кокки и коринебактерии. Азолы используют и системно, и местно.

Азолы, применяемые местно, не всасываются с кожи и плохо всасываются со слизистой оболочки, обеспечивая высокие концентрации в поверхностных тканях.

Азолы для системного применения хорошо всасываются из ЖКТ и распределяются в большинстве тканей. Кетоконазол и итраконазол не проходят через гематоэнцефалический барьер, на их всасывание влияет рН желудочного содержимого. Все азолы системного применения метаболизируются в печени и преимущественно выводятся через ЖКТ. Исключением является флуконазол - выводится почками преимущественно в неизменном виде.

Азолы показаны при грибковых поражениях слизистой оболочки полости рта и для профилактики вторичного кандидоза рта при терапии антибиотиками широкого спектра действия, цитостатиками, глюкокортикоидами.

Азолы для местного применения противопоказаны при гиперчувствительности. Азолы для системного применения противопоказаны при нарушениях функций печени и почек, панкреатите, язве желудка и двенадцатиперстной кишки, беременности и лактации.

Побочные реакции азолов: при местном применении - местные кожные аллергические реакции; при системном применении - диспепсические расстройства; аллергические реакции; головная боль, головокружение, сонливость, нарушение зрения, полинейропатии, тремор, судороги; тромбоцитопения, анемия, агранулоцитоз; гипокалиемия, нарушение функции почек; гепатотоксическое действие.

Лекарственные взаимодействия азолов. Нистатин разрушается в присутствии окислителей, а также в кислой и щелочной среде ослабляет эффект клотримазола. Амфотерицин В повышает токсичность сердечных гликозидов, миелотоксичных (метотрексата, хлорамфеникола и др.) и нефротоксичных (аминогликозидов, циклоспорина) ЛС. При сочетании амфотерицина В с диуретиками (тиазидными и петлевыми) и глюкокортикоидами повышается риск гипокалиемии и гипомagneмии. Кетоконазол и клотримазол снижают эффективность полиеновых антибиотиков.

Средства, снижающие кислотность желудка (антациды, сукральфат, холино-блокаторы, блокаторы H_2 -рецепторов гистамина, ингибиторы протонного насоса), уменьшают биодоступность кетоконазола и итраконазола. При сочетании с азолами повышается токсическое действие бензодиазепинов на ЦНС. Азолы, ингибирующие цитохром P450, нарушают метаболизм в печени пероральных противодиабетических ЛС (возможна гипогликемия), циклоспорина, дигоксина, теofilлина, терфенадина, астемизола, цизаприда, хинидина, пимозиды, статинов, что удлиняет их эффект и повышает токсичность. Рифампицин, изониазид и карбамазепин усиливают метаболизм азолов в печени, снижая их концентрацию в крови и противогрибковую активность. Ингибиторы цитохрома P450 (эритромицин, кларитромицин, циметидин и

др.) угнетают метаболизм азолов, повышая их концентрацию в крови. Кетаконазол нарушает метаболизм этанола, усиливает действие дигоксина.

Флуконазол (Дифлюкан) - синтетическое противогрибковое средство из группы производных триазола. Используется для системного применения. Специфически ингибирует синтез эргостерола клеточной мембраны грибов. Действует на грибы рода *Candida*, дерматофиты. Применяют при кандидозе слизистой оболочки рта (острый псевдомембранозный кандидоз, острый и хронический атрофический кандидоз, гиперпластический кандидоз).

При орофарингеальном кандидозе: взрослым назначают внутрь по 50-100 мг 1 раз/сутки. Длительность лечения составляет 7-14 дней. При атрофическом кандидозе полости рта, связанном с ношением зубных протезов, назначают по 50 мг 1 раз/сутки в течение 14 дней в сочетании с местными антисептиками для обработки протеза. Детям при кандидозе слизистых оболочек назначают внутрь в дозе 3 мг/кг массы тела в сутки, в первый день может быть назначена ударная доза - 6 мг/кг в сутки.

Побочное действие флуконазола: диспепсия, иногда - аллергические реакции. У пациентов с иммунодефицитом возможны изменения показателей крови, нарушения функции почек и печени. Флуконазол противопоказан при беременности и лактации.

Взаимодействие с другими ЛС: флуконазол повышает действие кумариновых антикоагулянтов, пероральных противодиабетических лекарственных средств из группы сульфаниламочевина, гидрохлоротиазида, теофиллина.

Форма выпуска: капсулы по 50, 100, 150 и 200 мг; раствор для внутривенного введения по 50, 100 и 200 мл во флаконах, содержащих в 1 мл 2 мг ЛС; сухое вещество для приготовления суспензии для приема внутрь (50 и 200 мг препарата в 5 мл готовой суспензии).

Итраконазол (Орунгал) - синтетическое противогрибковое средство широкого спектра действия из группы производных триазола для системного применения. Ингибирует синтез эргостерола клеточной оболочки грибов. Действует на дерматофиты, а также дрожжевые грибы рода *Candida*. К итраконазолу также чувствительны плесневые грибы *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.* и др. Итраконазол применяют при микозах полости рта, кожи, глаз, а также при системных кандидозах и других микозах.

Итраконазол назначают внутрь сразу после еды. При кандидозе полости рта взрослым назначают по 100 мг 1 раз/сутки в течение 15 дней. При других микозах назначают по 100-200 мг 1 раз в сутки в течение нескольких недель или месяцев. Клинических данных о возможности применения ЛС у детей недостаточно.

Побочные реакции. Со стороны ЖКТ: диспепсия, транзиторное повышение уровня трансаминаз в плазме крови; в отдельных случаях при длительном лечении - гепатит. Возможны головная боль, головокружение, в отдельных случаях - периферическая нейропатия, аллергические реакции, дис-

менорея, гипокалиемия. При беременности применяют только по жизненным показаниям.

Итраконазол увеличивает концентрацию цизаприда в плазме крови и повышает риск развития фатальных аритмий, итраконазол совместно с мидазоламом или триазоламом усиливает седативное действие, амнезию, пролонгирует снотворный эффект. Одновременный прием индукторов ферментов печени (фенитоин, рифампицин, барбитураты) снижает биодоступность итраконазола. Итраконазол может усиливать действие кумариновых антикоагулянтов, циклоспорина А, дигоксина, блокаторов кальциевых каналов группы дигидропиридина.

Форма выпуска итраконазола: капсулы по 100 мг; раствор для приема внутрь 10 мг/мл.

Кетоконазол (Низорал, Микозорал). Синтетическое противогрибковое средство для системного применения. Нарушает синтез эргостерола клеточной мембраны грибов, изменяет липидный состав мембраны. Действует на дерматофиты, дрожжевые грибы рода *Candida*, а также на некоторые виды стрептококков и стафилококков. Кетоконазол применяют при поражениях слизистой оболочки полости рта, вызванных грибами рода *Candida* (острый псевдомембранозный кандидоз, острый и хронический атрофический кандидоз, гиперпластический кандидоз) и других локализациях микозов. ЛС может применяться для профилактики грибковых поражений у лиц с иммунодефицитом.

При оральном и системном кандидозе взрослым и детям с массой тела более 30 кг назначают внутрь по 200 мг 1 раз/сутки. В случае отсутствия ожидаемого эффекта дозу кетоконазола можно увеличить до 400 мг 1 раз/сутки. Детям назначают в возрастных дозировках. Длительность лечения при кандидозах слизистой оболочки полости рта и кожи составляет 2-3 недели. Для профилактики кандидозов (например, при лечении тетрациклиновыми и макролидными антибиотиками) взрослым назначают по 400 мг/сутки детям - по 4-8 мг/кг массы тела/сутки. В настоящее время в связи с высокой токсичностью используется преимущественно местно.

Побочное действие кетоконазола: диспепсия, редко - повышение уровня печеночных трансаминаз в сыворотке крови, в отдельных случаях - развитие токсического гепатита, аллергические реакции, головная боль, головокружение, редко - фотофобия. При использовании максимальных доз возможно обратимое понижение уровня тестостерона в плазме, обратимая гинекомастия. Кетоконазол противопоказан при беременности и в период лактации.

Лекарственные взаимодействия: активность кетоконазола снижают антисекреторные средства (холинолитики группы атропина, блокаторы H₂-рецепторов гистамина), антациды, рифампицин и изониазид. При совместном применении с кетоконазолом необходимо снижение доз циклоспорина, антикоагулянтов, метилпреднизолона.

Форма выпуска: таблетки по 0,2 г; 2% мазь - 20, 30, 40, 50 г; 2% шампунь.

Миконазол (Дактарин) - синтетическое противогрибковое средство, производное имидазола. Нарушает синтез эргостерола клеточной мембраны грибов, что приводит их к гибели. Спектр действия миконазола включает большинство грибов рода *Candida*. Миконазол действует на некоторые грамположительные микроорганизмы. Более эффективен, чем местные формы нистатина. Применяют миконазол при остром псевдомембранозном кандидозе, остром и хроническом атрофическом кандидозе, гиперпластическом кандидозе полости рта, вызванных грибами рода *Candida*.

Миконазол назначают местно и внутрь в виде геля. За рубежом ЛС выпускается в виде жевательной резинки. Местно применяют в виде 2% геля. Взрослым и детям назначают по 1/2 дозировочной ложки (1 ложка вместимостью 5 мл содержит 124 мг миконазола) 4 раза/сутки. Рекомендуется гель сразу не проглатывать, а задерживать ЛС как возможно дольше во рту. Длительность лечения зависит от тяжести клинических проявлений и может продолжаться до нескольких недель, но не менее 1 недели после исчезновения симптомов заболевания.

Побочное действие: аллергические реакции; в начале лечения возможно местное раздражающее действие и чувство жжения.

Взаимодействие с другими ЛС: миконазол повышает эффективность непрямых антикоагулянтов для приема внутрь, гипогликемических средств (производных сульфонилмочевины), фенитоина. Рифампицин ослабляет терапевтический эффект миконазола. При одновременном применении с цизапридом повышается риск развития аритмий.

Форма выпуска: гель для местного применения и приема внутрь в тубах по 40 г (1 грамм/0,02 г активного вещества), таблетки по 0,25 г.

Антисептики с противогрибковым действием

Антисептики с противогрибковым действием обычно назначают в форме смазываний или полосканий полости рта. Смазывания проводят 1-2% водными растворами бриллиантовой зелени или метиленового синего, нанося их на предварительно высушенную поверхность слизистой оболочки. Эти ЛС по эффективности уступают антимикотикам, к ним быстро развивается устойчивость, а непрерывное использование ведет к раздражению слизистой оболочки. Лучшее действие оказывают разведенный в 2-3 раза раствор Люголя, 10-15% раствор буры в глицерине. Местные антисептики рекомендуется чередовать каждую неделю. Полоскания растворами 1% борной кислоты, йодной воды (5-10 капель йодной настойки на 1 стакан воды) назначают обычно для профилактики рецидивов после системного или местного лечения или одновременно с назначением системных ЛС. Полоскания рекомендуется проводить 2-3 раза/сутки или после каждого приема пищи. При кандидозе слизистых оболочек и кожи в комплексной терапии используют

натрия тетраборат и натрия гидрокарбонат. Эти вещества, создавая щелочную среду, оказывают очищающее и антисептическое действие.

Более эффективно использование современных антисептиков: 0,05% хлоргексидина биглюконата, 0,1% раствора гексетидина, 0,1% раствора гексорала (выпускается также в форме аэрозоля). Полоскания (10-15 мл любого из этих растворов) проводятся в течение 30-60 секунд после приема пищи дважды в день. Аэрозоль распыляют на слизистую оболочку полости рта в течение 1-2 секунд. В отличие от полосканий с антимикотиками, растворы антисептиков нельзя проглатывать.

При кандидозных заедах средством выбора являются средства, содержащие противогрибковое, антибактериальное вещество и одновременно кортикостероидные гормоны: Тридерм, Лоринден С, Пимафукорт, Микозолон, Кандид Б.

Системная терапия назначается при хроническом гиперпластическом, гранулематозном, эрозивно-язвенном кандидозе, при хроническом многолетнем течении, сочетании с поражением кожи и ногтей, неэффективности предшествующей местной терапии.

Следует помнить, что при лечении системными антимикотиками и антибиотиками могут появляться устойчивые к ним виды.

Вопросы для самоконтроля:

1. Назовите наиболее частых возбудителей микозов слизистых оболочек.
2. Назовите противогрибковые антибиотики.
3. Предложите антибиотик для местного лечения кандидамикоза.
4. Назовите антибиотики и синтетические противогрибковые средства, применяемые для лечения заболеваний, вызванных условно-патогенными грибами.
5. Назначьте лечение неосложненного кандидоза полости рта.
6. В чем отличие Амфотерицина В липосомного от обычного амфотерицина В?
7. Назовите спектр, механизм противогрибкового действия, продолжительность действия, пути введения флуконазола.
8. Назовите ЛС, чей метаболизм в печени снижают противогрибковые средства группы азолов (одновременного применения избегают).
9. Перечислите показания для системного применения противогрибковых средств.
10. Назовите антисептики с противогрибковым действием.

Обезболивающие лекарственные средства в стоматологии

Боль сопровождает около 70% всех известных заболеваний. По данным ВОЗ, болевые синдромы составляют одну из ведущих причин обращений к врачу.

Анальгетик (от др.-греч. *ἀν* - без, против + *ἄλγησις* - боль) - обезболивающее лекарственное средство природного, полусинтетического и синтетического происхождения, предназначенное для снятия болевых ощущений (анальгезии). Анальгетики не устраняют причину появления болезненных ощущений, но в значительной степени помогают облегчить состояние пациента.

В зависимости от патофизиологических механизмов формирования боли выделяют ноцицептивную, невропатическую и психогенную боль.

Ноцицептивная боль возникает вследствие активации ноцицепторов (болевых рецепторов). Различают соматическую ноцицептивную боль, связанную с поражением костей, мягких тканей, и висцеральную, вызванную поражением и перерастяжением полых и паренхиматозных органов.

Невропатическая боль связана с патологическим возбуждением нейронов в периферическом или центральном отделах нервной системы. Примерами невропатической боли вследствие поражения периферической нервной системы являются невралгия лицевого нерва, постгерпетическая невралгия.

Психогенная боль - тип боли, возникающий на фоне эмоциональных переживаний при наличии внутренних конфликтов, проблем во взаимоотношениях с людьми, без какого-либо органического поражения.

Острой считают боль, длительность которой определяется временем восстановления поврежденных тканей. Острая боль обычно является ноцицептивной. К *хронической* относят боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления, не купирующаяся в течение 12 недель. Хроническая боль зачастую имеет смешанный механизм возникновения (ноцицептивный, невропатический, психогенный).

В стоматологии анальгетики применяются при острой зубной боли, при болях, обусловленных неудобными зубными протезами (особенно съемными), при лечении зубов и десен, для уменьшения боли после травм и после проведения хирургических операций в челюстно-лицевой области.

Классификация анальгетиков:

1. Наркотические (опиоидные) анальгетики

- 1.1. агонисты опиоидных μ -рецепторов
 - производные фенантрена: *морфин, гидроморфон, кодеин, омнопон*;
 - производные пиперидина: *тримеперидин (Промедол), фентанил, пиритрамид (Дипидолор), просидол*;
 - производные фенантрена: *трамадол*;
- 1.2. частичные агонисты опиоидных μ -рецепторов: *бупренорфин*;

- 1.3. агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов (агонисты κ-рецепторов и антагонисты μ-рецепторов): *буторфанол, пентазоцин, налбуфин*;
- 1.3. антагонисты опиоидных рецепторов: *налуксон, налтрексон*.

2. Ненаркотические анальгетики

- 2.1. ненаркотические анальгетики (анальгетики-антипиретики) со слабой противовоспалительной активностью
 - производные парааминофенола: *парацетамол*;
 - производные гетероарилуксусной кислоты: *кеторолак*;
 - производные пиразолона: *метамизол (анальгин)*.
- 2.2. ненаркотические анальгетики центрального действия: *нефопам, флупиртин*.

Обезболивающие средства более эффективны в предупреждении боли, чем в ее купировании. Ненаркотические анальгетики эффективны в лечении ноцицептивной боли легкой и умеренной степени. Наркотические анальгетики применяются в лечении ноцицептивной боли средней и тяжелой степени. В фармакотерапии невропатической боли в первую очередь применяются противоэпилептические средства (габапентин, прегабалин, карбамазепин).

Подходы к лечению острой и хронической боли различаются. При острой боли слабой интенсивности применяются ненаркотические анальгетики. При болевом синдроме средней интенсивности назначают «слабые» опиоидные анальгетики: трамадол или комбинация кодеин + ненаркотический анальгетик. При сильном болевом синдроме рекомендуют назначение комбинации «сильного» опиоида (морфин, гидроморфон, фентанил) и ненаркотического анальгетика.

Лечение хронической боли длительное, дозу ЛС подбирают индивидуально в зависимости от интенсивности и характера боли, добиваясь устранения или значительного облегчения боли в течение 3 суток. В основе фармакотерапии хронической неонкологической боли лежит трехступенчатая схема (Рисунок 2) рекомендованная ВОЗ (Scoping Document for WHO Treatment Guideline on Non-malignant Pain in Adults, Adopted in WHO Steering Group on Pain Guidelines, 14 October 2008).

Назначают анальгетики регулярно строго «по часам», а не «по требованию», т.е. очередную дозу ЛС пациент должен получать до прекращения действия предыдущей дозы. Анальгетики применяют по «восходящей», т.е. от максимальной дозы слабодействующего ЛС к минимальной дозе сильнодействующего ЛС. Дозу «сильных» опиоидных анальгетиков увеличивают до получения клинического эффекта обезболивания. Побочные эффекты анальгетиков должны предупреждаться, а в случаях их возникновения - адекватно лечиться. Необходимо по возможности избегать инъекционного введения анальгетиков, максимально использовать пероральный, трансректальный и трансдермальный пути введения ЛС. На каждом этапе лечения прежде, чем увеличивать дозу анальгетика, необходимо добавить к лечению адьюванты (Рисунок 2).



Рисунок 2 - Ступенчатая схема обезболивания

Наркотические анальгетики

Наркотические анальгетики применяются в стоматологии для снятия сильных болей при травматических, послеоперационных болях, при злокачественных новообразованиях в челюстно-лицевой области, а также в анестезиологии для премедикации и нейролептанальгезии. Наркотические анальгетики преимущественно влияют на ЦНС, способны вызывать привыкание и зависимость, в больших дозах могут стать причиной смерти (угнетение дыхательного центра), поэтому строго дозируются и хранятся. Наркотические анальгетики применяются только при оказании стационарной стоматологической помощи и в амбулаторной стоматологической практике не используются.

Наркотические анальгетики по происхождению делят на:

1. природные, получаемые из опия (застывший млечный сок, выделяющийся из надрезов стеблей мака опийного) - морфин, кодеин, омнопон;
2. синтетические - тримеперидина гидрохлорид (Промедол), фентанил, пентазоцин (Лексир, Фортрал), пиритрамид (Дипидолор), трамадол (Трамал).

Болеутоляющие вещества, выделенные из опия, принято называть опиатами, а синтетические их заменители - опиоидами или опиатоподобными средствами.

Механизм действия наркотических анальгетиков обусловлен их взаимодействием с опиатными рецепторами. Наркотические анальгетики имитируют физиологическое действие эндогенных опиоидов, нарушая выброс «медиаторов» боли в синаптическую щель и их взаимодействие с постсинаптически расположенными ноцицепторами. Это приводит к торможению передачи болевых ощущений на разных уровнях ЦНС и анальгезии. Степень

сродства лекарства к опиатному рецептору пропорциональна анальгетической активности.

Морфин является основным алкалоидом опия и составляет около 10% его массы. ЛС возбуждает μ , κ и σ опиатные рецепторы. Морфин дает глубокое обезболивание без потери сознания и амнезии, вызывает эйфорию, обладает снотворным действием с яркими сновидениями, обостряет восприятие звуковых, световых и тактильных раздражений. При приеме внутрь эффект развивается через 20-30 минут и продолжается 3-6 часов. После подкожного введения действие начинается через 10-15 минут. На фоне шока, когда периферические сосуды сужены, всасывание морфина при подкожном введении замедляется, поэтому морфин вводят внутримышечно или очень медленно внутривенно. Возможно эпидуральное введение в тех случаях, когда остальные возможности анальгезии исчерпаны, а боль резко выражена, особенно при глубоких соматических и висцеральных болях. Угнетение дыхательного центра и наличие лекарственной зависимости ограничивают применение морфина. Проникая через плаценту, морфин и другие наркотические анальгетики, может вызвать асфиксию новорожденного. Все наркотические анальгетики, угнетают кашлевой центр продолговатого мозга, но увеличивают накопление секрета в дыхательных путях. Рвота при применении морфина связана с возбуждением хеморецепторных пусковых зон продолговатого мозга. Однако в больших дозах, ЛС блокирует рвотный центр, поэтому при отравлении морфином средства, вызывающие рвоту бесполезны. Морфин суживает зрачки. Стимулируя ядра блуждающего нерва, морфин вызывает брадикардию и может снизить АД. ЛС усиливает спазм сфинктеров ЖКТ, что приводит к замедлению или прекращению продвижения кишечного содержимого, подавляет секрецию пищеварительных желез и поджелудочной железы. Морфин спазмирует сфинктеры мочевого пузыря, а за счет повышенного выделения антидиуретического гормона (вазопрессина) тормозится мочеобразование. Снижение активности метаболических процессов и расширение периферических сосудов на фоне угнетения центра терморегуляции приводит к понижению температуры тела. Морфин в терапевтических дозах может вызвать повышение внутричерепного давления (угнетение дыхания способствует накоплению CO_2 в крови и расширению сосудов головного мозга, вследствие чего развивается отек), поэтому ЛС не применяется при черепно-мозговой травме. Под действием морфина увеличивается высвобождение гистамина из тучных клеток, который вызывает отек эпителия бронхов и бронхоспазм, кожный зуд, потливость. Морфин и другие наркотические анальгетики усиливают эффекты нейролептиков, транквилизаторов, алкоголя, барбитуратов, ЛС для наркоза и гипотензивных средств.

Острое отравление морфином характеризуется угнетением дыхания, резким сужением зрачков (при выраженной гипоксии они могут быть расширены), цианозом, гипотермией, коматозным состоянием. Смерть наступает от остановки дыхания. В этом случае лечение направлено на восстановление дыхания; наиболее эффективна искусственная вентиляция легких. Антагани-

стами морфина являются налорфин (агонист-антагонист) и "чистые" опиатные антагонисты, лишенные морфиноподобной активности - налоксон, налтрексон. При отравлении морфином целесообразно многократное промывание желудка, т.к. морфин секретируется слизистой оболочкой желудка и может повторно резорбироваться, 0,05-0,1% раствором калия перманганата (окисляет морфин) и взвесью активированного угля.

Форма выпуска морфина гидрохлорида: таблетки шипучие 20 мг (растворимые); таблетки пролонгированного действия 10 мг, 30 мг, 60 мг, 100 мг; 1% раствор для инъекций 1 мл.

Омнопон - очищенный от балластных веществ опий, представляющий собой смесь гидрохлоридов его главных алкалоидов, включая морфин (50%). В отличие от морфина, омнопон реже вызывает спазм гладкой мускулатуры, т.к. содержит вещества, обладающие спазмолитическим эффектом - папаверин, наркотин (производные изохинолина).

Форма выпуска омнопона: порошок, ампулы по 1 мл 1% и 2% раствора. В настоящее время ЛС в РБ не зарегистрировано.

Кодеин (3-метилморфин) - алкалоид опия. Обладает всеми фармакологическими свойствами морфина, но менее выраженными. При приеме внутрь его биодоступность составляет 50%. Кодеин биотрансформируется в печени путем N- и O-деметилирования, в результате чего образуются норкодеин и морфин, которые в свою очередь конъюгируют с глюкуроновой кислотой. Период полувыведения кодеина составляет 2-4 часа. 70% дозы кодеина выделяется в неизменном виде или связанном с глюкуроновой кислотой (кодеин-б-глюкуронид), и по 10% - в виде морфина или норкодеина и их метаболитов. Анальгетический эффект кодеина обусловлен его превращением в морфин, которое осуществляется изоферментом CYP2D6 системы цитохрома P450. Около 10% населения европеоидной расы имеет дефицит этого изофермента. В результате чего у этих людей нарушается биотрансформация кодеина в морфин, что клинически проявляется отсутствием болеутоляющего эффекта после приема кодеина. Разовая доза кодеина составляет 30-60 мг. Очень редко применяется как противокашлевое средство и при слабых болях (в многочисленных фиксированных комбинациях с ненаркотическими анальгетиками).

Форма выпуска кодеина: таблетки по 0,015 г с натрия гидрокарбонатом.

Тримеперидин (Промедол) - синтетическое ЛС, в 2-4 раза слабее морфина, обладает умеренным спазмолитическим действием, меньше чем морфин угнетает дыхательный центр, слабее, чем у морфина выражено вагусное действие. Тримеперидин реже вызывает тошноту и рвоту. Применяется при травматических, онкологических, послеоперационных болях и др. патологических состояниях.

Форма выпуска тримеперидина - таблетки по 0,025 г; ампулы и шприц-тюбики по 1 мл 1% и 2% раствора. Применяется подкожно, внутримышечно и внутривенно.

Фентанил - по анальгетическому действию в 100-400 раз превосходит морфин, действует быстро (через 1-2 мин), но кратковременно (15-30 мин). Быстрое и сильное болеутоляющее действие объясняется высокой липофильностью и легкой проходимостью через ГЭБ. При внутривенном введении больших доз фентанила возможен бронхоспазм, брадикардия и угнетение дыхания. Фентанил широко применяется в сочетании с нейролептиком короткого действия дроперидолом (нейролептанальгезия) и с транквилизатором диазепамом (атараналгезия). Обе комбинации оказывают мощное и быстрое обезболивающее действие при сохраненном сознании.

Форма выпуска фентанила: ампулы по 2 мл и 5 мл 0,005% раствора (внутримышечно и внутривенно).

Альтернативой пероральным и инъекционным лекарственным формам опиоидных анальгетиков является неинвазивная лекарственная форма фентанила в виде трансдермальной терапевтической системы (ТТС). Фентанил в форме ТТС назначается при стабильном выраженном болевом синдроме. Анальгезирующий эффект фентанила при применении его в виде ТТС реализуется через 12-18 часов и достигает пика, как правило, в период между 24 и 48 часами, продолжаясь до 72 часов. Если после первого применения ТТС адекватного обезболивания не достигнуто, то последующая доза может быть увеличена только после окончания действия предыдущей ТТС, т.е. не ранее чем через 72 часа после его размещения на теле. Если требуется, то дозу увеличивают каждые 3 дня на 12,5 - 25 мкг/ч. При дозе, превышающей максимальную дозировку имеющихся в наличии фентанила в виде ТТС, одновременно наклеивают несколько систем в соответствующей суммарной дозировке. Фентанил в виде ТТС не рекомендуется применять у пациентов с кахексией, выраженной лимфедемой, внутричерепной гипертензией.

Пентазоцин (Лексир, Фортрал) - относится к группе агонистов-антагонистов: возбуждает σ и κ рецепторы и тормозит μ -рецепторы. Уступает морфину по силе и длительности анальгетического эффекта, но в меньшей степени угнетает дыхательный центр, реже вызывает запоры, медленнее развивается лекарственная зависимость. Пентазоцин активизирует центральные механизмы симпатoadреналовой системы: повышает АД, вызывает тахикардию (ЛС нежелательно применять при ИБС). Эффекты пентазоцина снимаются только налоксоном (не налорфином!).

Форма выпуска пентазоцина гидрохлорида: таблетки по 0,05 г; ампулы по 1 мл, содержащих по 0,03 г пентазоцина в виде лактата (раствор вводят под кожу, внутримышечно или внутривенно).

Трамадол (Трамал) - оказывает анальгетическое действие не только в результате связывания с опиоидными рецепторами, но и подавления обратного захвата норадреналина и серотонина в ЦНС. Трамадол уступает морфину по болеутоляющей активности, действует быстро и более длительно; мало угнетает дыхание, существенно не влияет на кровообращение и желудочно-кишечный тракт. Показан пациентам с острым и хроническим болевым син-

дромом средней и сильной интенсивности различного генеза. На современном этапе трамадол является опиоидом выбора в лечении любых острых и хронических болевых синдромов средней интенсивности благодаря эффективности, хорошей переносимости. Доза ЛС зависит от интенсивности болевого синдрома и чувствительности пациента. Следует выбирать минимальную эффективную дозу, особенно при необходимости продолжительного применения. Продолжительность курса лечения также определяется индивидуально, но не следует назначать ЛС свыше срока, оправданного с терапевтической точки зрения. Если необходимо длительное лечение трамадолом, следует тщательно и регулярно через короткие промежутки времени оценивать состояние пациента и оправданность дальнейшего приема ЛС. Терапия трамадолом обычно безопасна при назначении его взрослым в дозах: разовая 50-100 мг, суточная - максимально 400 мг, независимо от способа введения. Противопоказания: острая интоксикация алкоголем, снотворными, анальгетиками, опиоидами, психотропными средствами, одновременное применение ингибиторов МАО и 2 недели после их отмены, эпилепсия, синдром отмены наркотиков, нарушения функции печени и почек, беременность, кормление грудью, повышенная чувствительность, возраст до 14 лет. Эффект сохраняется в среднем 4-8 часов в зависимости от характера и интенсивности боли. В амбулаторных условиях назначение трамадола следует начинать с 50 мг внутрь каждые 12 часов. При подборе дозы в стационаре при условии мониторинга состояния пациента кратность введения может быть чаще - до 4 раз в сутки.

Форма выпуска трамадола: капсулы и таблетки по 0,05 г; 5% раствор для инъекций в ампулах 1 мл (подкожно, внутримышечно, внутривенно).

Налоксон (Наркан) - «чистый» конкурентный антагонист наркотических анальгетиков. Снимает действие морфиноподобных средств на опиатные рецепторы (больше на μ - и κ -рецепторы). Длительность эффекта налоксона около 1-3 часов, затем требуется повторное введение, т.к. наркотические анальгетики действуют более продолжительно. На фоне передозировки наркотических анальгетиков внутривенное введение налоксона нормализует дыхание через 1-2 минуты. ЛС применяют при алкогольной коме, шоковых состояниях, некоторых психических заболеваниях.

Форма выпуска: раствор для инъекций в ампулах 0,4 мг/мл по 1мл (подкожно, внутримышечно, внутривенно).

Налтрексон действует подобно налоксону, но более продолжительно (до 24-40 часов), Используется для лечения опиоидной наркомании (в качестве вспомогательного ЛС после отмены опиоидных анальгетиков) и алкоголизма. Применяется внутрь в таблетках; эффект наступает через 1-2 часа.

Ненаркотические анальгетики

Ненаркотические анальгетики не вызывают привыкания и зависимости, не оказывают негативного действия на ЦНС, но обладают меньшей анальгетической эффективностью по сравнению с опиоидными анальгетиками. В

стоматологии ненаркотические анальгетики применяются для купирования боли после проведения различных хирургических операций, имплантации и удаления зубов, кист и гранулем, синус-лифтинга, лечения периостита, периодонтита, купирования острой зубной боли, устранения боли средней и слабой интенсивности после лечения зубов, особенно эндодонтического и при др. патологии.

Парацетамол (ацетаминофен, Тайленол, Панадол, Эффералган) – не-селективный ингибитор ЦОГ-1, ЦОГ-2 и ЦОГ-3; блокирует синтез простагландинов (ПГ) в ЦНС. Нарушает проведение болевых импульсов в афферентных путях проведения, уменьшает пирогенное действие ПГ на центр терморегуляции в гипоталамусе, усиливает теплоотдачу. Обладает анальгезирующим и антипиретическим действием. Противовоспалительный эффект выражен слабо. В стоматологии парацетамол применяется для купирования зубной боли умеренной интенсивности и в период прекращения действия местной анестезии после проведения стоматологических вмешательств. ЛС применяется с 12 лет по 1-2 таблетки до 4 раза в сутки, возможно применение у детей в возрастных дозировках. С осторожностью назначают детям младше 3 месяцев, парентерально не вводят детям младше 1 года. Во время беременности назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода (категория В по FDA).

Побочные действия парацетамола: аллергические реакции, тромбоцитопения, анемия, агранулоцитоз, интерстициальный гломерулонефрит, эрозии и язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки. При длительном применении и передозировке - гепатотоксичность.

Лекарственные взаимодействия: парацетамол усиливает эффект непрямых антикоагулянтов (производных кумарина и индандиона) и спазмолитиков; жаропонижающую и болеутоляющую активность парацетамола повышают кофеин и кодеин, снижают - рифампицин, фенobarбитал, противоэpileптические ЛС и алкоголь (ускоряют биотрансформацию, индуцируя микросомальные ферменты печени). С осторожностью применяют ЛС при вирусном гепатите, сахарном диабете, сердечной недостаточности, язвенных поражениях желудка, курении, в пожилом возрасте, при беременности и лактации.

Форма выпуска: таблетки 0,2; 0,325 и 0,5 г; капсулы 0,325 г; сироп 120 мг/5мл во флаконах по 50 и 100 мл; суспензия по 120 мг/5 мл во флаконах по 100 мл; суспензия 120 мг/5 мл в контейнерах полиэтиленовых по 200 мл; суппозитории ректальные, содержащие по 0,08 г; 0,17 г; 0,33 г парацетамола.

Кеторолак (Кетанов, Кеторол) - нестероидное противовоспалительное средство (НПВС), механизм действия связан с неселективным угнетением активности ЦОГ-1 и ЦОГ-2, главным образом в периферических тканях, следствием чего является торможение биосинтеза ПГ. Оказывает выраженное анальгетическое действие, обладает также противовоспалительным и умеренным жаропонижающим эффектом. Быстро и полностью всасывается, C_{max} составляет 40-50 мин (при внутривенном введении - 5 мин); выводится в ос-

новном почками. Назначают внутрь, внутримышечно и внутривенно по 10-30 мг каждые 6-8 ч; максимальная суточная доза - 0,09 г (для пожилых и ослабленных пациентов не более 0,06 г). Длительность курса не более 5 дней при парентеральном введении и 7 дней - при энтеральном.

Побочные реакции: диспепсические расстройства, сонливость, беспокойство, отеки, боли в месте инъекции.

Противопоказания: повышенная чувствительность к кеторолаку или другим НПВС; «аспириновая триада» (сочетание бронхиальной астмы с полипозным риносинуситом и непереносимостью НПВС); бронхоспазм; ангионевротический отёк; гиповолемия; эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения; печеночная и/или почечная недостаточность; геморрагический инсульт; высокий риск развития кровотечения; беременность, роды, лактация; детский и подростковый возраст до 16 лет. Кеторолак не назначают для премедикации перед большими хирургическими вмешательствами и во время операции из-за высокого риска развития кровотечений. Кеторолак не показан для лечения хронической боли и легком болевом синдроме. Несовместим с препаратами лития, пентоксифиллином, антикоагулянтами и НПВС; снижает диуретический эффект фуросемида; при одновременном приеме с ингибиторами АПФ возрастает вероятность нарушения функции почек.

Формы выпуска: таблетки по 0,01 г; 3% раствор в ампулах и одноразовых шприцах по 1 мл (30 мг).

Метамизол (анальгин, баралгин М) обладает анальгетическим и жаропонижающим действием. Несмотря на длительное применение в клинической практике (с 1922 г.), механизм действия до конца не изучен. Вероятно, анальгин обладает как центральным, так и периферическим (угнетение ЦОГ) действием. Применяют при болях различного происхождения, лихорадочных состояниях. Назначают внутрь, ректально, внутримышечно или внутривенно. Внутрь принимают после еды. Доза для взрослых: 0,25-0,5 г 2-3 раза/сутки. Детям внутрь назначают по 5-10 мг/кг 3-4 раза/сутки. Внутримышечно или внутривенно (при сильных болях) вводят взрослым по 1-2 мл 50% или 25% раствора 2-3 раза/сутки; не более 2 г/сутки. Детям назначают из расчета 0,1-0,2 мл 50% раствора или 0,2-0,4 мл 25% раствора на 10 кг массы тела.

При использовании анальгина, особенно длительного, вероятно угнетение кроветворения (гранулоцитопения, агранулоцитоз), поэтому необходимо периодически проводить исследование крови. Из-за этого грозного осложнения метамизол был в 1970-е годы выведен из обращения во многих западных странах, например, в США, Швеции и Японии. Описаны случаи аллергических реакций, в том числе анафилактического шока (чаще при парентеральном введении) после применения анальгина. Противопоказан при «аспириновой триаде» и других формах неаллергической гиперчувствительности к НПВС, нарушениях кроветворения, тяжелых нарушениях функций печени и почек, беременности, кормлении грудью. Метамизол повышает гипогликемическое действие пероральных противодиабетических ЛС, а также

седативное действие алкоголя. При применении анальгина возможно окрашивание мочи в красный цвет за счет выделения метаболитов (значения не имеет).

Формы выпуска: таблетки по 0,5 г; суппозитории ректальные по 0,3 г и 1 г; 25% и 50% растворы для инъекций в ампулах по 2 и 5 мл.

Метамизол входит в состав ряда комбинированных средств:

- **Спазматон, Спазмалгон** - таблетки, раствор для инъекций, содержащие метамизол, питофенон (спазмолитик миотропного действия), фенпивериния бромид (М-холиноблокатор);

- **Темпалгин** - таблетки, содержащие анальгин и триацетонамид-4-толуолсульфонат, последний обладает умеренной транквилизирующей активностью;

- **Пенталгин Н, Седалгин-Нео** - таблетки, содержащие кодеин, кофеин, метамизол, фенобарбитал и парацетамол;

- **Бенальгин** - таблетки, содержащие метамизол, кофеин и тиамин (витамин В₁).

В стоматологии, в качестве ненаркотических анальгетиков, для купирования зубной боли также используются ряд других НПВС:

- нимесулид 0,1 г внутрь 2 раза в сутки;
- диклофенак калия 0,05 г внутрь 2-3 раза в сутки;
- ибупрофен 0,2 г внутрь 3-4 раза в сутки, самостоятельно до 1,0 г/сутки, максимальная доза – 3,2 г/сутки;

- лорноксикам 0,008 г внутрь 2 раза в сутки (в первые 24 часа до 0,032 г/сутки);

- кетопрофен 0,1 г внутрь 3 раза в день.

Нефопам (Оксадол) - анальгетическое средство центрального действия. Механизм действия, по-видимому, связан с действием на дофаминовые, норадреналиновые и серотониновые рецепторы в ЦНС. Обладает некоторой М-холинолитической и симпатомиметической активностью. Не вызывает привыкания, не обладает противовоспалительной и жаропонижающей активностью. Применяют при умеренном и выраженном болевом синдроме (после травм, в послеоперационном периоде), а также премедикации. При умеренных болях назначают внутрь по 0,03-0,06 г 3 раза/сутки. При интенсивных болях вводят внутримышечно или внутривенно по 0,02 г 3-4 раза/сутки (до 0,12 г/сутки), для премедикации внутримышечно в этой же дозе за 15-20 мин до хирургического вмешательства.

Побочные реакции: тошнота, сонливость или бессонница, повышенная возбудимость, сердцебиение, потливость, нечеткость зрения.

Противопоказано ЛС при эпилепсии и беременности. Следует избегать назначения при заболеваниях, сопровождаемых повышенной судорожной готовностью, водителям автотранспорта и лицам, деятельность которых требует повышенного внимания.

Формы выпуска: таблетки 0,03 г; 2% раствор в ампулах по 1 мл.

Флупиртин (Катадалон) - является прототипом нового класса ненаркотических анальгетиков центрального действия - селективных активаторов нейрональных калиевых каналов («Selective Neuronal Potassium Channel Opener» - SNEPCO). В основе действия лежит активация потенциалнезависимых калиевых каналов, которая приводит к стабилизации мембранного потенциала нейрона. Не вызывает зависимости и привыкания, кроме того, оказывает миорелаксирующее и нейропротективное действие. Применяется при остром и хроническом болевом синдроме, мышечном спазме.

Противопоказания: гиперчувствительность, печеночная недостаточность с явлениями энцефалопатии, холестаза, выраженная миастения, алкоголизм, беременность, период лактации, возраст до 18 лет. Дозирование: внутрь, по 0,1 г 3-4 раза/сутки с равным интервалом между приемами. При выраженных болях – 0,2 г 3 раза/сутки. Максимальная суточная доза – 0,6 г.

Побочные реакции: головокружение, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, анорексия, депрессия, нарушения сна, потливость, нервозность, тремор, головная боль; редко: спутанность сознания, нарушения зрения и аллергические реакции, очень редко: повышение активности трансаминаз, гепатит.

Усиливает действие этанола, седативных ЛС и миорелаксантов. В связи с тем, что флупиртин связывается с белками, следует учитывать возможность вытеснения его др. одновременно принимаемыми ЛС (так показано, что варфарин и диазепам вытесняются флупиртином из связи с белком, что при одновременном их приеме может привести к усилению их действия). При одновременном назначении флупиртина и варфарина рекомендуется регулярно контролировать протромбиновый индекс. Следует избегать одновременного применения с ЛС, содержащими карбамазепин и парацетамол.

Формы выпуска: капсулы 0,1 г, таблетки-ретард 0,4 г.

Адьювантные анальгетики

Адьюванты - это ЛС, которые сами непосредственно не обладают анальгетическим эффектом, но способны повысить эффективность анальгетиков и улучшить качество жизни пациента. К адьювантам относятся противосудорожные средства, глюкокортикоиды, антидепрессанты, транквилизаторы и симптоматические ЛС, улучшающие качество жизни пациента: спазмолитики, противорвотные и другие. Анальгетики могут сочетаться с адьювантами на всех этапах обезболивания.

Глюкокортикоиды (дексаметазон, метилпреднизолон) даже в малых дозах способны повышать аппетит, настроение, а также оказывают антиэметический эффект. В больших дозах применяются при костных болях, остром сдавлении спинного мозга, повышении внутричерепного давления, висцеральных болях.

Бензодиазепиновые транквилизаторы (диазепам, алпразолам, медазепам и др.) обладают анксиолитическим (противотревожным) действием,

способствуют нормализации сна, обладают противорвотным эффектом. Могут усиливать седативное действие наркотических анальгетиков.

Нейролептики (хлорпромазин, галоперидол, хлоротиксен) кроме антипсихотического и седативного эффекта, оказывают анальгезирующий эффект при невropатиях, обладают «морфин-сберегающим» действием, а также являются эффективными противорвотными средствами, однако могут вызывать экстрапирамидные расстройства.

Антидепрессанты (амитриптилин, мапротилин, хломипрамин) оказывают антидепрессантное действие, могут быть эффективны при болевом синдроме различного генеза, в том числе с непосредственным поражением нервных стволов, с различными невropатиями. Оказывают «морфин-сберегающее» действие, позволяют во многих случаях уменьшать дозу опиатов. Могут усиливать седативный эффект наркотических анальгетиков, и назначаемые на ночь, способствуют нормализации сна у пациентов с хронической болью.

Противоэпилептические ЛС (карбамазепин, ламотриджин, габапентин, прегабалин) назначают при болях, связанных с невropатиями, особенно при болях «стреляющего» характера. Могут усиливать седативный эффект опиатов, что способствует нормализации сна, однако могут вызывать угнетение функции костного мозга.

Местные анестетики (лидокаин) применяются, как правило, для блокады нервных окончаний, стволов, сплетений, в ряде случаев для спинальной блокады. Используются в комплексной терапии невropатических болей.

Стимуляторы центральных имидазолиновых и альфа₂-адренорецепторов (клонидин) возбуждая центральные α_2 -АР, которые участвуют в деятельности антиноцицептивной системы, обладают седативным эффектом, пролонгируют и потенцируют действие средств, угнетающих ЦНС. Клонидин (Клофелин) иногда применяется для облегчения опиатной и алкогольной абстиненции.

В качестве адьювантных анальгетиков также могут применяться Н₁-антигистаминные средства 1-го поколения (димедрол), седативные средства (настойка валерианы), психостимуляторы (кофеин). При болях с мышечным спазмом назначаются миорелаксанты (баклофен, толперизон, тизанидин) и спазмолитики (дротаверин, папаверин, гиосцин бутилбромид).

Применение поликомпонентных анальгетиков в терапии острой боли

В настоящее время существует множество фиксированных комбинаций болеутоляющих средств и их количество постоянно пополняется новыми оригинальными комбинациями ЛС в которых увеличивается количество активных ингредиентов (тетра-, пента- комбинации). Преимуществом комбинированных болеутоляющих ЛС по сравнению с монокомпонентными анальгетиками является воздействие на несколько звеньев передачи болевого импульса, что позволяет улучшить фармакокинетические свойства, усилить анальгетическую активность, уменьшить дозы активных ингредиентов и ча-

стоту побочных реакций (AGS 1998, AMDA 1999). Недостатком поликомпонентных анальгетиков является суммирование противопоказаний, усиление риска аллергических реакций, уменьшение «гибкости» обезболивающей терапии.

Среди неопиоидных анальгетиков и НПВС наиболее распространенными ингредиентами являются: ибупрофен, парацетамол, ацетилсалициловая кислота (АСК) и метамизол натрия. Значительный выбор комбинированных анальгетиков, содержащих согласно рекомендациям ВОЗ парацетамол в качестве одного из активных ингредиентов, объясняется результатами исследований, доказывающих эффективность комбинации опиоид+парацетамол у пациентов с умеренной или сильной болью.

Кодеин и трамадол имеют доказанную эффективность в терапии острой и хронической боли различного происхождения. Несмотря на то, что минимальной обезболивающей дозой кодеина считается доза 25-30 мг, а содержание его во многих фиксированных комбинациях не превышает 9-10 мг в таблетке, клинически наблюдается повышение анальгетической эффективности при сочетании кодеина с НПВС, например с ибупрофеном. Комбинированный анальгетик на основе ибупрофена и кодеина - Нурофен плюс содержит 200 мг ибупрофена и 10 мг кодеина. Нурофен плюс следует рассматривать в качестве эффективного анальгетика, который может применяться в условиях стационара «одного дня», в амбулаторной хирургии, представляется оправданным его назначение у пациентов с болевым синдромом умеренной интенсивности, в раннем периоде после мало инвазивных хирургических вмешательств. При болевом синдроме умеренной или сильной интенсивности эффективной является комбинация ибупрофен 400 мг/кодеин 20 мг.

Комбинация парацетамола и кодеина широко применяется в терапии боли различной интенсивности. У пациентов в послеоперационном периоде максимальный обезболивающий эффект отмечался при назначении комбинации парацетамол 1000 мг/кодеин 60 мг. Сочетание АСК 650 мг и кодеина в дозе 60 мг сопровождается лишь некоторым усилением болеутоляющего действия, но, по мнению Raffa R.V. (2001), побочные реакции, наблюдаемые при использовании высоких доз АСК, снижают его ценность в составе комбинации. Дополнение кофеина к АСК не сопровождается достоверным усилением анальгетических свойств. Болеутоляющее действие не различалось между комбинацией АСК+кофеин и монотерапией АСК.

Комбинация трамадола и парацетамола более эффективна, чем его отдельные компоненты, применяемые в терапии острой боли. Сочетание трамадол/парацетамол не приводит к усилению токсичности опиоидного анальгетика. Адекватное обезболивание у пациентов с острой послеоперационной болью средней или сильной интенсивности достигалось при комбинации - парацетамола 650 мг+трамадола 75 мг после первого приема. Болеутоляющее действие после первого приема комбинации начинается к 30 минуте. Указанную комбинацию следует рассматривать в качестве эффективного анальгети-

ка, который может применяться у пациентов после малоинвазивных хирургических вмешательств.

В послеоперационном периоде в результате применения комбинированных анальгетиков, включающих ингредиенты с доказанным болеутоляющим действием, удастся сократить суточную дозу каждого из них и свести до минимума вероятность возникновения нежелательных явлений. Выбор оптимальной фиксированной комбинации должен основываться на наличии противопоказаний к назначению каждого ингредиента и результатах клинического обследования пациента.

Вопросы для самоконтроля:

1. Дайте характеристику видов боли в зависимости от патофизиологического механизма ее формирования. Какие виды боли встречаются в стоматологической практике?
2. Дайте определение анальгетическим ЛС и приведите их классификацию.
3. Назовите подходы к лечению острой и хронической боли.
4. Объясните содержание понятия «ступенчатая терапия хронической неонкологической боли».
5. Чем отличается фармакотерапия ноцицептивной и невропатической боли?
6. Как классифицируются наркотические анальгетики в зависимости от взаимодействия с опиатными рецепторами?
7. Назовите центральные и периферические эффекты морфина.
8. В чем особенность механизма действия трамадола?
9. Дайте сравнительную характеристику морфину, кодеину и трамадолу.
10. Какие ненаркотические анальгетики имеют преимущественно центральный механизм анальгетического действия?
11. Какой ненаркотический анальгетик является ЛС выбора при беременности?
12. Какова максимальная продолжительность применения кеторолака?
13. Назовите противопоказания для назначения метамизола.
14. Перечислите группы ЛС, оказывающих адъювантное анальгетическое действие.
15. Назовите рациональные комбинации анальгетических ЛС.

Противовоспалительные лекарственные средства в стоматологии

Для получения противовоспалительного эффекта в стоматологии используются:

1. стероидные противовоспалительные средства;
2. нестероидные противовоспалительные средства;
3. ферментные средства;
4. вяжущие и раздражающие средства;
5. витамины А, С, Р, Е, обладающие выраженным антиоксидантным эффектом;
6. соли кальция;
7. антикоагулянты (гепариновая мазь).

Стероидные противовоспалительные средства

К стероидным противовоспалительным средствам относятся глюкокортикоиды (ГК), которые являются гормонами коры надпочечников. ГК обладают антиаллергическим, антитоксическим, иммунодепрессивным, противовоспалительным, противовоспалительным действием.

В настоящее время принято разграничивать геномный и негеномный механизм (ГМ, НМ) действия ГК. ГМ, осуществляемый посредством связывания специфических цитоплазматических рецепторов и регуляции транскрипции генов, наблюдается при любых дозировках. ГК оказывают влияние на кооперативное взаимодействие Т- и В-клеток в иммунном ответе. НМ ГК - результат физико-химического взаимодействия с биомаембранами и/или стероид-селективными мембранными рецепторами. НМ ГК развивается под влиянием более высоких дозировок. НМ противовоспалительного эффекта ГК связывают со стабилизацией лизосомальных мембран, уменьшением проницаемости клеточных мембран, снижением кровотока в участках воспаления. Под влиянием ГК нарушается бактерицидная активность, Fc-рецепторное связывание и другие функции моноцитов и макрофагов. Меняются клеточные ответы на кинины, гистамин, простагландины и хемотаксические факторы, а также уменьшается освобождение простагландинов из стимулированных клеток. НМ включает активацию эндотелиальной синтазы оксида азота.

Существуют несколько классификаций ГК:

- в зависимости от пути введения:
 - ГК системного действия;
 - топические ГК (ингаляционные, интраназальные, конъюнктивальные, для наружного применения);
- по происхождению:
 - природные: *гидрокортизон*;
 - синтетические: *преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон*.
- по продолжительности действия:
 - короткого действия: *гидрокортизон*;

- средней продолжительности действия: *преднизолон, метилпреднизолон*;
- длительного действия: *триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон*.

Синтетические ГК превосходят ГК естественного происхождения по противовоспалительному и десенсибилизирующему эффекту.

Эквивалентные дозы по противовоспалительному эффекту: 5 мг преднизолона = 20 мг гидрокортизона = 4 мг метилпреднизолона = 4 мг триамцинолона = 0,75 мг дексаметазона = 0,75 мг бетаметазона.

Противовоспалительный эффект ГК хорошо выражен при местном применении. Одним из современных принципов систематизации ГК для наружного применения является разделение их на четыре поколения, отличающиеся по особенностям действия. **К первому поколению** относится **гидрокортизона ацетат**, обладающий наиболее мягким действием. **Ко второму** - **преднизолон**, оказывающий средний по степени выраженности эффект. **Третье поколение** представлено обширным количеством фторированных ГК: **бетаметазона валерат** (*Целестодерм-В*), **триамцинолона ацетонид** (*Кеналог, Фторокорт, Полькортолон*), **флуметазона пивалат** (*Локакортен*), **флуоцинолона ацетонид** (*Флуцинар, Синафлан, Синаф*), **флутиказона пропионат** (*Кутивейт*), **дексаметазон** (*Эсперон*), **клобетазона пропионат** (*Дермовейт*) и др., которые обладают "сильным" или "очень сильным" местным действием. Фторированные ГК плохо всасываются с поверхности кожи и оказывают преимущественно местный эффект. Их недостатком является более частое по сравнению с другими ЛС развитие местных нежелательных реакций. **К четвертому поколению** относятся «сильные» ГК, не содержащие в своей структуре атома фтора - **гидрокортизона-17-бутират** (*Локоид*), **мометазона фураат** (*Элоком*), **метилпреднизолона ацепонат** (*Адвантан*). Созданные в последние годы ЛС четвертого поколения признаются наиболее предпочтительными, поскольку они удачно сочетают положительные свойства своих предшественников: обладают высокой активностью, сравнимой с силой действия фторированных ГК, и минимальным нежелательным местным действием, характерным для гидрокортизона ацетата.

Сила действия топического ГК зависит также от вида лекарственной формы (мазь > крем > лосьон) и концентрации.

В стоматологии местно ГК применяют на стадии резко выраженной экссудации, т.е. в острой фазе или в стадии обострения хронического процесса. Однако длительное применение ГК значительно подавляет тканевый метаболизм и приводит к атрофии тканей, что требует обоснованного их назначения. ГК обладают антиаллергическим действием, поэтому их целесообразно назначать в случаях, когда хронический процесс в полости рта протекает на фоне наличия у пациента аллергического заболевания. ГК (гидрокортизон, дексаметазон и др.) входят в состав паст для витальных методов лечения пульпитов. Применение ГК бывает достаточно длительным, поэтому целесообразно параллельное назначение кератопластических ЛС.

Противопоказания для местного применения ГК: гиперчувствительность, тяжелые инфекции, вирусные и системные грибковые заболевания, активная форма туберкулеза, СПИД, сифилис, опухоли кожи, беременность.

Противопоказания (относительные) для системного применения ГК: язва желудка, пептические язвы, желудочные кровотечения, тяжелые формы гипертонической болезни, синдром Иценко-Кушинга, нефрит, сахарный диабет, остеопороз, лактация, острые психозы. Во время применения ГК не следует проводить вакцинацию и иммунизацию в связи с их иммунодепрессивным эффектом. В неотложных ситуациях единственным противопоказанием является гиперчувствительность.

Гидрокортизон (Латикорт, Локоид, Солу-кортеф, Хайтон и др.) оказывает противовоспалительное, десенсибилизирующее, антиаллергическое, антитоксическое и противошоковое действие. В больших дозах тормозит развитие соединительной и лимфоидной тканей. Применяется при лечении аллергических и инфекционно-аллергических поражений слизистой оболочки полости рта, слюнных желез, для ликвидации воспалительных явлений при заболеваниях пародонта, артритах височно-нижнечелюстного сустава, в эндодонтической практике для лечения пульпитов и воспаления в периодонте.

Местно наносят на поверхность слизистой оболочки 2-3 раза/сутки в составе мазей и паст. Для нанесения на слизистую оболочку и введения в пародонтальные карманы используют: мазь гидрокортизоновую 1%; мазь «Гидроксизон»; аэрозоль «Оксикорт». Для лечения пульпита используют пасты, содержащие гидрокортизона ацетат и антибиотики группы тетрациклина, макролиды, левомицетин. Для лечения периодонтитов используют пасты, приготовленные непосредственно перед применением, или официальные ЛС. Для пломбирования каналов рекомендуется пломбировочный материал «Эндометазон».

Побочное действие гидрокортизона: иммуносупрессия, при длительном системном применении наблюдается задержка жидкости, потеря ионов калия, нарушение анаболических процессов, остеопороз, гипергликемия и глюкозурия, повышение возбудимости ЦНС, подавление секреции собственных ГК, приводящее к острой надпочечниковой недостаточности после внезапной отмены ГК.

Взаимодействие гидрокортизона с другими ЛС: ускоряет выведение ЛС, подвергающихся разрушению в печени (барбитуратов, левомицетина, пенициллина и др.); повышает реакцию организма на катехоламины (может спровоцировать развитие гипертонического криза); усиливает выведение калия (требуется восполнения его дефицита). ЛС не применяется при беременности.

Форма выпуска: гидрокортизона натрия сукцинат – лиофилизат для приготовления раствора для инъекций по 0,1 и 0,5 г в ампулах; гидрокортизона ацетат - 0,5% и 1% мазь и 2,5% микрокристаллическая суспензия для инъекций (внутрисуставное введение) в ампулах по 2 мл; гидрокортизона бутират - 0,1% мазь; гидрокортизон - 1% и 2,5% мазь; мазь гидрокортизоновая

1%. Гидрокортизон входит в состав официальных мазей «Гиоксизон», «Кортикомицетин», «Эндометазон», аэрозоли «Оксикорт»

Дексаметазон (Дексазон, Фортекортин и др.) в 20 раз превосходит гидрокортизон по противовоспалительному и антиаллергическому эффектам. Применяют при биологических методах лечения пульпита, для профилактики и ликвидации воспаления в тканях периодонта, в терапии аллергических заболеваний слизистой оболочки полости рта. В сочетании с антибактериальной терапией используют для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Местно применяют в составе мазей, паст, десневых повязок.

Дексаметазон входит в состав официальных ЛС. «Крезофен» - бактерицидное средство с дексаметазоном для антисептической обработки каналов с неполной экстирпацией пульпы, которое помещают в канал на несколько минут с последующим пломбированием. «Крезофен» практически не оказывает раздражающего действия, легко проникает в плохо проходимые каналы, ослабляет воспалительные и аллергические явления. «Форфенан» - ЛС на основе резорцин-формалиновой смеси, содержащий дексаметазон, предназначен для антисептической обработки и пломбирования каналов с неполной экстирпацией пульпы. «Пульпомиксин» - ЛС для сохранения жизнеспособности пульпы при острых пульпитах и лечения периодонтитов, которое применяют в первое посещение для быстрого купирования боли.

При инфекционно-аллергических и аутоиммунных заболеваниях дексаметазон назначают внутрь в остром периоде по 0,002 г/сутки, для поддерживающей терапии по 0,0005-0,001 г/сутки в 2-3 приема после еды.

Побочное действие дексаметазона и взаимодействие с другими ЛС сходно с гидрокортизоном.

Форма выпуска дексаметазона: таблетки по 0,0005 г; флаконы по 5 мл 0,1% раствора, официальные средства: «Крезофен», «Форфенан», «Пульпомиксин», «Эндометазон».

Преднизолон (Декортин, Соллю-декортин Н) по механизму действия и эффектам сходен с гидрокортизоном, но в 3-5 раз более активен и при системном применении меньше влияет на минеральный обмен, быстрее всасывается, медленнее инактивируется. Применяется для аппликаций на СОПР, введения в пародонтальные карманы. Используется в виде 0,5% преднизолоновой мази; официальных мазей «Дермозолон», «Деперзолон». Для терапии инфекционно-аллергических и аутоиммунных заболеваний СОПР применяют внутрь в виде таблеток по 0,005-0,1 г 3 раза/сутки после еды (курс до 450 мг). При анафилактическом шоке назначается преднизолона гемисукцинат струйно внутривенно в разведении: разовая доза составляет 50-150 мг, суточная - 300-1200 мг.

Побочное действие и взаимодействие преднизолона с другими ЛС аналогичны таковым у гидрокортизона.

Формы выпуска: таблетки по 0,001 и 0,005 г преднизолона; преднизолон гемисукцинат лиофилизированный в ампулах по 0,025 г; мазь преднизоло-

лоновая 0,5%, мазь «Деморозолон» в тубах по 5 г; мазь «Деперзолон» в тубах по 10 г.

Флуоцинолона ацетонид - синтетический фторированный ГК для местного применения, оказывает выраженный противовоспалительный, антиаллергический эффект. Применяют при местных воспалительных и аллергических заболеваниях СОПР, экзематозном хейлите в составе мазей «Синалар», «Флуцинар», «Синафлан». Не следует применять ЛС в I триместре беременности; применение во II и III триместре беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода. Категория действия на плод по FDA - C. Неизвестно, в какой степени ЛС при наружном применении проникает в грудное молоко, поэтому в период лактации назначают только в исключительных случаях, кратковременно и на ограниченных участках кожи. Применять ЛС на коже молочных желез не разрешается.

Побочные действия флуоцинолона ацетонида: жжение, кожный зуд, угревая сыпь, угнетение роста эпидермиса, атрофия кожи и телеангиэктазии, сухость кожи, периоральный дерматит, стрии, фолликулит, повышенное оволосение или облысение, меланодермия или обесцвечивание кожи, вторичные инфицированные поражения кожи. При длительном применении и/или нанесении на большие поверхности тела возможны системные реакции, характерные для ГК. Взаимодействие флуоцинолона ацетонида с другими ЛС аналогичны таковым у гидрокортизона.

Форма выпуска: официальные мази см. выше.

Флуметазона пивалат (Локакортен, Лоринден) - синтетический фторированный ГК для местного применения. Показания сходны с флуоцинолоном. Применяют местно в составе мазей «Лоринден», «Локакортен», содержащих 0,02% флуметазона пивалата для лечения экзематозного хейлита. Мазь «Лоринден С» содержит 0,02% флуметазона пивалата, 3% йодхлороксихинолина и оказывает противовоспалительное, антибактериальное и противогрибковое действие. Мази втирают в кожу губ и слизистую оболочку полости рта 2-3 раза/сутки, вводят в пародонтальные карманы. Курс лечения составляет 1-2 недели.

Побочное действие и взаимодействие с другими ЛС см. флуоцинолона ацетонид.

Форма выпуска: мазь в тубах.

Триамцинолон (Кеналог, Орабейз) – ГК, обладает адгезивными свойствами к СОПР. ЛС является вспомогательным средством для лечения аллергических, посттравматических язвенных стоматитов. Применяется местно в виде дентальной пасты, которую накладывают только на участок поражения 2-3 раза/сутки (лучше на ночь).

Побочное действие и взаимодействие с другими ЛС - см. гидрокортизон.

Форма выпуска: 0,1% паста в тубах.

Лекарственные средства женских половых гормонов

Эстрон (фолликулин) - является естественным фолликулярным гормоном стероидного строения и назначается при десквамации слизистой оболочки полости рта, десквамативном гингивите, трофических язвах, сухой форме эксфолиативного хейлита. В стоматологии используют местно для аппликаций на СОПР и красную кайму губ. Применяют 0,05 и 0,1% масляный раствор фолликулина 2-3 аппликации/сутки курсом 1-2 недели.

Взаимодействие с другими ЛС: действие усиливается при сочетании применения с витаминами группы В, масляными растворами витаминов А, Е. Противопоказания: злокачественные и доброкачественные образования слизистой оболочки полости рта. Форма выпуска: 0,05 и 0,1% масляные растворы для инъекций в ампулах по 1 мл (содержат соответственно 5000 и 10000 ЕД).

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

НПВС занимают одно из первых мест по частоте клинического использования и в настоящее время по праву относятся к числу наиболее востребованных ЛС, применяемых в клинической практике.

В 1763 г. Эдвард Стоун провел первое клиническое испытание экстракта коры ивы у лихорадящих больных. 1825-1829 гг - выделение салициловой кислоты из экстракта коры ивы. В 1897 г молодой немецкий биохимик Феликс Гофман, работавший в экспериментальной лаборатории фармацевтической фирмы «Байер» химическим путем синтезировал ацетилсалициловую кислоту (АСК). В 1899 г. «Байер» выпустила АСК под коммерческим названием «аспирин» (от acetyl и spirsäure, старинного немецкого наименования таволги - растения, содержащего салицилат).

Механизм действия. НПВС блокируют фермент циклооксигеназу (ЦОГ) в каскаде метаболизма арахидоновой кислоты в ЦНС и/или в периферических тканях, что приводит к нарушению синтеза простагландинов (ПГ), играющих важную роль в развитии болевого синдрома, воспаления и лихорадки (Рисунок 3).

Выделяют 3 изофермента ЦОГ. ЦОГ-1 является конститутивной и выполняет важные физиологические функции. Под действием ЦОГ-1 образуются гастропротекторные и вазодилатирующие ПГ. ЦОГ-2 является индуцибельной, т.е. активируется при определенных условиях, в частности при воспалении. ЦОГ-3 экспрессируется в ЦНС, также участвует в синтезе ПГ и играет роль в развитии боли и лихорадки, но в отличие от ЦОГ-1 и ЦОГ-2, не принимает участия в развитии воспаления. Активность ЦОГ-3 ингибируется парацетамолом, который также оказывает влияние на ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Существует также фермент липоксигеназа, под действием которого из арахидоновой кислоты образуются лейкотриены (Рисунок 3). Лейкотриены играют роль в генезе ряда побочных реакций, возникающих при ингибировании ЦОГ.

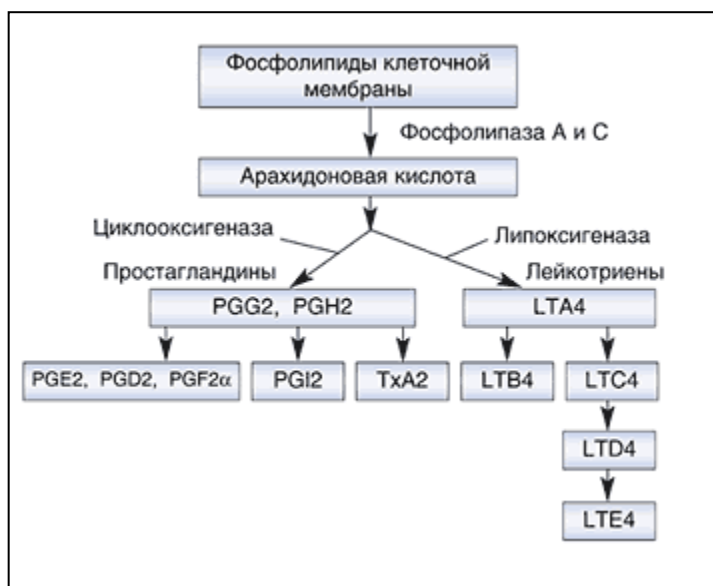


Рисунок 3 - Метаболизм арахидоновой кислоты

Наиболее часто используют следующие **классификации НПВС**:

1. По химическому строению:

- производные салициловой кислоты: *ацетилсалициловая кислота*;
 - производные пиразолидиндиона: *фенилбутазон*;
 - производные индолуксусной кислоты: *индометацин*;
 - производные гетероарилуксусной кислоты: *диклофенак, ацеклофенак*;
 - производные пропионовой кислоты: *ибупрофен, кетопрофен, декскетопрофен, напроксен*;
 - производные антраиловой кислоты: *мефенамовая кислота*;
 - оксикамы: *пироксикам, теноксикам, мелоксикам*;
 - производные сульфонамида: *нимесулид, целекоксиб, эторикоксиб*;
2. по селективности в отношении различных форм ЦОГ:
- селективные ЦОГ-2 ингибиторы: *целекоксиб, эторикоксиб*;
 - преимущественные (умеренно селективные) ЦОГ-2 ингибиторы: *мелоксикам, нимесулид, ацеклофенак, этодолак*;
 - неселективные (ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2): остальные представители этой группы ЛС.

Спектр фармакологической активности НПВС включает:

- 1) *противовоспалительное действие* - обусловлено подавлением фазы экссудации, в некоторых случаях - подавлением синтеза коллагена и влиянием на процессы пролиферации;
- 2) *анальгезирующее действие* - достигается угнетением синтеза ПГ и стимуляцией выработки эндогенных динорфина и эндорфина, в результате чего происходит снижение чувствительности болевых рецепторов к медиаторам боли;
- 3) *антипиритическое действие* - снижение температуры тела при ее повышении и отсутствие влияния на нормальную температуру;

- 4) *антиагрегационное действие* обусловлено ингибированием тромбоцитарной ЦОГ, торможением процесса агрегации тромбоцитов; наиболее сильное действие на тромбоцитарную функцию оказывает аспирин, блокирующий синтез тромбоксана на 8 дней.

Основные положения, характеризующие эффективность НПВС:

1. Все НПВС в адекватных противовоспалительных дозах (средних и максимальных терапевтических) имеют равный анальгетический эффект (1a).
2. Эффективность НПВС в целом зависит от дозы. Использование более высоких доз позволяет обеспечить более выраженное обезболивающее действие (1b).
3. Использование инъекционных форм НПВС (в/в и в/м введение), а также водорастворимых ЛС для приема внутрь может иметь преимущество в скорости наступления обезболивающего эффекта в сравнении с приемом стандартных таблеток и капсул (1b). В то же время нет однозначных данных о том, что применение НПВС в виде инъекций или водорастворимых форм для приема внутрь имеет преимущество перед пероральными формами по выраженности обезболивающего и противовоспалительного действия при проведении лечения более 1 дня (1b).
4. НПВС в средних и максимальных терапевтических дозах более эффективны, чем максимальная терапевтическая доза парацетамола 4 г/сут (1a).
5. НПВС в средних и максимальных терапевтических дозах при лечении хронической боли не уступают по эффективности «мягким» опиоидным анальгетикам (1a).
6. Использование НПВС в периоперационном периоде (как компонента мультимодальной анальгезии) и в качестве дополнительного средства для контроля боли у онкологических пациентов позволяет повысить эффективность обезболивания, снизить потребность в наркотических анальгетиках и частоту нежелательных реакций, связанных с опиоидами (1a).
7. Локальные формы НПВС обладают доказанной анальгетической и противовоспалительной эффективностью (1a).

Кетопрофен (Кетонал, Остофен, Фастум) ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2; оказывает выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие; легко проходит через гистогематологические барьеры и проникает в различные органы и ткани, в том числе в соединительную ткань и синовиальную жидкость. Используется для обезболивания при проведении различных стоматологических манипуляций: после операций дентальной имплантации, сложного удаления зубов. Внутрь (ректально) ЛС назначается для симптоматического лечения воспалительных процессов с увеличением температуры и болевым синдромом по 150 мг 2-3 раза/сутки. Оптимальной ЛФ являются капсулы (Кетонал Дуо); их можно назначать пациентам с хроническими заболеваниями ЖКТ в стадии ремиссии. Местно кетопрофен применяется в ви-

де полосканий для симптоматического лечения стоматитов, гингивитов, глосситов, парадонтопатий, хронического парадонтоза, ЛОР-патологии. Взрослым рекомендуется 2 полоскания/сутки; детям ЛС применяется в возрастных дозировках.

Побочные действия кетопрофена: общие и местные аллергические реакции, диспепсия, эрозивно-язвенные изменения пищеварительного канала, печеночная недостаточность, головокружения, гиперкинезы, тревожные и зрительные расстройства, цистит, лейкоцито- и тромбоцитопения, увеличение селезенки, изменение АД, отеки, обмороки.

Кетопрофен противопоказан в III триместре беременности. При необходимости, он может назначаться в I и II триместрах беременности. Грудное вскармливание на период лечения необходимо прекратить. Кетопрофен снижает вероятность имплантации яйцеклетки, поэтому при планировании беременности от его приема следует воздержаться.

Взаимодействие кетопрофена с другими ЛС: снижается эффективность ЛС, применяемых при урикозурии и гипотензивных ЛС, увеличивается действие антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков, этанола, инсулина и пероральных сахароснижающих ЛС, возрастает вероятность побочных эффектов гормональных ЛС (гастрита, язв и желудочно-кишечных кровотечений, почечной недостаточности), снижается.

Форма выпуска: капсулы по 0,05 и 0,15 г, таблетки по 0,1; 0,15 г, 5% раствор в ампулах по 2 мл (содержит 0,1 г кетопрофена).

Ибупрофен (Нурофен, Бруфен, Новиган и др.) - ингибитор ЦОГ-1 и ЦОГ-2; обладает менее выраженным обезболивающим эффектом, чем кетопрофен, но более выраженным противовоспалительным и жаропонижающим действием, хорошо проникает в суставы и костную ткань. Назначается при обострениях хронического периодонтита, пульпитах, периоститах, после эндодонтического лечения и удаления зубов, пластики уздечек и может рассматриваться как средство выбора для купирования послеоперационного болевого синдрома. Ибупрофен применяется внутрь, наружно, ректально (детям от 3 месяцев до 2 лет), внутривенно (новорожденным). Внутрь (после еды), взрослым назначают по 1,2-2,4 г/сутки за 3-4 приема. Детям назначают в различных ЛФ и дозируют согласно возрасту. Наружно применяют в течение 2-3 недель. Гель, крем или мазь наносят на область поражения 2-4 раза/сутки.

Побочные действия ибупрофена: диспепсия, эрозивно-язвенное поражение СОР, ЖКТ, кровотечения из ЖКТ, нарушение функции печени и почек, головная боль, сонливость, тревожность, нарушения слуха и зрения, тахикардия, повышение АД, эозинофилия, анемия, агранулоцитоз, лейко- и тромбоцитопения, аллергические реакции.

Лекарственные взаимодействия ибупрофена: снижает противовоспалительное и антиагрегационное действие АСК и действие гипотензивных ЛС, повышает риск развития кровотечений при применении с тромболитическими ЛС (алтеплазой, стрептокиназой, урокиназой), усиливает эффект перо-

ральных гипогликемических ЛС, инсулина, непрямых антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков и побочные эффекты минералокортикоидов, ГК, эстрогенов и этанола; повышает концентрацию в плазме дигоксина, ЛС лития и метотрексата. Индукторы микросомального окисления (фенитоин, этанол, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, амитриптилин) увеличивают риск развития гепатотоксических реакций ибупрофена. Антациды снижают абсорбцию ибупрофена. Кофеин усиливает анальгезирующий эффект ибупрофена. Цефамандол, цефоперазон, цефотетан, вальпроевая кислота увеличивают частоту развития гипопротромбинемии. Миелотоксичные ЛС усиливают проявления гемато- и гепатотоксичности ибупрофена. Ибупрофен может снижать клиренс аминогликозидов и повышаться риск нефро- и ототоксичности.

Форма выпуска ибупрофена: таблетки, покрытые оболочкой 0,2; 0,4; 0,6 г, свечи 0,06 г; гель, крем и мазь 5%; драже 0,25 г; таблетки-ретард 0,8 г; капсулы-ретард 0,4 г; суспензия для детей, 0,1 г в 5 мл; таблетки содержащие 0,2 г ибупрофена и 0,01 г кодеина («Нурофен плюс»).

Диклофенак натрия (Вольтарен, Ортофен, Диклоберл, и др.) - ингибитор ЦОГ-1 и ЦОГ-2; обладает обезболивающей активностью, имеет хороший противовоспалительный эффект, в связи с чем его назначают при заболеваниях височно-нижнечелюстного сустава. Внутрь взрослым применяют по 0,075-0,15 г/сутки за 3-4 раза/сутки; ретард-формы - 1 раз/сутки (max. 0,2 г/сутки) курсом до 7 дней. По достижении клинического эффекта дозу снижают до минимальной поддерживающей. Детям в возрасте 6 лет и старше не назначают ретард-формы, назначают неретардированные таблетки из расчета 2 мг/кг/сутки.

Побочные действия диклофенака: диспепсия, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ и кровотечения, нарушения функции печени и почек, панкреатит, головная боль, головокружение, бессонница, асептический менингит, аллергические реакции, выпадение волос, фотосенсибилизация, анемия, лейкопения и тромбоцитопения, повышение АД, нарушения чувствительности и зрения, судороги.

Применение диклофенака при беременности возможно, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода (в III триместре беременности возможно подавление сократительной способности матки и преждевременное закрытие артериального протока у плода). Рекомендуется прекращение грудного вскармливания на фоне приема диклофенака.

Лекарственные взаимодействия диклофенака: повышает концентрацию в крови лития, дигоксина, непрямых антикоагулянтов, пероральных противодиабетических ЛС (возможна и гипо-, и гипергликемия), хинолоновых производных; увеличивает токсичность метотрексата, циклоспорина, риск развития побочных эффектов ГК и гиперкалиемии на фоне калийсберегающих диуретиков, уменьшает эффект диуретиков. Концентрация диклофенака в плазме снижается на фоне приема АСК.

Форма выпуска: таблетки 0,025 и 0,05 г; таблетки-ретард 0,025; 0,05 и 0,1 г; драже 0,025 г; драже-ретард 0,05; 2,5% раствор в ампулах по 3 мл.

Ацеклофенак (Аэртал) - ингибитор ЦОГ-1 и ЦОГ-2; новое ЛС. Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее действие, проявляет высокую активность в очаге воспаления. Назначают при заболеваниях височно-нижнечелюстного сустава (быстро и в большом количестве депонируется в синовиальной жидкости). Применяется по 1 таблетке 2 раза/сутки.

Побочные эффекты: диспепсия, развитие изъязвлений на слизистой ЖКТ, панкреатит, поражение печени и почек, головокружение, эмоциональная лабильность, тремор рук, нарушение сна, шум в ушах, изменение вкуса, аритмия, агранулоцитоз, лейкопения, анемия, повышение АД, аллергические реакции. ЛС не применяют при беременности и лактации.

Лекарственные взаимодействия ацеклофенака: комбинации с фенитоином, дигоксином, метотрексатом увеличивает их концентрацию в плазме. Ацеклофенак усиливает действие циклоспорина, усиливает повреждающее воздействие других НПВС на слизистую оболочку желудка, снижает эффект антигипертензивных ЛС, провоцирует появление гиперкалиемии при сочетанном применении с ЛС калия. В комбинации с антикоагулянтами и антиагрегантными средствами, ацеклофенак увеличивает риск возникновения кровотечений. Форма выпуска: таблетки по 0,1 г.

Напроксен (Апранакс, Налгезин, Налгезин форте и т.д.) ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Оказывает анальгезирующее действие и слабое антипиретическое действие. Показания к применению: зубная боль, боли после травм, стоматологических манипуляций и в послеоперационном периоде. Напроксен является альтернативой метамизолу натрия. Принимают ЛС внутрь (взрослые) по 0,5-0,75 г напроксена 2 раза/сутки (max. 1,75 г/сутки). Для лечения детей применяется суспензия в возрастных дозировках. Для предотвращения побочных эффектов можно комбинировать таблетированную форму напроксена с гелем или ректальными свечами. Напроксен гель применяется наружно 4-5 раз/сутки, но не более 2-х недель.

Побочные реакции напроксена чаще развиваются при приеме больших доз ЛС в течение длительного времени: НПВС-гастропатия, диспепсия, кровотечения различной локализации, аллергические реакции, сонливость, замедление реакции, шум в ушах, головные боли, анемия, тромбоцитопения, нарушения функции почек и печени. Напроксен противопоказан беременным, кормящим женщинам и детям до 3-х лет.

Взаимодействия: этиловый спирт усиливает действие напроксена; напроксен ослабляет эффект фуросемида; напроксен усиливает токсическое действие метотрексата, сульфаниламидов и способен подавлять эффекты антигипертензивных ЛС. Антациды замедляют всасывание напроксена в ЖКТ. Напроксен усиливает токсическое действие ЛС, способных уменьшать количество клеток крови.

Форма выпуска: таблетки - 0,125; 0,25; 0,375; 0,5; 0,75 и 1,0 г; суспензия-флаконы по 500 мл (5 мл содержит 0,125 г ЛС); 10% гель в тубах по 50 г.

Нимесулид (Найз, Нимесил, Нимулид, Апонил и др.) - селективно ингибирует ЦОГ-2, угнетает перекисное окисление липидов, не влияет на гемостаз и фагоцитоз. ЛС подавляет синтез урокиназы, интерлейкина-6 металлопротеаз (коллагеназы, эластазы), что предотвращает разрушение и распад хрящевой ткани. Применяется при заболеваниях височно-нижнечелюстного сустава и в амбулаторной хирургической стоматологии. Назначается по 0,1 г 2-3 раза/сутки (max. 0,4 г/сутки).

Побочные действия нимесулида: головная боль, головокружение, сонливость, тромбоцитопения, диспепсия, поражение слизистой ЖКТ, аллергические реакции.

Взаимодействие нимесулида с другими ЛС: может повышать эффективность и токсичность сульфаниламидов, усиливает действие лекарственных средств, уменьшающих свертываемость крови; повышает уровень лития в плазме. Противопоказано назначение нимесулида при беременности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Форма выпуска: таблетки по 0,1 г.

Пироксикам (Пироксикам Веро; Пироксикам-Верте; Пироксифер; Ревмоксикам; Хотемин и др.) Ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Применяется для терапии заболеваний с болевым синдромом. Обладает анальгезирующим (подавляет боль средней интенсивности), жаропонижающим, противовоспалительным и противоотечным (местно) действием. Болеутоляющий эффект наступает через 30 минут после приема ЛС внутрь, и длится в течение суток. Противовоспалительный эффект проявляется при приеме внутрь в течение недели. При однократном приеме действие сохраняется 24 часа. Внутрь взрослым и детям старше 15 лет ЛС назначают в дозе 0,01-0,04 г (max. доза - 0,04 г) 1 раз/сутки. ЛС применяется при острых и хронических заболеваниях в стадии обострения, по 0,04 г/сутки в первые 5 дней, с постепенным снижением дозы в последующие 7 дней до 0,01 г/сутки. В послеоперационном периоде применяют по 20 мг/сутки внутримышечно глубоко 1 раз/сутки в течение 2-3 дней, затем переходят на поддерживающую пероральную терапию. Наружно пироксикам применяют до 3 раз/сутки около 2 недель. Частота побочных явлений имеет дозозависимый эффект.

Побочные реакции пироксикама: диспепсия, желудочные кровотечения, головная боль; бессонница; аллергические реакции, бронхоспазм, поражение печени, анемия, лейкопения сердцебиение. При одновременном применении других НПВС с пироксикамом нередко развиваются аллергические реакции. В III триместре беременности принимать ЛС запрещается; в I и во II триместрах нужно соотнести пользу от ЛС и риск для плода; ЛС не применяют при грудном вскармливании.

Лекарственные взаимодействия пироксикама: способствует повышению концентрации в плазме крови лития, пероральных антикоагулянтов; циклофосфамида; сульфаниламидов; пероральных гипогликемических ЛС; налидиксовой кислоты; трийодтиронина; ослабляет действие гипотензивных ЛС.

Форма выпуска: капсулы - 0,01; 0,02 г, гель, крем, мазь для наружного применения в тубах по 30, 50 и 100 г; раствор для инъекций по 0,02 г в 1 мл и 0,04 г в ампулах по 2 мл.

Лорноксикам (Ксефокам) ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2; обладает выраженной анальгетической и противовоспалительной активностью, с низким риском возникновения побочных явлений. В отличие от других НПВС, лорноксикам не оказывает ингибирующего влияния на активность фермента 5-липоксигеназы и не подавляет синтез лейкотриенов, шунтируя метаболизм арахидоновой кислоты на 5-липоксигеназный путь; арахидоновая кислота и ее липооксигеназные метаболиты могут действовать как ретроградные медиаторы, стимулирующие переработку болевых импульсов в спинном мозге. Кроме того, лорноксикам обладает более коротким периодом полувыведения (3-4 часа), чем другие оксикамы, что также снижает риск возникновения побочных эффектов. Еще одной особенностью механизма действия лорноксикама является стимуляция выработки эндогенного динорфина и эндорфина, что способствует уменьшению болевого синдрома. Разовая доза лорноксикама составляет 0,004-0,008 г (max. 0,016 г) 2-3 раза/сутки (0,024 г в первый день лечения). Обезболивающий эффект развивается в течение 45-60 минут. Ксефокам Рапид (быстро абсорбируемые таблетки) - форма, которая была разработана специально для лечения острой боли: обезболивание начинается через 30 минут после перорального приема. Лорноксикам в рапидной форме помещен в микрогранулы, покрытые буферным веществом. Покрытие гранул, вступая в реакцию с желудочным соком, создает слабощелочную среду, в которой лорноксикам быстро растворяется и всасывается в кровь. Применяется лорноксикам в стоматологии для кратковременной терапии острой легкой и умеренно сильной зубной боли; болевого синдрома при травмах и после оперативных вмешательств. Относительно малые дозы лорноксикама обладают эффективностью, сравнимой с высокими дозами кеторолака и ибупрофена и средними дозами морфина, и имеют большую силу воздействия, чем напроксен. Таблетки Ксефокама 0,004 г по эффективности являются эквивалентными ибупрофену 0,2 г, при послеоперационных болях внутривенные инъекции Ксефокама 0,008-0,016 г по эффективности эквивалентны 0,05 г трамадола.

Побочные эффекты: диспепсия, язвы, кровотечения, анемия, нарушения функции печени, аллергические реакции, фотосенсибилизация. ЛС не рекомендуется назначать пациентам с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью.

Взаимодействия лорноксикама с другими ЛС: усиление обезболивающего эффекта наркотических и ненаркотических анальгетиков.

Форма выпуска: Ксефокам таблетки 0,004 и 0,008 г; Ксефокам лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, в 1 флаконе 0,008 г лорноксикама; Ксефокам Рапид - быстро абсорбируемые таблетки по 0,008 г.

Мелоксикам (Мовалис, Амелотекс; Мовасин; Мелокс и др.) селективно ингибирует ЦОГ-2, относится к классу оксикамов; производное энолиевой

кислоты. При назначении в высоких дозах, длительном применении и индивидуальных особенностях организма ЦОГ-2-селективность снижается. Обладает противовоспалительным, жаропонижающим, обезболивающим действием. Применяется при воспалительных и дегенеративных заболеваниях челюстно-лицевой области, височно-нижнечелюстного сустава, пародонтите, альвеолите, остеомиелите, перикороните, посттравматических и послеоперационных болях. Применяют в стоматологии при болях средней интенсивности в дозе 0,0075 г 1 раз/сутки (max. 0,015 г/сутки); внутримышечно при сильных болях 0,0075-0,015 г 1 раз/сутки. Противопоказан мелоксикам детям до 15 лет, не применяется в период лактации и во время беременности.

Побочные эффекты: диспепсия, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ; желудочно-кишечное кровотечение, нарушения функции печени и почек, аллергические реакции, головокружение, головная боль, сонливость, анемия, лейко- и тромбоцитопения, сердцебиение, бронхоспазм, звон в ушах.

Взаимодействие мелоксикама с другими ЛС: прямые и непрямые антикоагулянты, тромболитики, тиклопидин и другие НПВС увеличивают риск развития кровотечения при одновременном применении с мелоксикамом, мелоксикам снижает эффективность антигипертензивных ЛС, циклоспорин усиливает нефротоксическое, а метотрексат миелодепрессивное действие мелоксикама. ЛС категорически нельзя совмещать с алкоголем (резко усиливается гепатотоксичность).

Форма выпуска: раствор для внутримышечного введения 10 мг/мл, свечи ректальные и таблетки по 0,0075 и 0,015 г.

Целекоксиб (Целебрекс, Коксиб, Дипакса) селективно ингибирует ЦОГ-2; обладает противовоспалительным, анальгезирующим действием; не влияет на факторы свертываемости крови и на функцию тромбоцитов. Целекоксиб среди всех НПВС имеет наибольшее число доказательств эффективности и относительной безопасности. Применяется при острой боли, связанной с повреждением и воспалением тканей, заболеваниях височно-нижнечелюстного сустава, для обезболивания после стоматологических операций. В качестве дополнительного обезболивающего средства после больших хирургических операций, целекоксиб потенцировал более мощное и пролонгированное действие основных методов анальгезии: парентеральное введение мощных опиоидов или эпидуральная анестезия. Наибольшая концентрация ЛС отмечается через 3 часа после приёма (на фоне приема жирной пищи максимальная концентрация достигается через 7 часов). Назначают целекоксиб внутрь по 0,2 г/сутки в 1-2 приема, при необходимости суточную дозу увеличивают до 0,4 г.

Побочные реакции целекоксиба: диспепсия, головная боль, головокружения, нарушения сна, аллергические реакции, периферические отеки. При беременности применение целекоксиба возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода, грудное вскармливание на время лечения прекращается.

Взаимодействия целекоксиба с другими ЛС: целекоксиб может уменьшать натрийуретический эффект фуросемида и тиазидных диуретиков; флуконазол (ингибитор СУР2С9) повышает плазменную концентрацию целекоксиба; целекоксиб повышает концентрацию лития в плазме крови, при сочетанном применении целекоксиба и варфарина (или других непрямых антикоагулянтов) повышается риск возникновения кровотечений.

Форма выпуска: капсулы по 0,1 и 0,2 г.

НПВС и неопиоидные анальгетики входят в состав комбинированных ЛС: как для системного применения (Пенталгин, Темпалгин, Кофицил, Седальгин, Колдрекс, Солпадеин и др.); так и для местного применения (Холисал, Мундизал гель).

Показания для применения НПВС в стоматологии:

- острая и хроническая боль;
 - оставшая часть схемы премедикации;
 - заболевания ВНЧС;
 - заболевания тройничного нерва;
 - заболевания пародонта;
 - заболевания СОПР.
- Для лучшего запоминания наиболее частых побочных реакций НПВС (15-30%) существует **мнемоническое правило «ДОГ», в основе которого лежит словесная мнемоническая аббревиатура:**
- Диспепсический синдром (тошнота, вздутие живота, анорексия);
 - Отеки (в связи с блокадой PGE₂ в почках снижается почечный кровоток);
 - Гипертензия (повышение артериального давления).

НПВС при приеме внутрь обладают высокой токсичностью и могут вызывать тяжелые побочные реакции. Следует учитывать, что многие пациенты, обращающиеся к стоматологу, постоянно или регулярно получают НПВС в связи с синдромом хронической боли или как базисную терапию ряда стоматологических заболеваний. Знание врачом-стоматологом фармакологического действия и лекарственных взаимодействий НПВС позволит избежать тяжелых осложнений и повысить безопасность лечения.

Основные положения, касающиеся развития осложнений, связанных с приемом НПВС:

1. Все НПВС могут вызывать осложнения со стороны ЖКТ: диспепсию, язвы, кровотечения и перфорацию верхних и нижних отделов ЖКТ, ЖДА вследствие поражения тонкой кишки (НПВС-энтеропатия), обострение и осложнения воспалительных заболеваний кишечника.

2. Все НПВС могут вызывать осложнения со стороны ССС: дестабилизацию АГ и сердечной недостаточности, повышать риск кардиоваскулярных катастроф (инфаркта миокарда, ишемического инсульта) и летальности, связанной с кардиоваскулярными осложнениями.

3. Все НПВС могут оказывать негативное влияние на функцию почек и печени (особенно при наличии заболеваний последних), а в ряде случаев вызывать серьезные нефро- и гепатотоксические реакции.

4. НПВС могут повышать риск кровотечения после хирургических вмешательств и травматичных медицинских манипуляций.

5. НПВС могут вызывать гематологические осложнения, кожные аллергические реакции и бронхоспазм.

6. Риск развития осложнений со стороны указанных органов и систем существенно различается при использовании различных НПВС.

При назначении НПВС следует учитывать пациентов относящихся к группе риска развития осложнений:

- возраст пациентов (старше 65 лет);
- язва желудка и двенадцатиперстной кишки;
- заболевания кишечника;
- бронхиальная астма;
- заболевания печени;
- заболевания почек;
- застойная сердечная недостаточность;
- хроническая алкогольная интоксикация;
- болезни крови;
- пациенты, получающие ЛС, с которыми взаимодействуют НПВС.

Прием НПВС следует вести очень осторожно у пациентов с гипертонической болезнью и с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Сочетание с антикоагулянтами может привести к развитию геморрагического синдрома и гипокалемии.

Основные положения, касающиеся профилактики осложнений, связанных с приемом НПВС:

- 1) Основной метод профилактики – учет факторов риска и назначение более безопасных НПВС (А).
- 2) Дополнительным методом профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ является назначение ИПП (А).
- 3) Не следует назначать низкие дозы аспирина или другие антитромботические/антикоагулянтные средства для профилактики кардиоваскулярных осложнений, связанных с приемом НПВС, пациентам, не имевшим в анамнезе инфаркт миокарда или ишемический инсульт (В).
- 4) Не существует эффективных медикаментозных методов нефро- и гепатопротекции для снижения риска НПВС-ассоциированных осложнений.

Основные положения, характеризующие безопасность отдельных НПВС (данные РКИ и соответствующего метаанализа):

- Целекоксиб имеет наименьший риск развития ЖКТ-кровотечений, язв, диспепсии и ЖДА, в том числе у пациентов с факторами риска (1а).

- Эторикоксиб снижает риск развития диспепсии и бессимптомных язв, но не ЖКТ-кровотечений, в том числе из дистальных отделов ЖКТ (1а).

- Ацеклофенак, мелоксикам и нимесулид реже вызывают диспепсию (1а) и бессимптомные язвы (2с). Риск развития ЖКТ-кровотечений при использовании мелоксикама 15 мг/сут сопоставим с таковым диклофенака (1а). Риск развития ЖКТ-кровотечений при использовании ацеклофенака и нимесулида изучен недостаточно.

- Напроксен и целекоксиб в меньшей степени способствуют дестабилизации АГ (1а).

- Напроксен не повышает риск гибели от сердечно-сосудистых причин (2а).

Ферментные средства

В стоматологической практике при заболеваниях парадонта широко используются ферментные средства. Они обладают противовоспалительным эффектом и улучшают тканевую регенерацию. Ферменты являются активными катализаторами биохимических реакций и отличаются высокой специфичностью.

В зависимости от того, на какие тканевые субстраты они действуют, ферменты делятся на протеазы (расщепляют белки), нуклеазы (расщепляют нуклеиновые кислоты) и лиазы (расщепляют мукополисахариды). В стоматологической практике достаточно часто используют протеолитические ферменты, которые активно расщепляют мертвые ткани и при этом не влияют на жизнеспособные белки. К таким ферментам относятся трипсин и химотрипсин. Их применяют местно в комплексной терапии гингивита, стоматита и пародонтита. ЛС вносят в очаг поражения на 30 минут, затем его вымывают, поскольку к этому времени сам фермент теряет активность. Расплавляя некротизированные ткани, фибриновые образования, разжижая вязкие секреты и экссудаты, сгустки крови, ферменты способствуют очищению раневой поверхности. Одновременно облегчается доступ антибактериальных средств к очагу повреждения, что усиливает лечебный эффект. Перечисленные свойства объясняют, почему ферменты оказывают противовоспалительное действие и улучшают процессы репарации и регенерации в очаге поражения.

Известна мазь «Лингезин», специально предназначенная для стоматологической практики. Наряду с антибактериальными ЛС (линкомицин и гентамицин), она включает протеазу С, благодаря чему оказывает протеолитическое действие на гнойные и некротические массы.

Опосредованно способствуют снятию воспаления при стоматологических заболеваниях вяжущие и раздражающие средства; витамины А, С, Р, Е, обладающие выраженным антиоксидантным эффектом; соли кальция; антикоагулянты (гепариновая мазь).

Вопросы для самоконтроля

1. Назовите показания для применения ГК в стоматологии.
2. Назовите ГК для местного применения, обладающие высокой активностью и безопасностью.
3. Перечислите нежелательные эффекты (местные и системные) ГК для наружного применения.
4. Объясните механизм действия НПВС.
5. Перечислите НПВС, являющиеся высоко- и умеренно селективными ингибиторами ЦОГ-2.
6. Назовите характерные нежелательные эффекты НПВС.
7. Предложите меры профилактики гастротоксичности НПВС.
8. Назовите факторы риска развития кровотечений на фоне применения НПВС.
9. Назовите «кардиобезопасное» НПВС.
10. Перечислите показания для ферментных ЛС в стоматологии.

Противоаллергические лекарственные средства в стоматологии

По данным ВОЗ аллергическими заболеваниями (АЗ) страдает около 30% населения планеты. За последние 30 лет в течение каждого десятилетия показатели заболеваемости аллергией во всем мире удваиваются.

Аллергические реакции подразделяются на опосредованные IgE-антителами - анафилактические (или I тип согласно классификации Джелла и Кумбса) и не IgE-опосредованные - цитотоксические, иммунокомплексные (II, III тип), клеточно-опосредованные (IV тип).

Среди нежелательных реакций лекарственной терапии на долю лекарственной аллергии (ЛА) приходится 5-10%. Полноценными аллергенами являются высокомолекулярные ЛС: иммунные сыворотки и вакцины, органические экстракты. Большинство ЛС являются неполными аллергенами (гаптенами), имеют низкую молекулярную массу и не обладают способностью вызывать иммунный ответ. В организме гаптены могут связываться с белками-носителями и приобретать иммуногенные свойства. ЛА часто вызывают пенициллины, цефалоспорины, сульфаниламиды, НПВС, противоэпилептические средства, анестетики (местные и общие), нейролептики.

Неаллергическая гиперчувствительность («псевдоаллергия») обусловлена неспецифической активацией лекарствами тучных клеток (рентгенконтрастные средства, миорелаксанты, наркотические анальгетики, ванкомицин), комплемента (рентгенконтрастные средства, местные анестетики), кининовой системы (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента), воздействием на метаболизм арахидоновой кислоты (НПВС).

Клиническая картина ЛА очень гетерогенна и отражает различные патогенетические механизмы. ЛА может протекать в форме кожных проявлений или системной реакции с вовлечением многих органов. К аллергическим реакциям немедленного типа относятся анафилаксия, бронхоспазм, ринит, конъюнктивит, крапивница, отек Квинке; замедленного типа - контактный дерматит, фиксированная лекарственная эритема, токсико-аллергический дерматит, фотоаллергические реакции. Жизненно-опасными проявлениями ЛА являются анафилактический шок, синдромы Стивенса-Джонсона и Лайелла. В патологический процесс при синдромах Стивенса-Джонсона и Лайелла обязательно вовлекаются слизистые оболочки. Наиболее часто наблюдается эрозивно-язвенное поражение слизистых оболочек ротоглотки, глаз и половых органов.

Основные принципы терапии аллергических заболеваний:

- устранение контакта с аллергенами;
- подавление освобождения медиаторов аллергии и их взаимодействия с рецепторами (антимедиаторные противоаллергические ЛС);
- аллергенспецифическая иммунотерапия АЗ, опосредованных IgE.

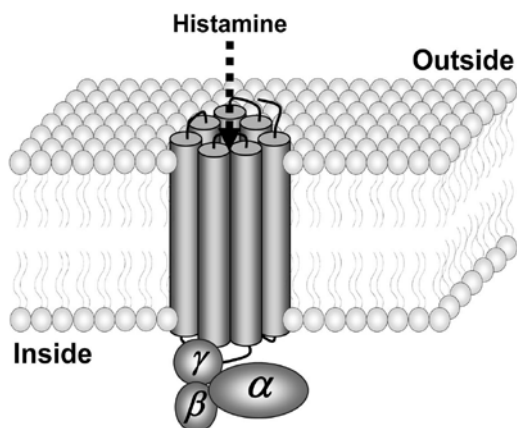
Антимедиаторные противоаллергические ЛС

- Н₁-антигистаминные средства (системные и топические);
- стабилизаторы мембран тучных клеток;
- антилейкотриеновые средства;
- глюкокортикостероиды (топические и системные).

Н₁-антигистаминные средства

Механизм действия. Н₁-рецептор состоит из 7 трансмембранных доменов (Рисунок 4А). В настоящее время получены данные, свидетельствующие о существовании 2-х конформационных форм рецептора - активной и неактивной, существующих в равновесном состоянии. Спонтанная активность рецептора, проявляющаяся в отсутствие агониста и занятия им рецептора, получила название «конституитивная рецепторная активность». Равновесие между активным и неактивным состоянием рецептора может смещаться в ту или другую сторону в зависимости от вида лиганда, воздействующего на рецептор. В случае действия агониста (в частности, гистамина) он связывается с трансмембранными доменами III и V и стабилизирует рецептор в активной конформации (Рисунок 4В). Н₁-антигистаминные средства (Н₁-АГС), не имеющие структурного сходства с гистамином, не противодействуют его связыванию с рецептором, а взаимодействуют с другими участками рецептора и вызывают смещение в сторону неактивного состояния. Например, цетиризин связывается с IV и VI трансмембранными доменами, что ведет к стабилизации рецептора в неактивном состоянии (Рисунок 4).

A Histamine H₁-Receptor (GPCR)



B Active Receptor C Inactive Receptor

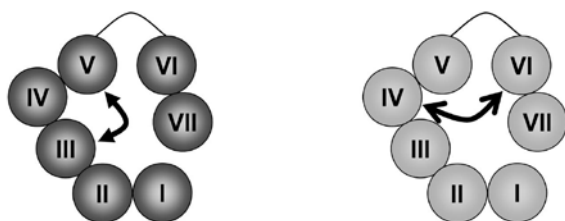


Рисунок 4 - Схема Н₁-рецептора гистамина

Таким образом, H₁-АГС являются обратными агонистами H₁-рецепторов гистамина.

Традиционно H₁-АГС классифицируются в зависимости от химического строения на следующие группы: алкиламины, этаноламины, этилендиамины, фенотиазины, пиперазины, пиперидины, хинуклидины. Существует также функциональная классификация, согласно которой H₁-АГС подразделяются на средства 1-го поколения, проникающие через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), так называемые «седативные» и 2-го поколения, проникающие через ГЭБ в минимальной степени, «неседативные» (Таблица 3).

Таблица 3. Классификация H₁-антигистаминных средств

Химический класс	Функциональный класс	
	1-ое поколение	2-ое поколение
Алкиламины	Хлорфенирамин,* фенирамин,* диметинден*(Фенистил [®])	Акривастин
Пиперазины	Гидроксизин**(Атаракс [®]), меклозин**	Цетиризин (метаболит гидроксизина), левоцетиризин (L-энантиомер цетиризина)
Пиперидины	Ципрогептадин (Перитол [®]), кетотифен	Лоратадин, дезлоратадин (метаболит лоратадина), фексофенадин (метаболит терфенадина), эбастин, азеластин,*** левокабастин,*** олопатадин,*** рупатадин
Этаноламины	Клемастин, дифенгидрамин (Димедол), дименгидрилат** (Драмина [®]), доксиламин,** карбиноксамин*	
Этилендиамины	Хлоропирамин, антазолин*	
Фенотиазины	Прометазин (Пипольфен [®])	
Хинуклидины	Хифенадин (Фенкарол [®]), сехифенадин (Гистафен [®])	
*Хлорфенирамин, фенирамин входят в состав комбинированных средств для лечения симптомов ОРЗ; диметинден, карбиноксамин (в составе назальных капель), антазолин (в составе назальных и глазных капель) применяются в комбинации с α-адреномиметиками; ** классифицируются также: гидроксизин как анксиолитик; меклозин, дименгидрилат - противорвотные средства; доксиламин – снотворное; ***азеластин, левокабастин - глазные капли, назальный спрей; олопатадин - глазные капли.		

H₁-антигистаминные средства 1-го поколения

АГС 1-го поколения появились в клинической практике в 40-х годах XX века и продолжают использоваться до настоящего времени. Однако их фармакокинетические и фармакодинамические параметры не изучались в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях. Большинство АГС 1-го поколения хорошо всасываются при энтеральном введении, максимальной концентрации в плазме достигают через 1-2 часа, продолжительность действия составляет 4-12 часов. Для ЛС этой группы характерны

большой объем распределения, биотрансформация в печени. Экскреция осуществляется преимущественно с мочой. Липофильность H_1 -АГС 1-го поколения способствует прохождению плацентарного и гематоэнцефалического барьеров.

АГС 1-го поколения имеют невысокую селективность к H_1 -рецепторам и поэтому действуют непродолжительно, для получения клинического эффекта их необходимо использовать в высоких дозах и многократно (3-4 раза в сутки). Практически все H_1 -АГС 1-го поколения обладают высокой аффинностью к мускариновым рецепторам. Проявлением M-холиноблокирующего действия H_1 -АГС, используемых в терапевтических дозах, является сухость слизистых оболочек полости рта, носа, горла. Антимускариновое действие может приводить также к расширению зрачков и повышению внутриглазного давления, тахикардии, увеличению вязкости мокроты, задержке мочеиспускания и др.

Некоторые представители имеют высокую способность блокировать серотониновые (например, пиперидины - ципрогептадин) и дофаминовые (фенотиазины - прометазин) рецепторы. Антисеротониновое действие приводит к повышению аппетита и увеличению массы тела. Фенотиазины обладают α -адреноблокирующим действием, что может вызвать ортостатическую гипотензию, головокружение, рефлекторную тахикардию. Отдельные АГС 1-го поколения (дифенгидрамин, прометазин) проявляют свойства местных анестетиков и способны блокировать ионные каналы кардиомиоцитов (I_{Kt} , I_{Na} и др.), что может привести к удлинению интервала Q-T и развитию желудочковой аритмии.

Отрицательной характеристикой «седативных» H_1 -АГС является развитие снижения терапевтической эффективности (тахифилаксия) при длительном применении, что требует замены средства каждые 10-14 дней.

Влияние H_1 -АГС 1-го поколения на ЦНС. АГС 1-го поколения хорошо проникают через ГЭБ и блокируют от 50 до 90% H_1 -рецепторов головного мозга. Угнетающее влияние на ЦНС проявляется седативным и снотворным эффектами даже при использовании обычных терапевтических доз. При этом необходимо учитывать, что продолжительность противоаллергического эффекта составляет 1,5-6 часов, а седативного - 24 часа. Выраженность снотворного действия варьирует от легкой сонливости до глубокого сна. Седативное действие проявляется чувством вялости, снижением способности концентрировать внимание, нарушением координации. Седативный эффект усиливается при сочетании с психотропными средствами и алкоголем. Иногда может возникнуть психомоторное возбуждение (чаще в среднетерапевтических дозах у детей и в высоких токсических дозах у взрослых).

Дифенгидрамин (Димедрол) оказывает антигистаминное, седативное, снотворное действие, противорвотное и противокашлевое воздействие, обладает местноанестезирующим эффектом, благодаря чему в некоторых случаях является альтернативой новокаину и лидокаину при их непереносимости. Продолжительность действия - 4-6 ч. Применяется для лечения аллергиче-

ских заболеваний, зудящих дерматозов, расстройств сна, морской и воздушной болезни, рвоты беременных, для премедикации к анестезии, потенцирования обезболивания. Применяется внутрь, внутримышечно и внутривенно. Под кожу дифенгидрамин не вводят в связи с местным раздражающим действием.

Побочные реакции дифенгидрамина: сухость и кратковременное онемение слизистой оболочки полости рта, снижение АД, тахикардия, сонливость, головокружение, нервозность, тремор, раздражительность, бессонница, эйфория, парестезии, судороги, диплопия, диспепсия, затрудненное мочеиспускание, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, аллергические реакции.

Взаимодействуя с другими ЛС, дифенгидрамин усиливает эффекты М-холиноблокаторов, этанола и ЛС, угнетающих ЦНС. Ингибиторы моноаминоксидазы усиливают антихолинергическую активность дифенгидрамина. Дифенгидрамин уменьшает эффекты психостимуляторов и апоморфина.

Форма выпуска: порошки, таблетки по 0,005; 0,01; 0,02 г; ректальные суппозитории по 0,005; 0,01; 0,02 г; ампулы по 1 мл 1%-го раствора; глазные капли в 0,2% и 0,5% растворе.

Прометазин (Дипразин, Пипольфен) оказывает антигистаминное, седативное, снотворное, противорвотное действие. Применяют прометазин при аллергических реакциях, нарушениях вестибулярного аппарата, для премедикации к анестезии, потенцирования обезболивания. ЛС назначают 3-4 раза в сутки внутрь, а также вводят внутримышечно или внутривенно. Продолжительность действия – 4-5 часов.

Побочные реакции прометазина: сухость и онемение слизистой оболочки полости рта, сонливость, тревога, возбуждение, галлюцинации, расстройство сознания, артериальная гипотензия, снижение количества лимфоцитов, лейкоцитов, гранулоцитов; при внутримышечном введении возможны инфильтраты, при подкожном введении может вызвать некроз тканей.

Взаимодействие с другими ЛС: потенцирует эффекты наркотических анальгетиков, транквилизаторов и нейролептиков, местных анестетиков, средств для наркоза, М-холиноблокаторов и антигипертензивных средств. Прометазин подавляет активность холиномиметических и антихолинэстеразных ЛС. β -адреноблокаторы на фоне лечения прометазинном способствуют возникновению аритмий. Совместный прием прометазина с барбитуратами ускоряет его выведение и снижает эффективность. Онкогематологические ЛС усиливают токсическое влияние прометазина на кроветворную систему.

Форма выпуска: таблетки по 0,01 и 0,025 г; драже по 0,01 г, ампулы по 2 мл 2,5% раствора.

Хлоропирамин (Супрастин) помимо противоаллергических свойств, обладает М-холиноблокирующими, спазмолитическими свойствами. Оказывает умеренное угнетающее влияние на ЦНС. Хлоропирамин назначают внутрь в качестве терапии второй линии для лечения аллергического ринита, конъюнктивита, крапивницы, зуда различной этиологии; парентеральное

введение используют для оказания неотложной помощи при острых аллергических реакциях, премедикации к анестезии. Продолжительность действия хлоропирамина составляет 4-6 часов.

Побочные реакции: сонливость, головокружение, головная боль, эйфория, раздражительность, тремор, судороги, нарушение координации движений, нарушение зрения, сухость во рту, диспепсия, затруднение мочеиспускания, снижение АД (чаще у пожилых), тахикардия, аритмия.

Лекарственные взаимодействия: усиливает действие ЛС для наркоза, снотворных, седативных, транквилизаторов, М-холиноблокаторов, опиоидных анальгетиков, местных анестетиков. Трициклические антидепрессанты и ингибиторы МАО усиливают М-холиноблокирующее и угнетающее действие хлоропирамина на ЦНС, а кофеин и фенамин уменьшают угнетающее действие хлоропирамина на ЦНС. Одновременное применение с этанолом не рекомендуется (риск тяжелого угнетения ЦНС).

Форма выпуска: таблетки по 0,025 г; ампулы по 1 мл 2% раствора

Клемастин (Тавеги́л) быстро оказывает выраженное противоаллергическое и противозудное действие, которое длится 8-12 часов после однократного приёма. Клемастин по сравнению с дифенгидрамином обладает большей антигистаминной активностью, оказывает менее выраженное седативное действие. Применяют при аллергических заболеваниях, премедикации к анестезии.

Побочные реакции клемастина: сонливость, головокружение, диспепсия. В некоторых случаях на фоне приема ЛС имеет место беспокойство, повышенная раздражительность, тремор, бессонница; редко - снижение АД, сердцебиение, аритмия, аллергические реакции.

Лекарственные взаимодействия: потенцирует действие снотворных и седативных ЛС, транквилизаторов, М-холиноблокаторов и этанола.

Форма выпуска: таблетки по 0,001 г.; сироп 0,1 мг/мл во флаконах по 100 мл; раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 0,1% раствор в ампулах по 2 мл.

Мебгидролин (Диазолин) - малоэффективное производное пиридоиндола. Седативный эффект у него слабее, чем у димедрола, однако в то же время есть данные о риске токсического влияния диазолина на нервные клетки (заторможенность, головокружение), особенно молодого организма. В целом это один из самых слабых H₁-АГС (требует назначения больших доз).

Побочные реакции: раздражение слизистой оболочки желудка, диспепсические реакции.

Взаимодействие диазолина с другими ЛС: усиливает действие этанола и средств, угнетающих ЦНС.

Форма выпуска: таблетки и драже по 0,05 и 0,1 г.

Хифенадин (Фенкарол) в отличие от классических ЛС этой группы активирует фермент диаминоксидазу, который расщепляет 30% эндогенного гистамина. Этим объясняется эффективность фенкарола у пациентов, устойчивых к другим антигистаминным средствам. Фенкарол плохо проникает че-

рез ГЭБ и мало влияет на процессы дезаминирования серотонина в мозге. По противогистаминной активности и длительности действия фенкарол превосходит Димедрол. Фенкарол обладает умеренным противосеротонинным, слабым холинолитическим действием, выраженным противозудным эффектом. Фенкарол ослабляет гипотензивное действие гистамина и его влияние на проницаемость капилляров. В отличие от дифенгидрамина (Димедрола) и дипразина (Пипольфена) фенкарол не обладает угнетающим действием на ЦНС, однако при индивидуальной повышенной чувствительности возможен слабый седативный эффект. Взрослым ЛС назначается по 25-50 мг 3-4 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 200 мг. Длительность курса лечения составляет 10-20 дней.

Побочные реакции: сухость слизистых оболочек, диспепсия.

Лекарственные взаимодействия фенкарола: при снижении моторики желудочно-кишечного тракта может усиливаться всасывание медленно абсорбирующихся ЛС (антикоагулянты непрямого действия - кумарины).

Форма выпуска: таблетки по 0,025 г, 0,05 г; ампулы - 2% раствор 1 мл.

H₁-антигистаминные средства второго поколения

Наличие выраженных побочных реакций и несовершенство H₁-АГС 1-го поколения способствовало разработке новых АГС 2-го поколения, вошедших в клиническую практику с 80-х годов XX века. Современные H₁-АГС 2-го поколения обладают способностью к селективному воздействию на H₁-рецепторы, оказывают выраженное антиаллергическое действие, быстрый клинический эффект, практически не проникают через ГЭБ, поэтому не вызывают седативного и снотворного эффектов.

Параметры фармакокинетики H₁-АГС 2-го поколения хорошо изучены (Таблица 4). После перорального приема пик плазменной концентрации достигается в течение 1-2 часов. Период полувыведения находится в диапазоне от около 6 часов для цетиризина и левоцетиризина до 24-27 часов для лоратадина и дезлоратадина. Лоратадин и дезлоратадин метаболизируются в печени, цетиризин и левоцетиризин выводятся в неизменном виде с мочой, фексофенадин – кишечником. Большинство H₁-АГС 2-го поколения имеют продолжительность действия не менее 24 часов, и применяются 1 раз в сутки. Толерантность к ним во время регулярного ежедневного приема не возникает.

Важной характеристикой H₁-АГС 2-го поколения является их способность оказывать дополнительный противовоспалительный эффект за счет ингибирования хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов, уменьшения экспрессии на эндотелиальных клетках молекул адгезии (ICAM-1), ингибирования IgE-зависимой активации тромбоцитов и выделения цитотоксических медиаторов. Следует учитывать, что для проявления противовоспалительного эффекта требуется регулярное ежедневное дозирование H₁-АГС 2-го поколения, а не прием по «требованию».

Таблица 4. Фармакокинетика антигистаминных ЛС 2-го поколения у здоровых взрослых

ЛС	T _{max} , ч	T _{1/2} , ч	Начало действия, ч	Продолжительность действия, ч
Лоратадин (метаболит: descarboethoxy- loratadine)	1,2±0,3 (1,5±0,7)	7,8±4,2 (24±9,8)	2	24
Дезлоратадин	1-3	27	2-2,6	≥24
Цетиризин	1,0±0,5	6,5-10	0,7	≥24
Левосетиризин	0,8±0,5	7±1,5	0,7	>24
Фексофенадин	1-3	11-15	1-3	24
Рупатадин	0,75-1,0	6 (4,3-14,3)	2	24

Примечание: T_{max} - время достижения максимальной концентрации в плазме после первой дозы (ч); T_{1/2} - период полувыведения (ч).

Среди H₁-АГС 2-го поколения выделяют:

- «метаболизируемые» средства, оказывающие терапевтический эффект только после прохождения метаболизма в печени с участием изофермента СYP3A4 системы цитохрома P450 с образованием активных соединений (лоратадин, эбастин, рупатадин);
- активные метаболиты – ЛС, поступающие в организм сразу в виде активного вещества (цетиризин, левоцетиризин, дезлоратадин, фексофенадин).

Действие «метаболизируемых» H₁-АГС 2-го поколения может зависеть от вариабельности экспрессии фермента СYP3A4 системы цитохрома P450 печени. Такая вариабельность может быть обусловлена генетическими факторами, заболеваниями органов гепатобилиарной системы, одновременным приемом ряда ЛС (макролиды, противогрибковые средства из группы азолов, некоторые противовирусные средства, антидепрессанты и др.), продуктов (грейпфрут, петрушка, сельдерей), оказывающих ингибирующее воздействие на оксигеназную активность СYP3A4 системы цитохрома P450. В больших дозах или в сочетании с ингибиторами цитохрома P450 у таких АГС 2-го поколения как терфенадин и астемизол установлена способность вызывать удлинение интервала QT на ЭКГ и развитие полиморфных желудочковых аритмий, в связи с чем, в настоящее время данные ЛС сняты с производства. Исследования кардиобезопасности лоратадина, цетиризина, эбастина, фексофенадина, азеластина, дезлоратадина и левоцетиризина показали отсутствие кардиотоксического эффекта у данных ЛС.

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

H₁-АГС 2-го поколения являются ЛС выбора для лечения таких АЗ как аллергический ринит, аллергический конъюнктивит и крапивница, что подтверждено соответствующими рандомизированными двойными слепыми

плацебо-контролируемыми клиническими исследованиями (уровень доказательности А).

Следует отметить, что применение H₁-АГС при ряде заболеваний не подтверждено в рандомизированных контролируемых исследованиях. H₁-АГС не являются ЛС первого выбора при лечении атопического дерматита, бронхиальной астмы, анафилаксии и наследственного ангионевротического отека.

Лоратадин (Кларитин, Эролин, Кларидол, Кларисенс) обладает противоаллергическим, антиэкссудативным и противозудным эффектом. Взрослым и детям в возрасте старше 12 лет обычно назначают по 10 мг ЛС 1 раз в сутки, детям с 2-х лет - в возрастных дозировках. Длительность курса лечения зависит от характера заболевания. Побочные эффекты редки: тошнота, головная боль, повышение аппетита, гастрит, возбуждение.

Лекарственные взаимодействия лоратадина: эритромицин и кетоконазол (ингибиторы CYP3A4), циметидин (ингибитор CYP3A4 и CYP2D6) увеличивают концентрацию лоратадина и его активного метаболита в крови. ЛС понижает уровень эритромицина в плазме на 15%.

Форма выпуска: таблетки по 0,01 г; сироп 5 мг/5 мл во флаконах по 100 и 200 мл; гель для наружного применения 1% в тубах по 15; 30; 40; 50; 100 г; назальный гель 0,5% в тубах по 15 г.

Дезлоратадин (Эриус, Лордестин) - первичный активный метаболит лоратадина с длительным антигистаминным действием без седативного эффекта. Взрослым и детям с 12 лет назначается по 1 таблетке (5 мг) 1 раз/сутки, детям с 6 месяцев (сироп Эриус[®]) назначается в возрастных дозировках. Лекарственных взаимодействий не выявлено. Побочные реакции: слабое проявление седативного эффекта при превышении дозировки.

Форма выпуска дезлоратадина: таблетки по 0,005 г, сироп по 100 мл.

Цетиризин (Зиртек, Цетрин, Парлазин) - метаболит гидроксизина. Взрослым и детям старше 6 лет назначают в дозе 10 мг (1 таблетка или 20 капель) 1 раз/сутки, детям с 6 месяцев в форме капель для приема внутрь (Зиртек[®], Парлазин[®]) в возрастных дозировках в 1-2 приема.

Побочные реакции: головная боль, быстро проходящая сонливость, аллергические реакции. ЛС не усиливает действие алкоголя, но рекомендуется воздерживаться от употребления алкоголя во время его применения.

Форма выпуска таблетки по 10 мг; капли для приема внутрь 1% раствор по 10 или 20 мл (1 мл содержит цетиризина гидрохлорида 10 мг).

Эбастин (Кестин) является производным пиперидина без холинолитической и седативной активности. После приема внутрь противоаллергическое действие начинается через 1 час и продолжается в течение 48 часов. После 5-дневного курса лечения антигистаминная активность сохраняется в течение 72 часов за счет действия активных метаболитов. Взрослым и детям старше 12 лет эбастин назначают по 10-20 мг 1 раз/сутки.

Побочные реакции: головная боль, сонливость, сухость во рту, диспепсия, абдоминальные боли, синусит, ринит.

Взаимодействия эбастина с другими ЛС: несовместим с противогрибковыми средствами, содержащими кетоконазол, и антибиотиками эритромицинового ряда из-за увеличения риска удлинения интервала QT на ЭКГ (приводит к развитию аритмий).

Форма выпуска: таблетки по 0,01 г и 0,02 г; сироп 1 мг/мл во флаконах со шприцем-дозатором по 60 и 120 мл.

Фексофенадина гидрохлорид (Телфаст, Фексомакс, Профаст) является активным метаболитом терфенадина. В дозе 120 мг 1 раз/сутки применяется для симптоматического лечения аллергического ринита и конъюнктивита у взрослых и детей старше 12 лет; в дозе 180 мг рекомендуется для лечения хронической идиопатической крапивницы. Антигистаминный эффект продолжается в течение 24 часов. После 28 дней приема не наблюдается развития толерантности.

Побочные реакции фексофенадина гидрохлорида: головная боль, сонливость, головокружение; редко - бессонница, нервозность, тошнота. ЛС не воздействует на скорость психических реакций и концентрацию внимания, работу сердца, не вызывает привыкания.

Лекарственные взаимодействия: при совместном применении фексофенадина гидрохлорида с эритромицином или кетоконазолом концентрация фексофенадина в плазме увеличивается в 2-3 раза. Эти изменения не сопровождались воздействием на интервал QT. Не взаимодействует с омепразолом. При приеме антацидов, содержащих алюминий или магний, интервал до приема фексофенадина гидрохлорида должен составлять 2 часа.

Форма выпуска: таблетки по 0,12 и 0,18 г.

Рупатадин (Рупафин) помимо антигистаминной активности обладает антагонистической активностью к рецепторам фактора активации тромбоцитов. Некоторые его метаболиты (дезлоратадин и его гидроксигированные метаболиты) сохраняют антигистаминную активность и могут обуславливать частичный вклад в эффективность ЛС. Рупатадин назначают при хронической идиопатической крапивнице и аллергическом рините. У взрослых и детей старше 12 лет доза составляет 10 мг 1 раз/сутки. ЛС не оказывает значительного влияния на активность ЦНС в дозах 10 или 20 мг/сутки.

Побочные реакции рупатадина: нечасто наблюдаются сонливость, головная боль, сухость во рту.

Лекарственные взаимодействия: необходимо избегать совместного применения рупатадина с ингибиторами изофермента CYP3A4 (кетоконазол, эритромицин и др.). При употреблении грейпфрутового сока одновременно с приемом рупатадина в 3,5 раза усиливается общее действие ЛС. Нельзя полностью исключить возможность угнетающего действия на ЦНС на фоне приема рупатадина с другими антигистаминными ЛС. Некоторые статины, также как рупатадин, метаболизируются изоферментом CYP3A4 цитохрома P450, поэтому возможно повышение уровня КФК при их совместном применении.

Форма выпуска: таблетки по 0,01 г.

Применение H₁-АГС в период беременности и лактации. H₁-АГС 1-го поколения хлорфенирамин и дифенгидрамин и 2-го поколения - цетиризин, левоцетиризин и лоратадин отнесены FDA к категории В, то есть исследования на животных не выявили риска отрицательного воздействия на плод, надлежащих исследований у беременных женщин не было, применение возможно, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и новорожденного. Тем не менее, особую осторожность следует соблюдать при использовании H₁-АГС 1-го поколения, так как при применении в больших дозах они вызывают сокращение матки из-за окситоциноподобного эффекта. Кроме того, если большие дозы «седативных» H₁-АГС применяются непосредственно перед родами, новорожденные могут иметь симптомы абстиненции, например, дрожь, раздражительность. Другие H₁-АГС обозначаются как категория С. Это означает, что исследования на животных выявили отрицательное воздействие ЛС на плод, а надлежащих исследований у беременных не проводилось.

H₁-АГС секретируются в материнское молоко. Грудные дети получают примерно 0,1% от дозы, принятой матерью внутрь. АГС 1-го поколения следует избегать в период лактации, особенно в первые месяцы жизни ребенка в связи с риском раздражительности, седативного эффекта и сокращения лактации. H₁-АГС должны использоваться в период лактации только тогда, когда потребность в их использовании преодолевает риски для ребенка.

Применение H₁-АГС в детском возрасте. H₁-АГС широко используются в педиатрической практике не только для лечения аллергического риноконъюнктивита и крапивницы, но также при простудных заболеваниях, кашле и других заболеваниях. Из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности средств для лечения простуды и кашля, содержащих АГС 1-го поколения, они не рекомендованы детям в возрасте до 2 лет. Учитывая неблагоприятные эффекты АГС 1-го поколения на ЦНС, FDA признано нежелательным их назначение детям до 6-ти лет.

АГС 2-го поколения цетиризин и дезлоратадин изучены у детей в возрасте от 6 до 11 месяцев в плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью несколько недель. Долгосрочный профиль безопасности цетиризина, левоцетиризина и лоратадина, сходный с плацебо, подтвержден в рандомизированных слепых контролируемых исследованиях у детей в возрасте от 12 до 36 месяцев.

Применение H₁-АГС у пожилых людей. Пожилые люди имеют повышенную чувствительность к побочным реакциям H₁-АГС 1-го поколения на ЦНС. Антимускариновые эффекты «седативных» H₁-АГС, такие как мидриаз, сухость глаз и сухость во рту, задержка мочи, и анти- α -адренергические эффекты, такие как головокружение и гипотензия также потенциально неблагоприятны у пожилых людей. Эффективной и безопасной альтернативой классическим АГС в пожилом возрасте являются H₁-АГС 2-го поколения.

Стабилизаторы мембран тучных клеток

К группе стабилизаторов мембран тучных клеток относятся производные кромона - кромоглициевая кислота. Также выделяют H_1 АГС, обладающие способностью тормозить активацию тучных клеток. К ним относятся кетотифен и азеластин.

Предполагается, что стабилизаторы мембран тучных клеток препятствуют входу кальция в тучные клетки, блокируя мембранные каналы для ионов хлора. В результате угнетается кальцийзависимая дегрануляция тучных клеток и высвобождение из них медиаторов аллергии - гистамина, фактора, активирующего тромбоциты, лейкотриенов и других БАВ.

Стабилизаторы мембран тучных клеток предупреждают (но не купируют) бронхоспазм, уменьшают проницаемость слизистых оболочек и их гиперреактивность.

Кромоглициевая кислота практически нерастворима в липидах, поэтому плохо всасывается при приёме внутрь и оказывает местный эффект на месте введения. Применяется ингаляционно (порошок или аэрозоль), в форме назального спрея, глазных капель, капсул для приема внутрь.

Показания к применению кромоглициевой кислоты: аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, пищевая аллергия и аллергические заболевания ЖКТ (внутри), бронхиальная астма (БА). Профилактический эффект развивается постепенно, в течение 2-12 нед. Кратность применения – 4 раза в день.

Побочные реакции незначительны. В редких случаях кромоны вызывают раздражение слизистой оболочки глотки и трахеи, сухость во рту, охриплость голоса, кашель, кратковременный бронхоспазм.

Кетотифен и азеластин, являющиеся представителями разных химических групп, обладают помимо антигистаминного действия способностью тормозить активацию клеток-мишеней аллергии. На разнообразных моделях *in vitro* получены эффекты снижения секреторной активности тучных клеток, уменьшения хемотаксиса и активации нейтрофилов и эозинофилов. Эти свойства использовали для обоснования более широких показаний клинического применения данных ЛС, по сравнению с обычными H_1 -АГС. В первую очередь это относилось к рекомендациям включения таких средств (главным образом, кетотифена) в противоастматическую терапию. Однако следует подчеркнуть, что использованные *in vitro* концентрации этих соединений существенно превышали те, которые могут применяться *in vivo*.

Кетотифен хорошо и полностью всасывается при пероральном применении, терапевтическую концентрацию в крови определяют в течение 10-12 ч после приёма. Проникает через ГЭБ и оказывает седативное и снотворное действие. Метаболизируется в печени, метаболиты приблизительно в равных соотношениях выводятся с мочой и жёлчью. Клинический эффект развивается через 6–8 нед. Показания для применения: профилактика аллергического ринита, аллергического конъюнктивита, крапивницы, атопического дерматита. Для лечения БА кетотифен в настоящее время не рекомендуется, т.к. ока-

зывает недостаточно выраженный противовоспалительный эффект и угнетает ЦНС. Применяется внутрь по 1 мг 2 раза в день, в глазных каплях - по 1 капле 2-3 раза в день.

Антилейкотриеновые средства

Цистеиниловые лейкотриены (ЛТ) C₄, D₄, E₄ вырабатываются у чувствительных лиц в ответ на различные стимулы (аллергены, физическая нагрузка, НПВС) и играют важную роль в развитии аллергического воспаления. В настоящее время выделено 3 основных типа рецепторов для цистеиниловых ЛТ. Рецепторы 1-го типа - это основные рецепторы, опосредующие эффекты ЛТ при БА. В результате действия ЛТ развивается стойкий бронхоспазм, гиперсекреция слизи, увеличивается сосудистая проницаемость, стимулируется хемотаксис клеток, участвующих в аллергическом воспалении.

Классификация антилейкотриеновых средств:

- антагонисты рецепторов цистеиниловых ЛТ 1-го типа (CysLT1): монтелукаст* (Сингуляр[®], Синглон[®]), зафирлукаст (Аколат[®]);
- ингибиторы 5-липоксигеназы: zileuton (Зифло[®]).

* зарегистрирован в Беларуси

Антагонисты ЛТ рецепторов конкурентно и селективно блокируют CysLT1-рецепторы и оказывают бронходилатирующий и противовоспалительный эффекты. Принимаются внутрь, хорошо всасываются из ЖКТ, метаболизируются в печени, экскретируются преимущественно с желчью.

Показания к назначению антагонистов ЛТ рецепторов: длительное лечение (базисная терапия) БА и аллергического ринита у взрослых и детей с 2 лет.

Антагонисты ЛТ рецепторов имеют высокий профиль безопасности, однако возможно развитие тромбоцитопении, нарушений функции печени, желтухи и гепатита, со стороны нервной системы - тревожных состояний, депрессии, тремора.

Глюкокортикостероиды

Глюкокортикоиды (ГК) широко применяются для лечения АЗ. Действие ГК при аллергическом воспалении обусловлено многими факторами. ГК опосредованно, увеличивая экспрессию определенных генов, стимулируют продукцию белков, обладающих противовоспалительным эффектом, ведущим из которых является липокортин-1, подавляющий активность фосфолипазы А₂, что приводит к угнетению либерации арахидоновой кислоты и торможению образования медиаторов воспаления (ПГ, ЛТ, тромбоксана А₂, фактора активации тромбоцитов и др.). Кроме того, ГК тормозят транскрипцию «воспалительных» генов, что приводит к уменьшению образования в клетках ряда цитокинов (IL-1,-2,-3,-4,-5-6,-8, ФНО-α, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и др.), ЦОГ-2, других провоспалительных белков и пептидов. Описанный механизм молекулярного

действия ГК лежит в основе их действия на клетки, участвующие в аллергическом воспалении. ГК тормозят высвобождения из сенсibilизированных тучных клеток и базофилов гистамина и других медиаторов аллергии; уменьшают продукцию и секрецию цитокинов и арахидонатов макрофагами, Т-лимфоцитами, эпителиальными клетками; уменьшают число тучных клеток, эозинофилов, Т-лимфоцитов; снижают проницаемость эндотелия и секрецию слизистых желез; повышают экспрессию β -адренергических рецепторов гладкомышечными клетками.

Классификация ГК и описание отдельных ЛС представлены в разделе «Противовоспалительные ЛС в стоматологии».

Симптоматические противоаллергические средства

Адреналин (эпинефрин) – ЛС выбора для купирования анафилактического шока (подробно см. раздел «Фармакотерапия неотложных состояний в стоматологической практике»). При анафилактическом шоке в качестве терапии второй линии обязательно вводят глюкокортикоиды. Для купирования бронхоспазма ингаляционно применяют β_2 -адреномиметики (сальбутамол, формотерол), а также внутривенно вводят аминофиллин (эуфиллин).

Схемы лечения отека Квинке и крапивницы

- Для лучшего запоминания схемы лечения отека Квинке существует **мнемоническое правило «ПЛАКСА», в основе которого лежит словесная мнемоническая аббревиатура:**
 - Преднизолон;
 - Лазикс (фуросемид);
 - Антигистаминные лекарственные средства;
 - Контрикал;
 - Сальбутамол;
 - Аминокапроновая кислота.

- Для лучшего запоминания схемы лечения крапивницы существует **мнемоническое правило «ГАД», в основе которого лежит словесная мнемоническая аббревиатура:**
 - Глюкокортикоиды;
 - Антигистаминные лекарственные средства;
 - Десенсибилизирующие лекарственные средства (хлористый кальций, гипосульфит натрия).

Вопросы для самоконтроля:

1. Назовите группы антимедиаторных противоаллергических ЛС.
2. Объясните механизм действия H_1 -антигистаминных средств.
3. Перечислите показания для применения H_1 -АГС 1-го поколения.
4. Назовите основные нежелательные эффекты H_1 -АГС 1-го поколения.
5. Дайте клинико-фармакологическую характеристику H_1 -АГС 2-го поколения.
6. Назовите H_1 -АГС, имеющие категорию «В» по классификации FDA.
7. Какие лекарственные средства относятся к группе стабилизаторов мембран тучных клеток?
8. Объясните механизм действия монтелукаста.
9. Перечислите показания для применения ГК при аллергических заболеваниях.
10. Назовите лекарственное средство выбора для неотложной помощи при анафилактическом шоке.

Лекарственные средства, применяемые для коррекции нарушений гемостаза

Кровь в норме находится в жидком состоянии, которое обеспечивается вследствие равновесия свертывающей и противосвертывающей систем крови.

Выделяют две группы ЛС, влияющих на гемостаз:

1. **противосвертывающие и антитромботические ЛС** (понижающие свертываемость крови);

2. **антигеморрагические ЛС** (повышающие свертываемость крови).

Противосвертывающие и антитромботические ЛС применяются для профилактики тромбообразования с целью исключения тромбоэмболических осложнений, возникающих после оперативных вмешательств, а также при других заболеваниях.

К противосвертывающим ЛС относятся:

- антикоагулянты;
- фибринолитические средства;
- дезагреганты.

Антикоагулянты препятствуют образованию нитей фибрина и последующему тромбообразованию, способствуют прекращению роста уже возникших тромбов. Они делятся на **2 группы: антикоагулянты прямого действия и антикоагулянты непрямого действия.**

К антикоагулянтам прямого действия относятся средства естественных противосвертывающих факторов – фондапаринукс натрия, нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ), антиромбин III, дабигатран этексилат, бивалирудин. Они действуют быстро и кратковременно на активированные факторы свертывания системы крови, поэтому и получили название антикоагулянты прямого действия. НФГ для профилактики тромбообразования используется в дозе по 5000 ЕД 2-3 раза в сутки в течение 7-10 дней после операции (степень доказательности 1А); для лечения ТЭ гепарин применяют в дозе 5000-10000 ЕД 4-6 раз в сутки. ЛС вводится внутривенно или подкожно. Гепарин активирует антиромбин III, что снижает образование тромбина и препятствует превращению фибриногена в фибрин. Эффективность гепарина ниже при большем количестве осложнений по сравнению с НМГ. Использование НФГ требует постоянного контроля уровня активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), что возможно только при постоянном пребывании пациента в стационаре.

Побочные реакции НФГ: кровотечение, тромбоцитопения (с тромбоэмболией артериальных сосудов и кровоизлиянием у 2-3% пациентов, получавших гепарин в течение недели и дольше), остеопороз (зависит от дозы – 15 000 - 30 000 ЕД/сутки в течение 6 мес), аллергические реакции (встречаются редко), некроз кожи (встречаются редко). Преходящее облысение (ал-

лопечия) приписывают действию гепарина, однако фактически оно может быть обусловлено тяжестью тромбоза.

➤ Для лучшего запоминания наиболее частых побочных реакций НФГ существует **мнемоническое правило «КОТ», в основе которого лежит словесная мнемоническая аббревиатура:**

- Кровотечение;
- Остеопороз;
- Тромбоцитопения.

НМГ делят на 2 поколения: I поколение - дальтепарин натрия (Фрагмин), надропарин кальция (Фраксипарин), эноксапарин натрия (Клексан) и II поколение - бемипарин (Цибор).

Преимущества НМГ перед НФГ: высокая анти-Ха-факторная активность, прогнозируемый антикоагулянтный эффект, более длительный период полувыведения, лучшая биодоступность и меньшая частота развития кровотечений. Использование НМГ не приводит к существенному увеличению времени свертывания крови, не влияет на агрегацию тромбоцитов или на связывание фибриногена тромбоцитами, что позволяет использовать низкомолекулярные гепарины 1 раз в сутки. Величина профилактической дозы НМГ определяется риском тромбоопасности (степень доказательности 1А): при умеренном риске тромбоэмболий (ТЭ) применяют НМГ в дозах: 0,3 мл - для надропарина; 20 мг - для эноксапарина; 2500 ЕД - для дальтепарина 1 раз в сутки подкожно. Высокие дозы НМГ применяют при высоком риске ТЭ: 0,5 мл - для надропарина; 40 мг - для эноксапарина; 5000 ЕД - для дальтепарина за одно или два введения в сутки подкожно. Тромбопрофилактика у пациентов с умеренным и высоким риском ТЭ продолжается не менее 7-10 дней, а при онкопатологии составляет 30 и более дней при средних дозах ЛС.

Бемипарин - ЛС второго поколения НМГ, обладает рядом уникальных свойств: имеет самую низкую молекулярную массу (3600 дальтон) и самый продолжительный период полувыведения (5,3 часа). Его антикоагулянтные свойства основываются на наличии специфической последовательности пентасахаридов, которая высоко аффинна к антитромбину и потенцирует его анти-Ха-факторную активность. Поскольку для ингибирования тромбина (анти-Па-факторная активность) требуется минимальная длина цепи полисахаридов, которая превышает длину цепей бемипарина, это ЛС является НМГ с самым высоким соотношением анти-Ха-/анти-Па-факторных активностей, которое составляет 8 : 1. Бемипарин быстро абсорбируется после подкожной инъекции, его биодоступность достигает 96%. Суточная доза бемипарина составляет 2500-12500 МЕ. Измеряемые плазменные уровни анти-Ха-факторной активности сохраняются более 18 часов после профилактического и терапевтического подкожного введения. Применение бемипарина в дозах 2500 и 3500 МЕ/сутки подкожно разрешено: для профилактики ТЭ у пациентов с умеренным/высоким риском развития ТЭ, для вторичной профилактики рецидива ТЭ у лиц с кратковременными факторами риска. Бемипарин - единственный НМГ, лицензированный в Европе, с режимом старта тромбопрофи-

лактики в послеоперационный период (первая доза назначается через 6 часов после операции).

Побочные реакции НМГ: при соблюдении рекомендуемых дозировок НМГ возможны редкие геморрагические проявления. В первые дни лечения может появиться умеренная бессимптомная тромбоцитопения или бессимптомное обратимое увеличение числа тромбоцитов, изредка - иммунная тромбоцитопения. Возможно обратимое повышение уровня ферментов печени, редкие аллергические реакции. В месте инъекции могут быть умеренное покраснение и гематома, плотные воспалительные инфильтраты, которые рассасываются через несколько дней, при этом не требуется прекращать лечение. Исключительно редко возникают некрозы в месте введения. В таких случаях следует немедленно прекратить введение ЛС. В случае передозировки показано медленное внутривенное введение протамина сульфата. До назначения НМГ следует отменить ЛС, влияющие на гемостаз: АСК, НПВС, декстран, тиклопидин, ГКС, тромболитики и антикоагулянты.

Особенный механизм антикоагуляции у фондапаринукса натрия и ривароксабана.

Фондапаринукс натрия (Арикстра) - антикоагулянт прямого действия - селективный ингибитор фактора Ха. Показания: профилактика венозных ТЭ у лиц, подвергающихся оперативному лечению, у пациентов при наличии факторов риска ТЭ в связи с ограничением подвижности в остром периоде заболевания; лечение острого тромбоза глубоких вен; ТЭ легочной артерии; лечение ОКС. Дозирование и продолжительность курса терапии определяются патологией. Побочные реакции: часто - анемия, отеки, кровотечение, иногда - тромбоцитопения, нарушения свертываемости, гипокалиемия, головная боль; редко - тревога, спутанность сознания, сонливость, гипотензия, одышка, кашель, диспепсия, повышение концентрации ферментов печени в крови; инфицирование послеоперационной раны, боли в грудной клетке, в нижних конечностях, гиперемия лица, синкопальные состояния, аллергические реакции, реакции в месте введения.

Не рекомендуется применять фондапаринукс натрия непосредственно перед и во время проведения первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Данные о применении фондапаринукса натрия у беременных недостаточны. В период применения ЛС кормление грудью не рекомендуется. Форма выпуска: раствор для внутривенного и подкожного введения фондапаринукс натрия 2,5 мг/0,5 мл (1 шприц). Фондапаринукс натрия предназначен только для подкожного и внутривенного введения. Для профилактики венозных ТЭ после хирургических вмешательств следует строго соблюдать время введения первой дозы ЛС (не ранее 6 часов после окончательного гемостаза). Пожилые люди, пациенты с патологией почек, печени, массой тела ниже 50 кг, лица с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией II типа более подвержены опасности кровотечения. Геморрагия на фоне лечения фондапаринуксом натрия, предусматривает его отмену и поиск причины кровотечения. Лечение

может включать хирургический гемостаз, восполнение кровопотери, переливание свежезамороженной плазмы, плазмаферез.

Антикоагулянт прямого действия **ривароксабан** (Ксарелто) – высоко-селективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью (80–100%) при пероральном приеме. В период лечения ривароксабаном не требуется проводить мониторинг параметров свертывания крови. Ривароксабан применяют в основном для профилактики острой коронарной смерти, инфаркта миокарда, инсульта, системных ТЭ и тромбоза стентов в комбинации с АСК или АСК в сочетании с тиенопиридинами (клопидогрелем или тиклопидином); профилактики ТЭ легочной артерии и венозных ТЭ при больших оперативных вмешательствах. Доза ЛС назначается в зависимости от патологии и подбирается индивидуально (2,5-10 мг 1-2 раза в сутки перорально). Продолжительность лечения определяется индивидуально. После оперативного вмешательства первую дозу следует принимать через 6-10 часов, при условии эффективного гемостаза. ЛС выпускается в таблетках по 10, 15 и 20 мг. Противопоказан ривароксабан при клинически значимом кровотечении (внутричерепное, желудочно-кишечное); заболеваниях печени, беременности и грудном вскармливании. Побочные реакции ривароксабана: анемия, тромбоцитемия; кровотечения, диспепсия, лихорадка, периферические отеки, астения, печеночная и почечная недостаточность, аллергические реакции, синкопальные состояния; артериальная гипотензия. Специфического антидота для ривароксабана не существует. Прием активированного угля до 8 часов после передозировки может снизить всасывание ривароксабана. Ривароксабан не выводится из организма путем диализа. При возникновении кровотечения рекомендуется провести надлежащее симптоматическое лечение. При его неэффективности могут быть назначены концентрат протромбинового комплекса (РСС), концентрат активированного протромбинового комплекса (АРСС) или рекомбинантный фактор VIIa (rf VIIa).

Дабигатрана этексилат (Прадакса) – антикоагулянт, активный, конкурентный, обратимый, прямой ингибитор тромбина. Дабигатрана этексилат является пролекарством. После приема внутрь быстро всасывается и путем гидролиза, катализируемого эстеразами, превращается в дабигатран. Поскольку тромбин превращает фибриноген в фибрин, то угнетение его активности препятствует образованию тромба. Дабигатран ингибирует свободный тромбин, фибринсвязывающий тромбин и вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов. $T_{1/2}$ в среднем составляет около 14-17 часов у молодых людей и 12-14 часов у пожилых и не зависит от дозы. Абсолютная биодоступность дабигатрана составляет около 6,5%. Выведение ЛС происходит через почки (85%) в неизмененном виде. Экскреция с калом составляет около 6% от принятой дозы. Показанием к приему дабигатрана является профилактика венозных ТЭ. Форма выпуска: капсулы: 75 мг, 100 мг и 150 мг. Принимается ЛС 2 раза в сутки. Побочные реакции: кровотечения, анемия, тромбоцитопения, нарушения функции печени, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, кровотечения из места введения катетера, гемато-

мы после процедур. Противопоказания: тяжелая почечная недостаточность, кровотечение; нарушения функции и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость. Клинических данных о применении дабигатрана этексилата при беременности нет. В случае применения дабигатрана этексилата кормление грудью должно быть прекращено. Дабигатран выводится при диализе. Не следует одновременно применять с дабигатраном НФГ, НМГ, фондапаринукс натрия, дезирудин, тромболитические средства, антагонисты рецепторов GРIb/IIIa, клопидогрел, тиклопидин, декстран и антагонисты витамина К. Совместное применение дабигатрана этексилата в рекомендуемых для лечения тромбоза глубоких вен дозах и АСК в дозах 75-320 мг повышает риск развития кровотечения. Не существует антидота к дабигатрану. Лекарственное взаимодействие: совместное применение с ЛС, влияющими на гемостаз или процессы коагуляции существенно повышает риск развития кровотечения. При совместном применении дабигатрана этексилата и амиодарона необходимо снизить дозу дабигатрана этексилата до 150 мг/сутки. В связи с длительным $T_{1/2}$ амиодарона потенциальное взаимодействие ЛС может сохраняться на протяжении нескольких недель после отмены амиодарона. При совместном применении дабигатрана этексилата с активными ингибиторами Р-гликопротеинами (верапамил, кларитромицин) - возможно снижение их эффекта. Одновременный прием дабигатрана этексилата с хинидином противопоказан. Рифампицин и экстракт травы зверобоя, могут уменьшать эффект дабигатрана.

Антитромбин - это основной плазменный белковый фактор, синтезируется в сосудистой эндотелии и клетках печени. Оказывает основное угнетающее (антикоагуляционное) действие на процессы свёртывание крови. Состоит из двух различных функциональных доменов - гепарин-связывающего и гепарин-ингибирующего. Это основной плазматический белок в механизме инактивации тромбина (75% угнетающей тромбин способности плазмы). При самостоятельном воздействии инактивация тромбина нарастает медленно. При наличии гепарина процесс инактивации разворачивается очень быстро. Поэтому антитромбин III называют плазменным кофактором гепарина. Но в случае значительного снижения уровня антитромбина III гепарин почти не оказывает своего антикоагулянтного действия. Антитромбин III также принимает активное участие в инактивации факторов VIIA, IXA, XA, XIА, XIIA. Механизм инактивации посредством антитромбина III состоит в образовании комплекса, в котором происходит необратимое соединение молекулы тромбина и молекулы антитромбина III. Снижение уровня антитромбина III свидетельствует о риске возникновения тромбоза. Значение антитромбина III повышается при воспалительных процессах, острых гепатитах, панкреатитах, холестазах, дефиците витамина К, при приеме антикоагулянтов и анаболических стероидов, менструациях. Значение антитромбина III понижено в случае врожденного дефицита, при атеросклерозе, в последнем триместре беременности, после хирургических операций, ТЭ, при заболеваниях печени (хрони-

ческие гепатиты, цирроз), ХПН, сепсисе, длительном введении гепарина, приеме пероральных контрацептивов.

Бивалирудин (Ангиокс) - специфический ингибитор тромбина прямого действия. Применяется для антикоагулянтной терапии при проведении ЧТКА и стентирования коронарных артерий.

Антикоагулянты непрямого действия являются антагонистами витамина К, необходимого для образования в печени протромбина - варфарин, синкумар, фенилин, неодикумарин, пелентан.

Антикоагулянты непрямого действия по химической структуре представляют собой производные оксикумарина и индандиона, конкурентно ингибируют редуктазу витамина К, тормозят активирование витамина К в организме и прекращают синтез К-витаминзависимых плазменных факторов гемостаза - II, VII, IX, X, необходимый для синтеза протромбина. Наиболее востребованным в клинической практике в настоящее время является варфарин.

Варфарин - антикоагулянт непрямого действия, производное кумарина. Подавляет синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX и X) и антикоагулянтных протеинов С и S в печени. $T_{1/2}$ в среднем составляет 40 ч. Варфарин назначается по 2-10 мг/сутки под ежедневным лабораторным контролем международного нормализованного отношения (МНО). Выбор индивидуальной дозы проводится только в стационаре. При подобранной дозе на амбулаторном этапе терапии также необходим регулярный контроль МНО.

Лекарственные взаимодействия варфарина: при одновременном применении варфарина с антикоагулянтами, антиагрегантами, с ингибиторами микросомальных ферментов печени, НПВС, трамадолом, антиаритмическими средствами, противомикробными и противогрибковыми средствами, интерферонами альфа и бета, саквинавиром, дисульфирамом, фибратами, статинами повышается риск развития кровотечений. При применении варфарина с гипогликемическими средствами производными сульфонилмочевины возможно усиление их гипогликемического эффекта. Действие варфарина уменьшают: индукторы микросомальных ферментов печени, глутетимид, гризеофульвин, диклоксациллин, коэнзим Q10, миансерин, парацетамол, ретиноиды, рифампицин, сукральфат, феназон, колестирамин, глутетимид, витамин К, ацитретин, диуретики (спиронолактон и хлорталидон), аминоклотеимид, меркаптопурин, митотан, цизаприд, женьшень, глюкагон.

Варфарин противопоказан при беременности (геморрагии и аномалии развития костей у плода). Возможно применение варфарина при грудном вскармливании. Безопасность и эффективность варфарина у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Побочные реакции варфарина: кровотечения; редко - некрозы кожи и других тканей, диспепсия, пурпурное окрашивание пальцев стопы, васкулиты, парестезии, летаргия, головная боль, головокружение, нарушения вкуса, редко - трахеальная или трахеобронхиальная кальцификация при длительной терапии, аллергические реак-

ции. Варфарин имеет многочисленные противопоказания, связанные с заболеваниями с высоким риском развития кровотечений. Антикоагулянтная терапия варфарином может повышать риск эмболии частицами атеросклеротических бляшек.

Фибринолитические ЛС разрушают образовавшиеся нити фибрина и способствуют растворению свежих тромбов. Фибринолитические средства делят на две группы: лекарства прямого и непрямого действия. ЛС прямого действия является фибринолизин. ЛС непрямого действия являются активаторами фибринолиза – стрептокиназа (белок из β -гемолитического стрептококка А) и урокиназа (протеолитический фермент). Урокиназа в настоящее время применяется редко. Чаще используется стрептокиназа.

Стрептокиназа - ферментный белок из культуры различных штаммов *Streptococcus haemolyticus*. Активирует фибринолиз. Взаимодействует с плазминогеном (профибринолизином), образует «активаторный комплекс», катализирующий превращение плазминогена крови и кровяных сгустков в плазмин (фибринолизин). Плазмин, обладая протеолитической ферментативной активностью, вызывает лизис нитей фибрина кровяных сгустков, деградацию фибриногена и др. плазменных протеинов, в т.ч. V (акцелерин) и VII (конвертин) факторов свертывания крови. Растворяет тромбы, действуя как на их поверхности, так и изнутри. ЛС наиболее эффективно при свежих сгустках фибрина. В условиях внутривенном введении возможно снижение АД. Стрептокиназа применяется при остром инфаркте миокарда (в течение первых 12 ч), тромбозах и ТЭ. ЛС имеет обширный перечень противопоказаний. Побочные реакции: кровотечения, ТЭ (мобилизация тромба или его фрагментация); при многократном введении в плазме наблюдается повышение уровня печеночных ферментов, аллергические и анафилактические реакции (при быстром введении), бради- или тахикардия, артриты, васкулиты (в т.ч. геморрагические), нефриты, полинейропатия. Стрептокиназа противопоказана к применению при беременности (особенно в течение первых 18 недель) и в послеродовом периоде. Лекарственные взаимодействия: гепарин, производные кумарина, дипиридамол, НПВС, декстраны, вальпроевая кислота усиливают противосвертывающий эффект стрептокиназы и повышают риск кровотечений. Стрептокиназа несовместима с плазмозамещающими растворами. При массивном или неконтролируемом внутреннем кровотечении на фоне стрептокиназы рекомендуется назначение антифибринолитических средств. Стрептокиназа вводится внутривенно капельно под контролем тромбинового или частичного тромбoplastинового времени. ЛС выпускается в виде лиофилизированного порошка во флаконах по 1500000 МЕ.

В настоящее время широко используют фибринолитическое ЛС под названием **альтеплаза** (Актилизе) - рекомбинантный человеческий активатор плазминогена. ЛС представляет собой гликопротеин, который после системного введения находится в плазме в неактивной форме до момента связывания с фибрином. Альтеплаза активирует переход плазминогена в плазмин, что ведет к растворению фибринового сгустка. Альтеплаза метаболизи-

руется в печени. $T_{1/2}$ составляет 5 минут. Альтеплазу применяют при остром артериальном и венозном тромбозе, инфаркте миокарда (в первые 6-12 часов), массивной ТЭ легочной артерии. Форма выпуска: лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий (1 флакон - 20 мг, 50 мг) в комплекте с растворителем. Вводят внутривенно болюсом в течение 1-2 минут в дозе 10 мг, затем внутривенно капельно в течение 3 часов в дозе 90 мг (в течение 60 минут вводят 50 мг, а оставшиеся 40 мг вводят в течение 2-го и 3-го часа со скоростью 20 мг/час). Противопоказания к применению альтеплазы: геморрагические диатезы, кровотечения, тяжелые цереброваскулярные заболевания, перенесенная операция или травма давностью менее 1 недели, АГ II-III степени, инфекционный эндокардит, острый панкреатит, осложненный сахарный диабет, серповидно-клеточная анемия, детский возраст, беременность, лактация. С осторожностью назначается Актилизе пациентам с сопутствующими легочными заболеваниями и пациентам в возрасте старше 75 лет. При развитии кровотечений на фоне лечения альтеплазой показано переливание свежезамороженной плазмы; можно применять ингибиторы фибринолиза. Побочные реакции: диспепсия, повышение температуры тела, аллергические реакции, головные боли, кровотечения, реперфузионные аритмии. Риск кровотечений повышается при одновременном использовании производных кумарина, антиагрегантов, гепарина и других ЛС, угнетающих свертывание крови. Одновременное применение иАПФ и Актилизе может повышать риск анфилактоидных реакций.

Антиагреганты ингибируют агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, уменьшают их способность к склеиванию (агрегации) и прилипанию (адгезии) к эндотелию кровеносных сосудов. Антиагреганты не только предупреждают склеивание, но и вызывают дезагрегацию уже агрегированных тромбоцитов. Ингибиторами агрегации тромбоцитов (исключая гепарин) являются ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел, тиклопидин, дипиридамол, абциксимаб, тикагрелор, эптифибатид, тирофибан.

Выраженное антиагрегационное действие оказывает **АСК** (НПВС). АСК в дозе 75-150 мг/сутки снижает активность фермента циклооксигеназы-1, что тормозит синтез тромбоксанов, повышающих агрегацию тромбоцитов и эритроцитов.

Клопидогрел (Плавикс, Зилт, Агрегаль) - селективно и необратимо ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с рецепторами тромбоцитов и активацию комплекса GPIIb/IIIa, угнетая агрегацию тромбоцитов. Клопидогрел – пролекарство, которое активируется в печени при участии ферментов цитохром P450, включая CYP2C19. Клопидогрел быстро абсорбируется из ЖКТ, интенсивно метаболизируется в печени переходя на активный метаболит путём окисления и дальнейшего гидролиза (при первом прохождении через печень). Активный метаболит - тиольное производное - на настоящее время не идентифицированный, поэтому фармакокинетический профиль ЛС определяется кинетикой его основного циркулирующего метаболита – фармакологически неактивного производного карбоксилловой кислоты, концен-

трация которого в плазме крови составляет около 85% циркулирующего в плазме ЛС. C_{\max} данного метаболита в плазме крови после повторных приемов клопидогрела наблюдается приблизительно через 1 час после приема. Принимают клопидогрел внутрь по 1 капсуле (75 мг) 1 раз/сутки. Показания: профилактика ТЭ у пациентов с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или окклюзией периферических артерий. Лекарственное взаимодействие: при одновременном применении с НПВС повышается риск возникновения желудочно-кишечных кровотечений; при одновременном применении с АСК возможно усиление антиагрегантного действия. Клопидогрел повышает концентрацию в плазме крови фенитоина, толбутамин (может ингибировать активность изофермента CYP2C9). Безопасность применения клопидогрела при беременности не доказана. Побочные реакции: кровотечения; редко - геморрагический инсульт, нейтропения, тромбоцитопения, диспепсия, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, аллергические реакции. Форма выпуска: капсулы по 75 мг. С осторожностью применяют клопидогрел при повышенном риске кровотечений вследствие травмы, оперативных вмешательств, нарушениях системы гемостаза. При планируемых хирургических вмешательствах (если антиагрегантное действие нежелательно) клопидогрел отменяется за 7 дней до операции.

Тиклопидин (Тиклид) оказывает антитромботическое и антиагрегационное действие. Это ЛС похожее по своим свойствам на клопидогрел. Ингибирует фосфолипазу С, что приводит к обратимому торможению связывания тромбоцитов с фибриногеном и подавляет агрегацию тромбоцитов. C_{\max} в плазме достигается через 2 часа; биодоступность составляет 80-90% и возрастает на 10-20% после еды. Метаболизируется в печени с образованием четырех метаболитов, один из которых обладает фармакологической активностью. $T_{1/2}$ после однократного приема (250 мг) составляет около 13 часов, на фоне регулярного приема – 4-5 дней. Равновесная концентрация в крови создается через 2-3 недели. Выделяется с мочой в виде метаболитов. На 1/3 в неизменном виде выводится с желчью. ЛС снижает агрегацию тромбоцитов, не изменяя активности циклооксигеназы и фосфодиестеразы. Тормозит рост эндотелиальных клеток. Эффект проявляется через 24-48 часов после приема, достигает \max на 3-6-й день и продолжается 4-10 дней. Применяется тиклопидин при ИМ, для вторичной профилактики инсульта, при состояниях после протезирования клапанов сердца, аортокоронарного шунтирования и ангиопластики, тяжелом атеросклерозе периферических артерий, хроническом гломерулонефрите, диабетической ангиопатии. Категория действия на плод по FDA - В.

Побочные реакции тиклопидина: диспепсические явления, реже - кровотечения, гематурия, панцитопения, головокружение, головная боль, увеличение содержания холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы (в первые 1-4 месяца), аллергические реакции. Лекарственные взаимодействия: повышает ингибирующее влияние АСК и других НПВС на коллагениндуцируемую агрегацию

тромбоцитов и увеличивает риск кровотечений (на фоне гепарина и непрямых антикоагулянтов). Антациды, уменьшая всасывание, снижают концентрацию в плазме на 18%; циметидин, блокируя микросомальное окисление, снижает клиренс на 50%. На 15% уменьшается уровень дигоксина в крови и клиренс теофиллина. Увеличивает концентрацию фенитоина в плазме. Тиклопидин применяется внутрь во время еды по 250 мг 2 раза/сутки; при хорошей переносимости доза может быть увеличена до 750 мг/сутки. При почечной недостаточности показано снижение дозировки. В процессе лечения желателен контроль клеточного состава периферической крови и состояния свертывающей системы.

Дипиридамо́л (Курантил) оказывает антиагрегационное, антиадгезивное, сосудорасширяющее, артериодилатирующее действие. Влияет на первичную и на вторичную агрегацию тромбоцитов. Тормозит их адгезию, потенцирует антиагрегационный эффект простаглицина. В механизме действия существенное значение имеет ингибирование фосфодиэстеразы и повышение содержания цАМФ в тромбоцитах, что приводит к торможению их агрегации. Кроме этого, стимулируется высвобождение простаглицина эндотелиальными клетками, угнетается образование тромбосана А₂. Оказывает вазодилатирующее действие на коронарные сосуды путем ингибирования аденозиндезаминазы, тормозится обратный захват аденозина эритроцитами (возможно, путем влияния на специальный нуклеозидный транспортер в клеточной мембране) и повышается его концентрация в крови. Аденозин стимулирует аденилатциклазу и, в свою очередь, увеличивает содержание цАМФ в тромбоцитах. Наряду с этим он влияет на гладкую мускулатуру сосудов и препятствует высвобождению катехоламинов. $T_{1/2}$ составляет около 10 часов. Возможна кумуляция при нарушенной функции печени. В качестве антиагрегационного средства чаще используется в комбинации с АСК. Дипиридамо́л улучшает плацентарный кровоток, устраняет гипоксию тканей плода. ЛС является индуктором интерферона и повышает неспецифическую противовирусную резистентность. Применение: профилактика ТЭ, профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; лечение нарушений микроциркуляции любого генеза; профилактика ИБС и плацентарной недостаточности при осложненной беременности; лечение и профилактика ДВС-синдрома у детей при гриппе и ОРВИ. Противопоказания: острый коронарный синдром, декомпенсированная ХСН, артериальная гипотензия, тяжелая АГ, тяжелые аритмии, геморрагические диатезы, ХОБЛ, заболевания с повышенным риском развития кровотечений, печеночная и хроническая почечная недостаточности. Категория действия на плод по FDA - В.

Побочные реакции дипиридамо́ла: тахикардия, брадикардия, снижение АД при быстром внутривенном введении, тромбоцитопения, кровотечение, диспепсические явления, аллергические реакции, артрит, миалгия. Лекарственные взаимодействия: антациды уменьшают C_{max} дипиридамо́ла; АСК, непрямые антикоагулянты усиливают эффект дипиридамо́ла; гепарин, клопидогрел повышают риск развития геморрагических осложнений. Дипири-

дабол увеличивает эффекты аденозина и может препятствовать антихолинэстеразному эффекту ингибиторов холинэстеразы (возможно усугубление течения миастении). ЛС назначается внутрь и внутривенно. Доза подбирается индивидуально, в зависимости от показаний, тяжести заболевания, индивидуальной реакции пациента и составляет при приеме внутрь 50-600 мг/сутки.

Форма выпуска: таблетки по 0,025г и 0,075г; ампулы по 2 мл 0,5% раствора.

Тикагрелор (Брилинта) – антиагрегант, является селективным и обратимым антагонистом P2Y₁₂ рецептора к аденозиндифосфату (АДФ) и может предотвращать АДФ-опосредованную активацию и агрегацию тромбоцитов. Тикагрелор не взаимодействует с местом связывания самого АДФ, но его взаимодействие с P2Y₁₂ АДФ-рецептором тромбоцитов предотвращает активацию АДФ. После приема внутрь тикагрелор абсорбируется через 1,5 часа. Формирование из тикагрелора основного циркулирующего в крови метаболита AR-C124910XX (тоже активного) происходит через 2,5 часа. Прием тикагрелора начинают с однократной нагрузочной дозы 180 мг (2 таблетки по 90 мг) и затем продолжают прием по 90 мг 2 раза/сутки. Мах суточная доза тикагрелора при однократном приеме может составлять 900 мг. Продолжительность терапии тикагрелором составляет 12 месяцев. Начало действия тикагрелора на фоне совместного применения с АСК (75-150 мг/сутки) – 0,5 часа после приема в нагрузочной дозе 180 мг; C_{max} достигается через 2-4 часа после приема ЛС и поддерживается в течение 2-8 часов; конец действия ЛС наступает через 96 часов. Применение тикагрелора: профилактика атеротромботических осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией, ИМ и у лиц, перенесших чрезкожное коронарное вмешательство или аортокоронарное шунтирование.

Нежелательные реакции тикагрелора: одышка, желудочковая экстрасистолия, кровотечения, гиперурикемия, диспепсия, запор, аллергические реакции. Тикагрелор не выводится при гемодиализе, антидот не известен. Лекарственные взаимодействия: совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами CYP3A4 (кетоназол, кларитромицин, ритонавир, атазанавир) может увеличивать экспозицию этих ЛС и их совместное применение противопоказано. Индукторы CYP3A4 (рифампицин, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал) снижают экспозицию тикагрелора. Совместное применение симвастатина в дозе свыше 40 мг/сутки с тикагрелором может приводить к развитию побочных эффектов симвастатина. Совместное применение тикагрелора и субстратов CYP3A4 с узким терапевтическим индексом (цизаприд, алкалоиды спорыньи) не рекомендуется, т.к. может увеличиться экспозицию этих ЛС. Противопоказания: активное патологическое кровотечение; внутричерепное кровоизлияние в анамнезе; умеренная или тяжелая почечная и печеночная недостаточность; совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами CYP3A4; возраст до 18 лет. Не рекомендуется применять тикагрелор при беременности и в период грудного вскармливания. В случае наличия клинических показаний к назначению ЛС,

влияющих на гемостаз, их следует применять с осторожностью в комбинации с тикагрелором. Если пациент подвергается плановой операции и не желателен антитромботический эффект, терапию тикагрелором прекращают за 7 дней до операции.

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой по 0,09 г.

Абциксимаб (РеоПро) - антиагрегант нового поколения; является «химерным» моноклональным антителом. Получен биотехнологическим методом путем сочетания FАВ-фрагментов мышинных антител с иммуноглобулином человека. Обладает специфической способностью необратимо связываться с рецепторами Pb/IIIa тромбоцитов (вызывает изменение конформации связывающего аргинин-глицин-аспарагинатного участка рецептора), препятствуя тем самым фиксации фибриногена, фактора Виллебранда и других адгезивных молекул на указанных рецепторах, оказывая мощное антиагрегатное (антитромботическое) действие. В отличие от синтетических конкурентных ингибиторов Pb/IIIa рецепторов тромбоцитов (тирофибана, ламифибана и эптифибатида), абциксимаб характеризуется высоким и длительным сродством к указанным выше рецепторам, а также очень коротким периодом полувыведения в крови. В связи с этим при введении в ток крови оказывает немедленное действие, но для поддержания эффекта необходима непрерывная инфузия. Применяют абциксимаб в сочетании с АСК и внутривенной инфузией гепарина для предупреждения тромбозов после ангиопластических операций, при остром ИМ, нестабильной стенокардии у пациентов с высокой степенью риска ишемических осложнений. Вводят абциксимаб внутривенно болюсно при коронарной ангиопластике за 10-60 минут до операции по 0,25 мг/кг в течение 1 минуты, далее инфузионно со скоростью 0,125 мкг/кг в минуту (до 10 мкг в 1 мин.) в течение 12 часов. При нестабильной стенокардии введение ЛС начинают за 24 часа до операции чрезкожной реваскуляризации миокарда.

Побочные реакции: кровотечения, артериальная гипотензия, брадикардия, тромбоцитопения, редко – аллергические реакции. Абциксимаб противопоказан при внутренних кровотечениях, геморрагических диатезах, аневризме, тяжелой АГ, тромбоцитопении, тяжелом поражении почек или печени, беременности и кормлении грудью. Действие ЛС усиливается под влиянием антикоагулянтов, фибринолитиков и других антиагрегантов. Применяют абциксимаб только в условиях стационара. Взаимодействие с другими ЛС: гепарин, другие антикоагулянты, тромболитики и антитромбоцитарные ЛС могут вызывать усиление кровотечений.

Форма выпуска: 0,2% раствор для инъекций во флаконах по 5 и 20 мл.

Эптифибатид (Интегрилин) - антиагрегантное средство, блокатор гликопротеиновых Pb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Представляет собой синтетический циклический гептапептид, содержащий 6 аминокислот и меркаптопропиононовый остаток - дезаминоцистеинил. Является ингибитором агрегации тромбоцитов, принадлежащим к классу RGD-миметиков (аргинин-глицин-аспартат). Обратимо подавляет агрегацию тромбоцитов, предупре-

ждая связывание фибриногена, фактора Виллебранда и других адгезивных лигандов с гликопротеиновыми IIb/IIIa рецепторами тромбоцитов. Действие эптифибатида наступает сразу же после внутривенного струйного введения в дозе 180 мкг/кг. Через 4 часа после прекращения инфузии в дозе 2 мкг/кг/мин функция тромбоцитов достигает более 50% от исходного уровня. Эптифибатид не оказывает заметного влияния на протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Равновесная концентрация достигается в течение 4-6 часов. Связывание с белками плазмы крови составляет 25%. $T_{1/2}$ - 2,5 часа. Выводится с мочой преимущественно в неизменном виде и частично в виде метаболитов. Назначается в комбинации с АСК и гепарином при остром коронарном синдроме (ОКС), для профилактики тромботической окклюзии пораженной артерии и острых ишемических осложнений при проведении чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА), включая стентирование. Эптифибатид применяют внутривенно болюсно (180 мкг/кг) в сочетании с капельным введением (1-2 мкг/кг/минуту), которое продолжают до 72 часов.

Побочные реакции: кровотечения, тромбоцитопения. Противопоказания: геморрагический диатез в анамнезе или выраженные патологические кровотечения в предыдущие 30 дней, выраженная артериальная гипертензия (САД выше 200 мм рт. ст. или ДАД выше 110 мм рт. ст.) на фоне антигипертензивной терапии, большие хирургические вмешательства в течение предыдущих 6 недель, инсульт в течение предыдущих 30 дней или геморрагический инсульт в анамнезе, одновременное или запланированное применение другого ингибитора IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов для парентерального введения, зависимость от гемодиализа в связи с почечной недостаточностью, повышенная чувствительность к любому из компонентов ЛС. Взаимодействия эптифибатида с другими ЛС не выявлено, но эптифибатид применяется с осторожностью совместно с тромболитиками, пероральными антикоагулянтами, декстраном, аденозином, НПВС, сульфинпиразоном, простацклином, дипиридамолом, тиклопидином и клопидогрелем.

Форма выпуска: раствор для внутривенного введения во флаконах по 10 мл (в 1 мл содержится 0,002 г).

Тирофибан (Аграсат) - антиагрегантное средство, производное тирозина, непептидный ингибитор тромбоцитарного гликопротеина IIb/IIIa для внутривенного введения. Подобно абциксимабу и эптифибатида блокирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином. Связывание фибриногена с фактором Виллебранда и гликопротеином IIb/IIIa приводит к агрегации тромбоцитов и тромбообразованию. Тирофибан обратимо ингибирует рецепторы на активированных тромбоцитах даже в присутствии агонистов агрегации (например, тромбина), что отличает его от АСК. У пациентов с ОКС сочетанное назначение с гепарином более эффективно, чем монотерапия гепарином. Противопоказания к назначению тирофибана: острый перикардит, тяжелая АГ, аневризма сосудов и злокачественная опухоль головного мозга, артериовенозные пороки развития, расслаивающая аневризма аорты,

коагулопатии, недавние, в течение 6 недель, хирургические вмешательства или травмы, острые кровотечения (и в течение 30 дней после них); тирофибан-индуцированная тромбоцитопения, беременность, период лактации.

Побочные реакции тирофибана: кровотечения, периферические отеки, снижение АД, синусовая брадикардия, вазовагальный рефлекс, аллергические реакции, тромбоцитопения. При тирофибанассоциированных кровотечениях необходима его отмена. Тирофибан может быть удален с помощью гемодиализа. Тирофибан применяется внутривенно капельно: в комбинации с АСК и гепарином: взрослым – 0,4 мкг/кг/минуту в течение 30 минут, затем в поддерживающей дозе 0,1 мкг/кг/минуту; в комбинации с гепарином в течение 48-108 часов; в комбинации с АСК (без гепарина): взрослым – 0,6 мкг/кг/мин в течение 30 минут, далее 0,15 мкг/кг/мин в течение 47,5 часов. В период лечения необходим контроль АЧТВ, гематокрита, гемоглобина, количества тромбоцитов. Взаимодействия тирофибана: антикоагулянты, тромболитики увеличивают риск кровотечения. Большие дозы салицилатов (6 г/сутки и более) повышают риск развития гипопротромбинемии. Левотироксин, омепразол увеличивают клиренс тирофибана. Действие тирофибана усиливается при совместном назначении с гинкго билоба, имбирем, луком, чесноком. Не рекомендуется одновременный прием с любыми ингибиторами агрегации тромбоцитов.

Форма выпуска: 0,025% концентрат для инфузионных растворов во флаконах по 50 мл.

Вопросы для самоконтроля:

1. К какой группе ЛС, влияющих на гемостаз, относится гепарин?
2. Назовите преимущества низкомолекулярных гепаринов перед нефракционированным гепарином.
3. В чем отличие фондапаринукс натрия (Арикстра) от других низкомолекулярных гепаринов?
4. Объясните механизмы действия пероральных прямых антикоагулянтов ривароксабана (ксарелто) дабигатрана этексилат (прадакса).
5. Какой показатель свертывающей системы крови необходимо контролировать во время терапии варфарином?
6. Назовите наиболее значимые лекарственные взаимодействия варфарина, повышающие риск кровотечения.
7. Назовите антиагреганты, блокирующие пуриновые рецепторы тромбоцитов и препятствующие стимулирующему действию на них АДФ. Какие нежелательные реакции возможны у пациентов, получающих ЛС данной группы, при оперативных вмешательствах и травмах?
8. Назовите антидоты при передозировке гепарина и варфарина.
9. Какие продукты питания усиливают и ослабляют действие варфарина?
10. Возможна ли экстренная экстракция зуба у пациента, принимающего варфарин?

Антигеморрагические и гемостатические средства

Антитромботическая терапия, несмотря на тщательный клинический и лабораторный контроль, сопровождается явлениями передозировки ЛС, особенно опасными у лиц пожилого возраста. Лабораторным тестом передозировки антитромботических ЛС является исследование мочевого осадка на эритроцитурию (2 раза в неделю); при лечении тромболитиками и антикоагулянтами - анализ кала на скрытую кровь (независимо от вида антитромботической терапии). Геморрагические осложнения и их высокий риск при применении антикоагулянтов непрямого действия частично обусловлены неадекватной дозировкой ЛС и отчасти отсутствием полноценного лабораторного контроля. Любая терапия антитромботическими ЛС предполагает обязательное наличие в клинике гемостатических средств. При передозировке антитромботических ЛС наиболее эффективны ингибиторы фибринолиза (ε-аминокапроновая, парааминобензойная и аминотетрациклогексановая кислоты и др). Антидоты гепарина (протаминасульфат и полибрен) быстро нейтрализуют антикоагулянтное действие гепарина. Наилучшим средством восстановления уровня прокоагулянтов в крови является введение Конакиона (витамин К₁). Хорошим проагрегантным свойством обладают этамзилат (Дигинон) и ингибиторы фибринолиза. Рекомендуется обоснованно использовать активные гемостатические ЛС, в первую очередь, антифибринолитические средства, так как они могут индуцировать тромбоэмболические осложнения.

Антигеморрагические и гемостатические средства – это вещества, применяемые для остановки кровотечения. Они имеют различный механизм действия.

Классификация:

- средства местного применения,
- средства заместительной терапии,
- витамины группы К,
- антидоты гепарина,
- ингибиторы фибринолиза,
- ангиопротекторы.

Средства для местного применения представляют собой губку или другой пористый материал, который накладывают на кровоточащую поверхность. Материал может быть пропитан прокоагулянтами (тромбином, фибриногеном, фактором VIII, XIII и т.д.) или веществами, активирующими местный гемостаз (ε-аминокапроновая кислота). ЛС способствует локальному образованию фибриновых и смешанных тромбов в артериолах, венах и капиллярах. Применяют губки при поверхностных кровотечениях. В эту группу входят гемостатические коллагеновые губки (Губка гемостатическая коллагеновая, Губка коллагеновая Метуракол, Комбутек-2, Тромбокол, Тахокомб), желпластан, желатин (Гельфоум), тромбин, фибриноген, изогенная фибрин-

ная пленка, фибриновый клей (Тиссукол кит). Стандартные губки имеют размеры 50x50 мм или 100x100 мм.

Гемостатическая губка - антигеморрагическое средство. Гемостатическая губка останавливает кровотечение, способствует восстановлению поврежденных тканей, ограничивая их травматизацию, защищает от негативных внешних воздействий и предохраняет рану от бактериального загрязнения. Губка является сорбентом и антисептиком. Сырьем для изготовления губки является коллагеновый раствор, который получают из кожи и сухожилий крупного рогатого скота. Дополнительно в губки добавляют борную кислоту и фурацилин. Губка гемостатическая коллагеновая хорошо рассасывается в полости раны. **Губка гемостатическая коллагеновая** выпускается в виде сухих пористых, мягких и эластичных пластин. Пластины губки хорошо впитывают жидкость и при этом немного набухают. В холодной воде и органических веществах губка не растворяется, но в горячей воде наступает контракция и частичное растворение губки. Губка гемостатическая может применяться при разнообразных капиллярных кровотечениях. Используют ее только местно для тампонирования раны. Примерно за 3-5 минут губка полностью напитывается кровью и плотно прилегает к краям раны. В случае если кровотечение из раны не прекратилось, можно использовать еще одну губку, ее накладывают поверх первой. После остановки кровотечения губку фиксируют при помощи наложения П-образного шва. Чтобы усилить эффект от применения губки ее рекомендуют смочить раствором тромбина. Побочные действия и противопоказания: аллергические реакции; при известной гиперчувствительности к фурацилину и другим нитрофуранам гемостатическая губка не применяется. При использовании губки возможно вторичное инфицирование раны. Губки не используются при кровотечениях из крупных сосудов.

Гемостатическая губка с амбеном (препятствует растворению кровяных сгустков). В состав данной губки также входит плазма человеческой крови и хлорид кальция. Губку с амбеном выпускают в форме сухого вещества, упакованного во флаконы. При использовании губки с амбеном содержимое флакона используется для тампонирования раневой поверхности, а губку необходимо придавливать марлевым тампоном или хирургическим инструментом на протяжении 3-5 минут. При необходимости после засыпания губки на поврежденную поверхность туда можно добавить марлевый тампон и оставить его в полости раны до 1 суток.

Губка коллагеновая Метуракол 5x5 см содержит в 1 грамме сухой губки метилурацила 0,05 г, коллагена сухого или массы коллагеновой до 1 грамма. Оказывает противовоспалительное действие, ускоряет процессы клеточной регенерации в ранах, ускоряя рост грануляций и эпителизацию. При наложении на рану содержащая метилурацил губка плотно прилегает к ее поверхности, впитывает раневое отделяемое, набухает и постепенно лизируется, высвобождая входящий в ее состав метилурацил. Губка не применяется при избыточности грануляций и индивидуальной непереносимости метилу-

рацила. Побочное действие: боли в области раны (стягивание при высыхании губки, для устранения следует, не снимая губки, смочить ее раствором фурациллина или 0,25% раствором прокаина). Перевязку рекомендуется производить 1 раз в 2-3 дня, т.к. за этот срок губка полностью лизируется. Если губка не рассосалась, и нет показаний для перевязки, ее не снимают до полного заживления или заполнения раны грануляционной тканью на всю глубину.

Комбутек-2 - дерматопротекторное средство для защиты раневых и ожоговых поверхностей, оказывает антисептическое действие, способствует развитию грануляций. Прикладывают пластину к ране пористой поверхностью и фиксируют 1-2 слоями марли без ваты.

Побочные реакции: вторичная инфекция; аллергические реакции.

Тромбокол губка гемостатическая стерильная для местного применения 50x50 мм. Состав: сангвиритрин, тромбоцитарная масса. Оказывает местное гемостатическое и антибактериальное действие, стимулирует заживление ран. Губка в месте применения полностью рассасывается. Применяется для гемостаза после экстракции зубов, профилактики и лечения альвеолитов, остановки носовых кровотечений, а также в хирургической практике для местной остановки капиллярных и паренхиматозных кровотечений во время хирургических вмешательств. Побочное действие: аллергические реакции.

Тахокомб - абсорбирующая гемостатическая губка белого цвета с желтым покрытием на одной стороне. 1 см² губки содержит фибриноген 5,5 мг, тромбин 2 МЕ и вспомогательные вещества: альбумин, аргинина гидрохлорид, коллаген, натрия хлорид, натрия цитрат, рибофлавин. При контакте с кровоточащей раной или другими жидкостями организма содержащиеся в покрывающем слое факторы свертывания крови высвобождаются, и тромбин превращает фибриноген в фибрин. Апротинин препятствует преждевременному фибринолизу плазмином. 3-5 минут пластина должна быть прижата к раневой поверхности. В организме компоненты пластины подвергаются ферментативному расщеплению в течение 3-6 недель. Сторону, покрытую факторами свертывания и помеченную желтым цветом, наносят на раневую поверхность и прижимают в течение 3-5 минут. Стерильными ножницами можно вырезать пластины требуемого размера. Неиспользованные фрагменты пластины подлежат уничтожению. Форма выпуска: пластина размером: 9,5x4,8x0,5 см; по 1, 5 и 10 штук в стерильной упаковке; пластина размером: 2,5x3x0,5 см; по 1 и 3 штуки в стерильной упаковке; пластина размером: 4,8x4,8x0,5 см; по 2 штуки в стерильной упаковке.

Желпластан - гемостатик местного действия: ускоряет процесс тромбообразования на месте нанесения, прилипает к поврежденной кровоточащей поверхности, обеспечивая гемостаз. Обладает антибактериальной активностью, рассасывается в тканях организма. Сразу после осушения кровоточащей раневой поверхности порошок наносят равномерным слоем и прижимают марлевой салфеткой до полной остановки кровотечения. При недостаточной толщине слоя порошка на поверхности может выступить не свернувшаяся кровь. В этом случае следует приподнять марлевую салфетку и на крово-

точащие участки досыпать из флакона дополнительное количество лекарственного средства, а затем вновь прижать салфеткой. После окончательной остановки кровотечения избыток порошка удаляют. Доза зависит от интенсивности кровотечения и площади геморрагической поверхности. Максимальный расход на одного пациента обычно не превышает 15 грамм, возможно повышение дозы. При использовании желпластана нельзя применять лекарственные средства, снижающие свертывание крови. Возможны аллергические реакции на ЛС.

Желатин (Гельфоум) - гемостатическое средство для местного применения, приготовленное из очищенного желатина свиной кожи. Абсорбирует и удерживает объем жидкости, в 45 раз превышающий собственный вес. При наложении непосредственно на кровоточащие поверхности способствует формированию искусственного тромба путем образования механической матрицы, физические свойства которой обеспечивают структурную поддержку сгустка. Свертывающий эффект обусловлен высвобождением тромбопластина из тромбоцитов вследствие их повреждения при контакте мембран с ячейками искусственной матрицы. Тромбопластин инициирует процесс свертывания, стимулируя превращение протромбина в тромбин при участии ионов Ca^{2+} . Тромбин способствует переходу фибриногена в фибрин. Гельфоум применяется для остановки кровотечения при хирургических вмешательствах (в т.ч. в челюстно-лицевой хирургии). Побочные действия: гипертермия, инкапсуляция жидкости, образование гематомы. При восстановительных операциях по поводу разрыва сухожилий - выраженный фиброз, длительная фиксация сухожилия. В назальной хирургии - токсический шок. Способ применения: отрезанный кусок губки требуемого размера (сухой или смоченный стерильным 0,9% раствором NaCl) накладывают непосредственно на место кровотечения, держат на месте, слегка придавливая ватным тампоном или марлевой салфеткой, до остановки кровотечения. Используется минимально необходимое для остановки кровотечения количество губки. Стерильную губку не следует использовать для закрывания разрезов кожи, т.к. она мешает заживлению кожного разреза. Нельзя допускать попадания губки внутрь сосудов (риск эмболии). Не рекомендуется смачивание и посыпание гельфоума растворами и порошками антибиотиков.

Тромбин является естественным компонентом свертывающей системы крови, образуется в организме из протромбина при ферментативной активации последнего тромбопластином. Тромбин получают из плазмы крови доноров. Раствор тромбина применяют только местно для остановки кровотечений из капилляров и паренхиматозных органов, кровотечений из костной полости, десен, апластической и гипопластической анемии. При кровотечениях из крупных сосудов тромбин не применяют. Перед употреблением, в асептических условиях, вскрывают ампулу с тромбином и стерильным шприцем вводят в нее стерильный изотонический раствор натрия хлорида комнатной температуры. Количество раствора зависит от количества содержащегося в ампуле тромбина. Раствором тромбина пропитывают стерильную

гемостатическую губку, или губку гемостатическую коллагеновую, или стерильный марлевый тампон, который накладывают на кровоточащую рану. Марлевый тампон удаляют сразу после остановки кровотечения или при очередной перевязке. Гемостатическую губку, пропитанную тромбином, можно оставить в ране, так как она рассасывается. Введение тромбина в вену и в мышцы не допускается (образование сгустка крови в сосуде). Форма выпуска: стеклянные флаконы или в ампулы по 10 мл, содержащих не менее 125 единиц активности. Количество ЛС и активность указывают на флаконе или ампуле.

Фибриноген - гемостатическое средство, естественный составной компонент крови. Получают из плазмы крови доноров. Переход фибриногена в фибрин, происходящий под влиянием тромбина, обеспечивает конечную стадию процесса свертывания крови - образование тромба. В стоматологической практике применяют местно в составе комбинированных лекарственных средств. Доза зависит от клинической ситуации и применяемого ЛС. Местно применяют в комбинации с коллагеном, апротинином, тромбином. Форма выпуска: герметически укупоренные стеклянные флаконы емкостью 250 мл или 500 мл.

Пленка фибриновая изогенная представляет собой фибрин, полученный из фибриногена плазмы крови человека и пропитанный водным раствором глицерина. Оказывает гемостатическое действие, способствует регенерации тканей и заживлению ран. В организме рассасывается. Применяется местно. Противопоказана при гнойном раневом отделяемом. Форма выпуска: пленка в стеклянной пробирке.

Выпускается также **губка фибриновая изогенная**. Пористый фибрин, получаемый из плазмы крови человека. Сухая пористая масса белого или кремового цвета, размером 2x2x1 или 6x2x1 см. Применяется местно, для гемостаза при травмах и операционных кровотечениях. Губка, оставленная в ране, рассасывается.

Фибриновый клей (Тиссукол кит) - гемостатическое ЛС; состоит из лиофилизированного концентрата клеящего белка для приготовления раствора Тиссукола в комплекте с раствором апротинина (бычьего) активностью 3000 единиц инактивации кининогенов (ЕИК) и лиофилизированного тромбина 4 или тромбина 500 (человеческого) в комплекте с раствором хлорида кальция 40 ммоль/л. Выпускается ЛС в наборах для приготовления по 0,5; 1; 2 и 5 мл растворов Тиссукола и тромбина. Раствор, образующийся в результате смешивания двух компонентов набора, превращается в белую эластичную массу, плотно прилипающую к тканям. Скорость формирования пленки зависит от концентрации тромбина. При концентрации тромбина 4 МЕ/мл процесс происходит за 30-60 секунд, при концентрации тромбина 500 МЕ/мл - за несколько секунд. Высокую концентрацию тромбина используют для остановки кровотечений, а низкую - для склеивания тканей. В ходе заживления раны фибриновый слой полностью рассасывается. Тиссукол Кит применяется при диффузных кровотечениях после операций. Побочные действия:

аллергические реакции. Местно наносится тонким слоем Тиссукол-тромбиновый раствор или его компоненты. Доза зависит от размеров поверхности и метода нанесения: 1 мл раствора Тиссукола и 1 мл раствора тромбина достаточно для заклеивания не менее 10 см² площади поверхности, при распылении этого количества клея хватит для обработки 25-100 см². Предварительно смешанные компоненты клея могут быть нанесены с использованием системы дуплоджект (с распылительной головкой, аппликационной иглой, аппликационным катетером), необходимо фиксировать склеенные части в течение 3-5 минут.

В Республике Беларусь производятся наборы лекарственных средств (фибриноген, тромбин, раствор кальция хлорида) для получения гемостатического геля местного применения **фибринонат** и **фибринонат М**. При применении фибриноната («фибриновый клей быстрого действия») и фибриноната М («фибриновый клей медленного действия») не образуется рубцов. Набор «Фибринонат» – сочетание фибриногена с высокоактивным тромбином, обеспечивающий быстрое гемостатическое действие и предназначен для остановки кровотечений, «склеивания» паренхиматозных тканей. Набор «Фибринонат-М» – композиция с низкоактивным тромбином, которая используется для ускорения заживления ран, склеивания нервной ткани и др.

Средства заместительной терапии представляют собой компоненты донорской крови и используются при массивных кровопотерях.

Агемфил А (Гемоктин, Иммунал, Эмоклот Д.И., Гемофил М) - гемостатическое средство, применяемое при гемофилии А. Способствует переходу протромбина в тромбин и образованию фибринового сгустка. У пациентов с гемофилией А $T_{1/2}$ составляет 12 часов. Активность фактора свертывания VIII снижается на 15% в течение 12 часов. При повышении температуры $T_{1/2}$ фактора свертывания VIII может уменьшиться. Режим дозирования устанавливают индивидуально при постоянном контроле фактора свертывания VIII. Вводят ЛС внутривенно. Доза зависит от величины необходимого повышения уровня активности фактора свертывания VIII (определяется тяжестью кровотечения), а также от массы тела пациента. Лекарственное взаимодействие: даназол повышает активность фактора свертывания VIII. Данные о безопасности применения фактора свертывания VIII при беременности и в период лактации отсутствуют. Побочные реакции: аллергические реакции, головная боль. Показания для применения агемфила А: профилактика и лечение кровотечений при гемофилии А, приобретенной недостаточности фактора свертывания VIII.

Агемфил В (Октанайн) содержит очищенный концентрат фактора IX свертывания крови, который получают из пула свежемороженой плазмы крови доноров. Фактор свертывания крови IX оказывает гемостатическое действие; повышает содержание фактора IX в плазме, восстанавливает гемостаз у пациентов с его дефицитом. Активная форма фактора IX - фактор IXa - в комбинации с фактором VIII активизирует фактор X, который способствует

переходу протромбина в тромбин и образованию фибринового сгустка. Увеличивает уровень в плазме витамин К-зависимых факторов коагуляции (II, VII, IX и X). $T_{1/2}$ - 20 часов. ЛС применяют только внутривенно после полного растворения в 20 мл воды для инъекций. Форма выпуска: порошок для приготовления раствора для инфузий фактор свертывания IX человеческий по 250 МЕ в 1 флаконе. Доза агемфила В для однократного введения и продолжительность лечения зависит от степени тяжести дефицита фактора IX, клинического состояния пациента, а также от места и объема кровотечения. При обширных хирургических вмешательствах уровень фактора IX следует поддерживать на уровне не менее 50%. С этой целью трансфузии агемфила В могут повторяться каждые 6-12 часов в течение 10-14 дней. Схема профилактического лечения подбирается индивидуально. Для поддерживающей терапии у пациентов с тяжелой формой гемофилии эффективной является доза 20-30 МЕ/кг агемфила В 3 раза в неделю с целью поддержания 3-5% уровня фактора IX в плазме крови. Агемфил В нельзя вводить в одном шприце с любыми другими медицинскими ЛС. Неизвестно, может ли Агемфил В вызывать повреждения плода или использоваться при беременности. Побочные реакции: быстрое введение ЛС иногда вызывает кратковременное повышение температуры тела, головную боль, тахикардию, парестезии, боль в спине, послеоперационный тромбоз, аллергические реакции, снижение резистентности к инфекционным заболеваниям. Агемфил В применяется для лечения и профилактики кровотечений у пациентов гемофилией В, а также при проведении экстренного или планового хирургического вмешательства. Противопоказан агемфил В при остром тромбозе, ИМ, дефиците фактора VII, острой печеночной недостаточности.

Витамины группы К (K_1 и K_2). Для витамина K_1 сохранено название «филлохинон», а для витаминов группы K_2 введено название «менахинон» с указанием числа изопреновых звеньев. В частности, для витамина K_2 рекомендовано название «мена-хинон-6», где цифра 6 обозначает число изопреновых звеньев в боковой цепи. Витамин K_1 (филлохинон) впервые был изолирован из люцерны. Витамин K_2 открыт в растениях и в организме животных. Помимо витаминов K_1 и K_2 , синтетический аналог витамина К, лишенный боковой цепи в положении 3, называют витамином K_3 (менадион, или 2-метил-1,4-нафто-хинон). Он является провитамином и обладает витаминными свойствами и высокой антигеморрагической активностью. Витамин K_3 является жирорастворимым, на его основе были синтезированы десятки растворимых в воде производных, одно из которых нашло широкое применение в медицинской практике - натриевая соль бисульфитного производного витамина K_3 (Викасол).

Викасол (витамин K_3) - синтетический водорастворимый аналог витамина К. Участвует в образовании протромбина. Показания к применению: паренхиматозные и капиллярные кровотечения. Применяется при подготовке к хирургическим операциям и после них; при применении антикоагулянтов - антагонистов витамина К: фенилина, неодикумарина, варфарина. Примене-

няется внутрь взрослым 15-30 мг/сутки; внутримышечно 10-15 мг/сутки. Вышие дозы для взрослых внутрь: разовая - 30 мг, суточная - 60 мг; внутримышечно: разовая - 15 мг, суточная – 30 мг в 2-3 приема 3-4 дня подряд; после перерыва на 4 дня курс лечения повторяют. Перед операцией ЛС назначают за 2-3 дня. Побочные реакции: гиперпротромбинемия и гипертромбинемия, гипербилирубинемия; в единичных случаях у детей развивается отравление, которое проявляется судорогами. Противопоказания: тромбоэмболии. Форма выпуска: порошок; таблетки по 15 мг; ампулы по 1 мл 1% раствора.

Антидоты гепарина

Протамина сульфат является специфическим антагонистом гепарина. 1 мг протамина сульфата нейтрализует 80-120 ЕД гепарина в крови. Комплексообразование обусловлено обилием катионных групп (за счет аргинина), которые связываются с анионными центрами гепарина. Действие гепарина после внутривенного введения наступает мгновенно и продолжается в течение 2 часов. После внутривенного введения образуется комплекс протамин-гепарин, который может разрушаться с высвобождением гепарина. Раствор протамина сульфата вводят медленно внутривенно струйно или капельно и подкожно. Доза ЛС зависит от способа введения гепарина. Вычисленную дозу растворяют в 300-500 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Не рекомендуется вводить более 150 мг протамина сульфата в течение 1 часа. При болюсных инъекциях гепарина доза протамина сульфата уменьшается в зависимости от времени, прошедшего от момента введения гепарина, который непрерывно удаляется из организма (Таблица 5).

Таблица 5. Дозы протамина сульфата при передозировке гепарина

Время, после введения инъекции гепарина	Доза протамина сульфата на 100 МЕ гепарина
15-30 минут	1-1,5 мг
30 - 60 минут	0,5-0,75 мг
свыше 2 часов	0,25-0,375 мг

Если гепарин вводился внутривенно капельно, необходимо немедленно прекратить инфузию и ввести 25-30 мг протамина сульфата. При подкожных инъекциях гепарина доза протамина сульфата составляет 1-1,5 мг на каждые 100 МЕ гепарина. Первые 25-50 мг протамина сульфата следует ввести внутривенно медленно, а оставшуюся дозу вводят внутривенно капельно в течение 8-16 часов. Возможно дробное введение протамина сульфата под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). При использовании экстракорпорального кровообращения во время оперативного вмешательства доза протамина сульфата составляет 1,5 мг на каждые 100 МЕ гепарина. При определении дозы протамина необходимо учиты-

вать путь введения гепарина. Максимальная длительность лечения составляет 3 дня.

Побочные реакции: снижение АД, брадикардия, диспепсия, аллергические реакции. Применение во время беременности и в период лактации возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода. Передозировка лекарственного средства может сопровождаться кровотечением (обладает собственной антикоагулянтной активностью). Лечение - симптоматическое.

Взаимодействие с другими ЛС: протамина сульфат несовместим с цефалоспоридами и пенициллинами. Является антагонистом низкомолекулярных гепаринов. Может повышать интенсивность и длительность действия недеполяризующих миорелаксантов.

Форма выпуска: раствор для внутривенного введения 10 мг/мл по 2 мл или 5 мл в ампулах.

Протамин-хлорид (1% раствор) используется редко и также является высокоэффективным антагонистом гепарина.

В последнее время все шире применяют синтетические полимеры как антидоты гепарина. **Полибрэн** - синтетический антагонист гепарина, обладает большой устойчивостью, быстрым действием, стабильностью эффекта. Выпускается в виде 1% раствора для внутривенного введения в ампулах по 10 мл. ЛС растворяют в изотоническом растворе хлорида натрия или в 5% растворе глюкозы до концентрации 0,1%, вводят внутривенно медленно из расчета 1 мг на каждые 100 ЕД гепарина.

Антифибринолитические средства

Антифибринолитические средства (греч. anti- против + фибринолиз; синонимы ингибиторы фибринолиза) - ЛС, понижающие фибринолитическую активность крови.

Различают синтетические антифибринолитические средства (АС): аминокaproновая, аминометилбензойная и транексамовая кислоты и АС животного происхождения (получают из легких убойного скота) - апротинин (Антагозан, Гордокс, Контрикал, Трасилол и др.). Антифибринолитические средства животного происхождения имеют полипептидное строение и являются поливалентными ингибиторами протеиназ плазмы, клеток крови и тканей. Они угнетают активность фибринолизина (плазмина), трипсина, химотрипсина и калликрейна, образуя с молекулами этих ферментов малодиссоциирующие комплексы. Антифибринолитический эффект синтетических АС обусловлен их угнетающим влиянием на тканевые активаторы, способствующие превращению профибринолизина (плазминогена) в фибринолизин, и прямым ингибирующим действием на фибринолизин (в меньшей степени). Применяются антифибринолитические средства при передозировке фибринолитических средств и кровотечениях, связанных с усилением фибринолитической активности крови (хирургические операции на легких, щитовидной, поджелудочной и предстательной железах), акушерских кровотечениях

(преждевременная отслойка плаценты), панкреатите и др. Иногда антифибринолитические средства используют при кровоточивости тканей, например при гемофилии.

Противопоказаны антифибринолитические средства при склонности к тромбозам и эмболиям. Синтетические АС противопоказаны при нарушениях функций почек.

Побочные реакции антифибринолитических средств животного происхождения: резкое снижение АД и увеличение ЧСС; при быстром введении - тошнота, рвота; аллергические реакции. Синтетические антифибринолитические средства могут вызывать тошноту, рвоту, понос, головокружение, слезотечение, воспаление слизистых оболочек верхних дыхательных путей, аллергические реакции; в редких случаях возникает мышечная слабость, что требует немедленной отмены ЛС.

Аминокапроновая кислота блокирует активаторы плазминогена и плазмин, и, частично, кинины; обладает противоаллергической активностью, угнетает образование антител, повышает антитоксическую функцию печени. Применяется для остановки кровотечений, связанных с повышением фибринолиза, а также при массивных трансфузиях консервированной крови в случае опасности развития вторичной гипофибриногенемии. Внутрь назначают по 100 мг/кг каждые 4 часа, растворяя порошок в сладкой воде или запивая ею. Суточная доза составляет 10-15 грамм. При острой гипофибриногенемии вводят внутривенно капельно до 100 мл 5% раствора, при необходимости вливание повторяют с 4-часовыми промежутками. Лечение аминокапроновой кислотой необходимо проводить под контролем фибринолитической активности крови и содержания в ней фибриногена, при внутривенном введении динамически исследуют коагулограмму пациента. Противопоказано применение ЛС при беременности и с осторожностью применяется у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения.

Форма выпуска: порошок; стерильный 5% раствор в 0,9% растворе натрия хлорида во флаконах по 100 мл.

Аминометилбензойная кислота (Амбен, Гумбикс, Памба) более активна, чем аминокапроновая кислота. Применяется при кровотечениях, связанных с повышением фибринолиза, а также при геморрагических диатезах, обусловленных тромбоцитопенией. Внутрь назначают по 1-2 таблетки 3-4 раза/сутки. При остром генерализованном фибринолизе вводят либо внутривенно (струйно или капельно) по 50-100 мг (в 5% растворе глюкозы или 0,9% растворе натрия хлорида), либо вводят внутримышечно по 100 мг. Лечение проводят под контролем коагулограммы. Дополнительные побочные реакции: снижение или повышение АД, редко - ортостатическая гипотензия. Дополнительные противопоказания: I триместр беременности, кровоизлияние в стекловидное тело, гиперкоагуляционная фаза коагулопатии потребления. ЛС следует применять с осторожностью во II и III триместрах беременности и в период лактации. Аминобензойная кислота входит в состав гемостатиче-

ской губки для местного применения, содержащей также плазму донорской крови и кальция хлорид.

Форма выпуска: таблетки по 0,1 и 0,25 г; 1% раствор в ампулах по 5 мл.

Транексамовая кислота (Трансамча, Экзацил) ингибирует активаторы пламиногена и плазмин, а также подавляет образование кининов и пептиды, участвующие в воспалительных и аллергических реакциях. Применяется для остановки кровотечений, обусловленных повышением общего фибринолиза, и в качестве противоаллергического, противовоспалительного средства при наследственном ангионевротическом отеке, экземе, аллергическом дерматите, крапивнице, лекарственных и токсических сыпях, стоматите, тонзиллите, фарингите и ларингите. Внутрь назначают по 1-1,5 г 2-4 раза в сутки в течение 3-15 дней. Внутривенно вводят в разовой дозе 10-15 мл/кг, инфузии при необходимости повторяют с интервалом 6-8 ч. В случае нарушения выделительной функции почек дозы уменьшают в зависимости от концентрации креатинина в крови. Дополнительные побочные реакции: сыпь, кожный зуд, сонливость, нарушение цветового зрения. Перед началом и в процессе лечения транексамовой кислотой необходим офтальмологический контроль с исследованием остроты зрения, цветоощущения, глазного дна.

Форма выпуска: таблетки по 250 и 500 мг; 10% раствор для приема внутрь в ампулах по 10 мл (100 мг в 1 мл); 5% и 10% раствор для инъекций в ампулах по 5 мл (50 или 100 мг в 1 мл).

Апротинин (Антагозан, Гордокс, Контрикал, Трасилол и др.) применяется при кровотечениях вследствие гиперфибринолиза, а том числе во время беременности, родов и в послеродовом периоде; при гиперменорее: в начальной фазе коагулопатии в качестве вспомогательного средства; после применения гепарина и замещения факторов свертывания крови. Используется также при экстракорпоральном кровообращении, остром и хроническом панкреатите, некрозе поджелудочной железы, ангионевротическом отеке, шоке, обширных и глубоких повреждениях тканей при травмах. При кровотечениях и кровоизлияниях, связанных с гиперфибринолизом, назначают в дозе 100000-500000 ЕД, при коагулопатиях - 1000000 ЕД и более. В акушерской практике ЛС вводят в дозе 1000000 ЕД, затем каждый час по 200000 ЕД до остановки кровотечения. При локальных кровотечениях ЛС можно применять местно: аппликации марли, пропитанной раствором апротина (100000 ЕД). Дополнительные противопоказания: I и II триместры беременности, ДВС-синдром, за исключением фазы гипокоагуляции.

Форма выпуска: раствор для инъекций в ампулах по 10 мл, содержащих в 1 мл 20000 или 100000 ЕД, или ЕИК (единиц инактивации кининогенов); раствор для инъекций и инфузий в ампулах по 5 мл (в 1 мл 100000 ЕД) и 10 мл (в 1 мл 200000 ЕД); сухое вещество для инъекций в ампулах (13000 ЕД).

Этамзилат (Дицинон, Аглумин, Алтодор, Циклонамин, Эзелин, Импедил) является активатором образования тромбопластина, стимулирует образование III фактора свертывания крови, нормализует адгезию тромбоцитов; увеличивает образование в стенках капилляров мукополисахаридов большой

молекулярной массы и повышает устойчивость капилляров, нормализует их проницаемость при патологических процессах, улучшает микроциркуляцию. ЛС не влияет на протромбиновое время, не обладает гиперкоагуляционными свойствами и не способствует образованию тромбов. Показания к применению этамзилата: профилактика и остановка капиллярных кровотечений при диабетических ангиопатиях. В стоматологии применяется при удалении кист, гранулем, экстракции (удалении) зубов и др. Назначают ЛС внутривенно, внутримышечно, подконъюнктивально, ретробульбарно и внутрь. Гемостатическое действие этамзилата развивается при внутривенном введении через 5-15 минут, максимальный эффект наступает через 1-2 часа, действие длится 4-6 часов и более. При внутримышечном введении эффект наступает медленнее. При приеме внутрь максимальный эффект отмечается через 3 часа. В профилактических целях ЛС вводят внутривенно или внутримышечно за 1 час до операции в дозе 2-4 мл (1-2 ампулы), что соответствует 0,25-0,5 г этамзилата, или дают внутрь 2-3 таблетки (по 0,25 г) за 3 часа до операции. При необходимости вводят 2-4 мл внутривенно во время операции. При опасности послеоперационного кровотечения вводят профилактически 4-6 мл (2-4 ампулы) в сутки или дают 6-8 таблеток в сутки. Противопоказания: не применяют этамзилат при кровотечениях, вызванных антикоагулянтами.

Форма выпуска: 12,5% раствор в ампулах по 2 мл; таблетки 0,25 г.

Ангиопротекторы

Витамин Р (витамин проницаемости, от англ. Permeability - проницаемость, капилляроукрепляющий витамин) - комплекс веществ, относящихся по химической структуре к группе флавоноидов. Они способны уменьшать проницаемость и ломкость капилляров, особенно в сочетании с аскорбиновой кислотой. Эти витамины участвуют в окислительно-восстановительных процессах, тормозят действие гиалуронидазы. Источником витамина Р являются продукты растительного происхождения: чай, шиповник, черная рябина, черника, калина, земляника лесная, малина, яблоки, красное вино, зеленый лук, листовые овощи.

Назначают витамин Р в дозе 0,05 г в сочетании с аскорбиновой кислотой в той же дозе.

Хлорид кальция и глюконат кальция применяют в качестве гемостатических ЛС. Кальций (фактор IV свертывания крови) играет важную роль в различных фазах гемокоагуляции, повышает агрегацию тромбоцитов, уменьшает проницаемость сосудов. Данные ЛС используются редко.

Возможно применение таких средств, как адроксон (особенно при капиллярных кровотечениях), адипинат, серотонин, ЛС фибриногена, тромбина (местно).

Вопросы для самоконтроля:

1. Назовите фармакологические группы ЛС, применяемые для остановки кровотечения.
2. Перечислите гемостатические средства местного применения и назовите показания для применения гемостатических губок и клеев.
3. Назовите средства для заместительной терапии при массивной кровопотере и объясните механизм их действия.
4. Перечислите синтетические антифибринолитические средства и антифибринолитические средства животного происхождения.
5. Объясните механизмы действия аминокaproновой кислоты, апротинина, этамзилата.
6. Целесообразно ли сочетанное применение аминокaproновой кислоты и этамзилата? Обоснуйте Вашу точку зрения.
7. Выберите местное гемостатическое средство для беременной женщины.
8. Какие лекарственные средства применяются для остановки кровотечения у пациентов, страдающих гемофилией и коагулопатиями.
9. Назовите состав, показания и способ применения средства «Тахокомб».
10. Назовите показания для применения антифибринолитических средств.

Лекарственные поражения полости рта

Лекарственные поражения полости рта наблюдаются и при длительном, и при кратковременном применении ЛС и могут иметь различную этиологию:

- специфическое фармакологическое действие (например, подавление саливации на фоне приема amitриптилина, ЛС, содержащих красавку);
- прямое местное раздражающее действие (анестезин, йод, эвкалипт);
- аллергические реакции на ЛС (пенициллин, стрептомицин и др.);
- снижение местного иммунитета (например, на фоне заболеваний крови);
- нарушение микрофлоры в ротовой полости (кандидоз на фоне АБТ).

Ксеростомия (сухость во рту) может быть **побочной реакцией** ЛС, обладающих М-холиноблокирующим действием (атропин, трициклические антидепрессанты, H₁-антигистаминные средства 1-го поколения и др.).

Прямое местное раздражающее действие ЛС (анестезин, йод, эвкалипт) может быть причиной стоматитов. Отмена ЛС может привести к выздоровлению пациента. Если этого недостаточно, проводится противовоспалительная терапия, и назначаются ЛС, усиливающие процессы регенерации слизистой оболочки полости рта (СОПР).

Длительное раздражение слизистой оболочки полости рта требует особого подхода к терапии, поскольку длительная воспалительная реакция может привести к атрофии слизистой оболочки полости рта, сосочков языка, гипертрофии десен (может вызвать фенитоин).

Аллергия - это опосредованная иммунной системой (с участием антител или Т-клеток) патологически повышенная реакция организма на какие-либо вещества чужеродной природы - аллергены. Аллергены – это антигены или гаптены, вызывающие аллергическую реакцию у чувствительных к ним людей. Лекарственная аллергия может развиваться как при пероральном или парентеральном применении ЛС, так и во время лечения и протезирования зубов стоматологическими материалами.

Все органические и неорганические лекарственные средства и вещества для заполнения корней зубов, разнообразные металлы, ртутные и медные амальгамы, нержавеющая сталь, содержащая примеси хрома, никеля, кобальта, вольфрама, марганца, высокомолекулярные органические вещества (естественный и искусственный каучук), вулканизированные материалы (содержащие гексаметилентетрамин), анилин, пиперидин, наполнители, метакрилаты, красители, катализаторы, полимеризаторы, различные ингибиторы, стабилизаторы, смягчители этих веществ могут играть роль антигенов или гаптенных и вызывать аллергические реакции.

Лекарственный кандидоз (грибы вида *Candida*, являющиеся сапрофитами на СОПР и глотки, становятся патогенными и приводят к грибковому

ее поражению) ротовой полости имеет место при лечении антибиотиками, сульфаниламидными ЛС, глюкокортикостероидами (ГКС), особенно на фоне иммунодефицитных состояний, сахарного диабета, у пожилых и истощенных пациентов. В этих случаях назначаются противогрибковые лекарственные средства (флуконазол).

Воспаление СОПР могут вызывать различные ЛС: аминазин, анальгин, анестезин (бензокаин), цитостатики и антиметаболиты (аминоптерин, меркаптопурин, метотрексат, тиогуанин, фторафур, фторурацил), антихолинэстеразные средства (прозерин), атропин и другие ЛС с холинолитическим действием, индометацин, канамицин, кокаин, левамизол, новокаин, омепразол, омнопон, ЛС висмута, железа, золота, сульфаниламиды, хлоралгидрат.

При ингаляции высокомолекулярных органических лекарственных средств (питуитрин, ЛС гипофиза, производные нитрофурана и производные суксаметония) может развиваться экзогенный аллергический альвеолит. Эта реакция может происходить в альвеолах одновременно с аллергической реакцией немедленного типа (приступ бронхоспазма) или изолированно. Терапия начинается с устранения аллергена и назначения ГКС.

Ряд ЛС вызывают металлический привкус во рту (аденозин, аллопуринол, амфотерицин В, дипиридамол, кларитромицин, левамизол, метоклопрамид, метотрексат, метронидазол, метформин, омепразол, пеницилламин, лекарственные средства железа и лития, пропафенон, тетрациклин, тетурам, эналаприл, этамбутол).

ФТ лекарственных поражений СОПР начинается с исключения или ограничения контакта лекарственного средства со слизистой оболочкой ротовой полости или попадания ЛС через слезно-носовой канал. Например, для предупреждения воздействия желудочного сока, соляной кислоты и ЛС, содержащих соли железа (II) (гемофер, сироп алоэ с железом) на эмаль зубов и слизистую оболочку рта их прием следует осуществлять через трубочку. После приема железосодержащих ЛС для профилактики потемнения зубов необходимо тщательно полоскать рот, таблетки рекомендуется проглатывать не разжевывая.

При язвенном стоматите могут использоваться: раствор перекиси водорода (как дезинфицирующее и дезодорирующее средство) для смазывания десен или для полоскания полости рта (в разведении 1 столовая ложка перекиси водорода на стакан воды); 0,1% раствор риванола (оказывает противомикробное действие при кокковых инфекциях, особенно при поражении стрептококками); 0,02% раствор фурациллина для полосканий.

Настойка прополиса оказывает противовоспалительное и ранозаживляющее действие, стимулируют заживление изъязвлений, их применяют в виде аппликаций на десну или слизистую оболочку рта. Аэрозоль-спрей «Пропосол» (прополис, глицерин и этиловый спирт) - комбинированное лекарственное средство используется местно. «Пропосол» обладает ранозаживляющей, бактерицидной, фунгицидной, виростатической и противовоспалительной активностью.

Для обезболивания и снятия зуда можно использовать 5% пиромекаиновую мазь тонким слоем на болезненный участок на 2-5 минут. При эрозивно-язвенном, афтозном поражении, гингивите можно рекомендовать мазь, содержащую 10 г пиромекаина и 0,5 г метилурацила (противовоспалительный и репаративный эффект).

Танин в виде 1-2% водного раствора оказывает вяжущее, противовоспалительное, частично обволакивающее действие, может использоваться для полоскания ротовой полости. Для смазывания десен можно применять танин 2,0 с настойкой йода (1 мл) и глицерином (20,0).

Аллергические реакции на лекарственные средства требуют немедленной его отмены. Лечение зависит от вида реакции (немедленного, замедленного типа), от степени тяжести патологического процесса, площади поражения, которые обуславливают клиническую картину заболевания. Тип развития аллергической реакции определяется характером и свойствами антигенов, а также состоянием реактивности организма.

Основные принципы терапии и профилактики лекарственной аллергии. Профилактика токсико-аллергических поражений полости рта заключается в тщательном сборе анамнеза о непереносимости лекарственного средства. Самым важным в лечении лекарственной аллергии является немедленное прекращение приема ЛС, вызвавшего аллергическую реакцию. В легких случаях назначают антигистаминные ЛС. В среднетяжелых и тяжелых случаях назначают ГКС, детоксикационную терапию. ГКС вводят парентерально, начальная доза зависит от тяжести реакции и составляет от 60 мг до 150 мг/сутки и более по преднизолону. Тяжелые лекарственные аллергические реакции (анафилактический шок, отек Квинке, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз) требуют неотложной терапии в условиях стационара.

Синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) в настоящее время рассматриваются как варианты единого патологического процесса, индуцированного чаще всего ЛС (противосудорожные средства, сульфаниламиды, антибиотики, НПВС) и инфекцией, реже – злокачественными заболеваниями. Оба варианта потенциально опасны для жизни пациента. В современной терминологии они объединены в общую нозологию - синдром Стивенса-Джонсона – токсический эпидермальный некролиз (ССД–ТЭН). Основное клиническое проявление заболевания - распространенные пузыри на коже и слизистых оболочках, после вскрытия которых образуются обширные болезненные эрозии. Часто поражения кожи приобретают сливной характер, сопровождаются отслойкой эпидермиса. При благоприятном течении происходит регенерация эпидермиса. Для репаративных процессов обычно требуется до трех недель. Целостность слизистых оболочек восстанавливается дольше.

Летальность при ТЭН достигает 30-35%, при несвоевременной или неадекватной терапии - 50%. Наиболее частые причины смерти - сепсис, гиповолемия. ССД-ТЭН вызывает много осложнений: хроническая ксеростомия,

хронические эрозии полости рта, стриктуры пищевода, перианальные абсцессы и др.

Общие подходы к терапии при ССД-ТЭН сходны с таковыми при термических ожогах. Это создание стерильного микроокружения и постоянный контроль температуры окружающей среды; тщательный уход при строгом соблюдении правил асептики; отказ от адгезивных материалов при уходе за кожей и слизистыми оболочками; организация раннего энтерального питания через назогастральный катетер с последующим переходом на самостоятельный прием пищи; медикаментозный контроль боли и тревоги.

При обширном поражении слизистой оболочки полости рта и пищевода и невозможности приема пищи через рот показано парентеральное питание. По мере стабилизации процесса рекомендуется ранний переход на энтеральное питание.

Местное лечение поражений слизистой оболочки полости рта при ССН-ТЭН. В фазу воспаления при обширном поражении полость рта необходимо орошать или полоскать растворами антисептиков несколько раз в день, обязательно – после каждого приема пищи. В этот период противопоказаны мази на гидрофобной жировой основе, препятствующие оттоку раневого отделяемого и проникновению антисептиков в глубь тканей, а также дентальные пасты, обладающие адгезивными свойствами. Для полосканий полости рта рекомендуются антисептики, активные в отношении раневой микрофлоры: 0,01% раствор мирамистина, 0,05% раствор хлоргексидина, 0,85% раствор повидон-йодина и др. Для местного обезболивания при обширном поражении слизистой оболочки полости рта рекомендуется бензокаин. Но следует помнить, что антисептики с широким спектром действия при длительном применении могут тормозить процессы заживления слизистой оболочки и негативно влиять на местный иммунитет. В связи с этим по мере очищения очагов поражения от некротических масс целесообразно использовать менее агрессивные антисептики.

В фазу регенерации для полосканий могут быть рекомендованы растительные лекарственные средства: хлорофиллипт, ромазулон, ротокан (диаротокан), камиллозан, настойка календулы, настойка зверобоя и др. Они оказывают антисептическое, противовоспалительное и эпителизирующее действие. Спиртовые растворы фитопрепаратов предварительно разводят водой.

Некротизированный эпителий с поверхности губ удаляют при помощи стерильных ватных тампонов, пропитанных изотоническим раствором хлорида натрия или раствором антисептика. Геморрагические корочки на губах и в носу предварительно размачивают указанными растворами.

При появлении грануляционной ткани после очищения обнаженной поверхности слизистой оболочки местно применяются лекарственные средства, стимулирующие рост грануляций и ускоряющие эпителизацию (куриозин, каротолин, масла растительного происхождения, солкосерил-паста дентальная и др.).

Яды, антитоды и антагонисты в стоматологии представлены в Таблице 6.

Таблица 6. Яды, антитоды и антагонисты в стоматологии

Вещества вызывавшие отравление	Антитоды и антагонисты
Антихолинэстеразные лекарственные средства и фосфорорганические инсектициды	Дипироксим, атропин, метацин
Алкалоиды опия и синтетические опиоиды	Налорфин
Нитраты, нитриты	Метиленовая синь, кислота аскорбиновая
Цианиды	Нитраты, метиленовая синь, натрия тиосульфат, цитохром
Щавельная кислота	Хлористый кальций
Щелочные и щелочноземельные металлы	ЭДТА
Мышьак, ртуть, хром, висмут, другие тяжелые металлы	Унитиол
Алколоиды, гликозиды, микробные токсины и другие органические вещества, принятые внутрь	«ТУМ» - 1 часть танина, 2 части активированного угля, 1 часть жженой магнезии в большом объеме воды

Вопросы для самоконтроля:

1. Какие лекарственные средства оказывают прямое местное раздражающее действие на слизистую оболочку полости рта?
2. Назовите стоматологические материалы, которые могут вызывать лекарственную аллергию.
3. При приеме каких лекарственных средств может иметь место кандидоз слизистой оболочки полости рта?
4. Какие лекарственные средства могут вызывать воспаление слизистой оболочки полости рта?
5. Приведите примеры лекарственных средств вызывающих металлический привкус во рту.
6. Как проводится профилактика лекарственных поражений слизистой оболочки полости рта?
7. Какая тяжелая острая токсико-аллергическая реакция сопровождается обязательным поражением слизистых оболочек?
8. Как проводится фармакотерапия лекарственных поражений слизистой оболочки полости рта?
9. Назовите основные принципы терапии и профилактики лекарственной аллергии.
10. Приведите примеры ядов, антитодов и антагонистов в стоматологии.

Неотложные состояния в стоматологии

Базовые мероприятия по поддержанию жизненно важных функций в стоматологической практике: голову отклонить назад и поднять подбородок для того, чтобы дыхательные пути оставались проходимыми, удалить съемные зубные протезы.

Анафилактический шок

Анафилактический шок (АШ) - острая системная угрожающая жизни реакция гиперчувствительности, сопровождающаяся выраженными нарушениями гемодинамики (снижение систолического АД ниже 90 мм.рт.ст или на 30% от исходного уровня), приводящими к недостаточности кровообращения и гипоксии во всех жизненно важных органах. Анафилаксия обусловлена внезапным системным высвобождением медиаторов из тучных клеток и базофилов. Она характеризуется различными механизмами развития (иммунными и неиммунными), разнообразными клиническими проявлениями и неодинаковой степенью тяжести.

Лекарственный АШ не зависит от дозы ЛС. Наиболее часто и быстро он развивается при парентеральном введении аллергена. Жалобы пациента (при сохраненном сознании) на беспокойство, чувство страха, тревогу, слабость, головокружение, зуд кожи, тошноту, схваткообразные боли в животе. Ведущими симптомами АШ являются гемодинамические нарушения (резкое падение АД, нарушения ритма сердца), которые часто сочетаются с возникновением крапивницы, ангионевротического отека, кожного зуда. Возможно развитие бронхоспазма, асфиксии при отеке гортани, рвоты, непроизвольной дефекации, мочеиспускания, судорог.

Анализ непосредственных причин смерти пациентов при лекарственном АШ, представленный ВОЗ в № 9 бюллетеня за 1998 г., свидетельствует о том, что до 60% смертей от лекарственного АШ могут быть объяснены не оказанием необходимой экстренной помощи в связи с растерянностью медицинского персонала. Алгоритм действий в легко воспроизводимых условиях стоматологического кабинета, может на 76-80% снизить летальность от АШ при условии их незамедлительного выполнения.

Фармакотерапия лекарственного анафилактического шока

При лечении АШ скорость оказания помощи является критическим фактором (уровень доказательности А). Лекарственное средство выбора – 0,1% раствор адреналина (эпинефрина) гидрохлорида, все остальные ЛС и лечебные мероприятия рассматриваются как вспомогательная терапия.

Существует форма выпуска адреналина в виде адреналина гидротартрата (Adrenalini hydrotartras). Его водные растворы (рН 3,0-4,0) более стойки, чем растворы адреналина гидрохлорида. По действию адреналина гидротартрат не отличается от адреналина гидрохлорида. В связи с разницей в молекулярном весе (333,3 для гидротартрата и 219,66 для гидрохлорида) гидротарт-

рат применяют в большей дозе (0,18% раствор). Терапевтические дозы адреналина гидрохлорида для парентерального введения составляют обычно для взрослых 0,3-0,5 мл 0,1% раствора, а адреналина гидротартрата - такие же количества 0,18% раствора. Детям в зависимости от возраста вводят по 0,1-0,5 мл указанных растворов.

Неотложная помощь (*World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis, 2011, Update 2012; Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2014*):

Начинать выполнять пункты 1, 2,3,4, 5 – одномоментно!

1. Прекратить поступление предполагаемого аллергена в организм (остановить введение ЛС, удалить жало и др.). В случае введения ЛС или ужаления в конечность - выше места введения необходимо наложить венозный жгут для уменьшения поступления ЛС в системный кровоток. Приложить лед к месту инъекции ЛС.

2. Оценить кровообращение, дыхание, проходимость дыхательных путей, сознание, состояние кожи и вес пациента.

3. Срочно вызвать реанимационную бригаду (если это возможно) или скорую медицинскую помощь (если Вы вне медицинского учреждения).

4. **Максимально быстро** ввести в/м в середину передне-латеральной поверхности бедра **эпинефрин** (адреналина гидрохлорид) в дозе 0,01 мг/кг в концентрации 1 мг/мл, максимальная доза 0,5 мл для взрослых и 0,3 мл для детей. При в/м введении эпинефрин действует быстрее, чем при подкожном его введении. При необходимости введение эпинефрина можно повторить через 5-15 минут. Большинство пациентов отвечают на первую или вторую дозу адреналина.

При остановке сердца 0,1% раствор адреналина 1 мл вводится в/в болюсно на 9 мл 0,9% раствора NaCl. По показаниям дозу эпинефрина повторяют через 3-5 минут в течение сердечно-легочной реанимации.

Побочные реакции эпинефрина: при внутривенном введении эпинефрин может вызвать фибрилляцию желудочков. Аритмии особенно опасны при введении эпинефрина на фоне средств для наркоза (фторотан, циклопропан). Эпинефрин вызывает кратковременное легкое беспокойство, тремор, возбуждение. По возможности производится мониторирование ЭКГ.

5. Уложить пациента на спину, приподнять нижние конечности, повернуть его голову в сторону, выдвинув нижнюю челюсть для предупреждения западения языка, асфиксии и предотвращения аспирации рвотными массами. Если есть съёмные зубные протезы, их необходимо удалить.

Нельзя поднимать пациента или переводить его в положение сидя, так как это в течение нескольких секунд может привести к фатальному исходу.

6. Обеспечить внутривенный доступ. По показаниям вводить 1-2 литра 0,9% раствора хлорида натрия (то есть для взрослого 5-10 мл/кг впервые 5-10 минут; для ребенка – 10 мл/кг). Если реакция развилась на внутри-

венное введение ЛС, постарайтесь не потерять венозный доступ для введения растворов и эпинефрина.

7. Возможно применение системных ГК в начальной дозе: преднизолон 90-120 мг в/в струйно, для детей 2-5 мг/кг, метилпреднизолон 50-120 мг в/в струйно взрослым, 1 мг/кг детям, максимум 50 мг, дексаметазон 8-32 мг в/в капельно, бетаметазон 8-32 мг в/в капельно, гидрокортизон в/м взрослым 100-150 мг каждые 4 часа, максимально 1000-1500 мг/сутки, детям 1-мг/кг – суточная доза 6-9 мг/кг и др.

Длительность и доза ГКС подбирается индивидуально.

8. При бронхоспазме: ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия (сальбутамол 2,5-5 мг) через небулайзер или 2 ингаляции с помощью дозированного ингалятора. При отсутствии эффекта - 2,4% раствор аминофиллина в дозе 4-6 мг/кг внутривенно в течение 15-20 минут.

9. Введение H_1 -антигистаминных средств (клемастин, хлоропирамина гидрохлорид, дифенгидрамин) возможно только на фоне полной стабилизации гемодинамики (АД не ниже 90/60 мм.рт.ст) и при наличии показаний (купирование симптомов со стороны кожи и/или слизистой оболочки).

10. Будьте готовы до приезда скорой помощи или прибытия реанимационной бригады к проведению сердечно-легочной реанимации.

- Взрослым необходимо проводить компрессию грудной клетки (непрямой массаж сердца) с частотой 100-120 в минуту на глубину 5-6 см; детям – 100 в минуту на глубину 5 см (младенцам 4 см). Соотношение вдохов с компрессией грудной клетки – 2:30.
- Необходим контроль и обеспечение проходимости верхних дыхательных путей. В случаях нарушения проходимости дыхательных путей корнем языка в результате нарушения сознания, необходимо выполнить тройной прием Сафара (в положении пациента лежа на спине переразгибают голову в шейно-затылочном сочленении, выводят вперед и вверх нижнюю челюсть, приоткрывают рот), при возможности – вводят воздуховод или интубационную трубку. У пациентов с нарушением проходимости дыхательных путей вследствие отека глотки и гортани необходимо как можно быстрее интубировать трахею. В случаях невозможности или затруднений при интубации выполнить коникотомию (экстренное рассечение мембраны между щитовидным и перстневидным хрящами).
- После восстановления проходимости дыхательных путей необходимо обеспечить поступление к пациенту свежего воздуха или ингалировать кислород (6-8 л/мин; по показаниям). Кислород должен поступать через маску, носовой катетер или через воздуховодную трубку, которую устанавливают при сохранении спонтанного дыхания и отсутствии сознания.

11. Мониторировать АД, пульс, частоту дыхательных движений. При отсутствии монитора для измерения АД, подсчет пульса вручную каждые 2-5 минут. По возможности контроль уровня оксигенации.

При развитии АШ необходимо как можно быстрее транспортировать пациента в стационар, если пациент уже находится в стационаре, то в отделение реанимации.

После выведения из анафилаксии рекомендуется терапия системными ГК в течение 5-6 дней (преднизолон 20-60 мг/сут в 2 приема) с последующей постепенной отменой в течение 5-7 дней.

Судорожный синдром и эпилепсия в стоматологии

Пациенты с эпилепсией часто могут сказать, когда большой судорожный припадок неминуем. Приступ эпилепсии характеризуется внезапной потерей сознания и конвульсиями. Пациент может прикусить язык, лицо становится синюшным. Неотложной помощи требуют пациенты с генерализованными тонико-клоническими судорогами любой этиологии. Необходимо помнить, что судорожный синдром может быть проявлением острого нарушения мозгового кровообращения (субарахноидальное кровоизлияние, внутримозговая гематома, инфаркт мозга), черепно-мозговой травмы (эпи-, субдуральная гематома, ушиб мозга), острой инфекции ЦНС (менингит, энцефалит), опухоль мозга, острое нарушение метаболизма, интоксикация, нарушение электролитного состава крови, гипогликемия. Пациенты с судорожным припадком, развившимся впервые в жизни, должны быть госпитализированы в неврологическое отделение для выяснения его причины. В случае отказа от госпитализации при быстром восстановлении сознания и отсутствии общемозговой и очаговой неврологической симптоматики рекомендуется обращение к неврологу поликлиники по месту жительства. После купирования судорожного синдрома известной этиологии и отсутствия послеприпадочных изменений сознания пациент может быть отправлен домой с последующим наблюдением неврологом поликлиники. Если сознание восстанавливается медленно, имеется общемозговая и/или очаговая неврологическая симптоматика, показана госпитализация в неврологический стационар. Пациенты с черепно-мозговой травмой госпитализируются в нейрохирургическое отделение. Не купируемый эпилептический приступ (или серия судорожных приступов) является показанием госпитализации пациента в реанимационное отделение.

Неотложная помощь при генерализованном тонико-клоническом припадке: предупреждение травмы головы, туловища и аспирации – подложить под голову подручные мягкие средства, повернуть пациента на бок. Фиксировать пациента и его части тела нельзя!

При продолжительности припадка более 10 минут вводится внутривенно струйно медленно диазепам 2-4 мл 0,5% раствора (10-20 мг - 0,2 мг/кг со скоростью 2-5 мг/мин) в 20 мл 0,9% раствора NaCl или 20 мл 5% глюкозы. Если припадок не прекратился, спустя 30 минут диазепам можно ввести повторно в той же дозе.

При судорожном синдроме на фоне гипертензивного криза применяется 0,5-1 мл 0,01% раствора клонидина в 10-20 мл 0,9% раствора NaCl внутривенно струйно очень медленно - в течение 3 - 5 минут;

При судорогах на фоне артериальной гипотензии внутривенно струйно медленно вводится 90-120 мг преднизолона в разведении на 10-20 мл 0,9% раствора NaCl.

При гипертермии свыше 38°C, сопровождающейся судорожным синдромом, внутривенно струйно медленно в разведении на 10-20 мл 0,9% раствора NaCl применяют 2-4 мл 50% раствора метамизола (анальгина) или кеторолак 10-30 мг.

При судорожном синдроме на фоне отека мозга применяют маннитол 0,5-1 г/кг массы тела (15% раствор 400 мл) внутривенно капельно в течение 15-20 минут или фуросемид 20-40 мг (1% раствор 2-4 мл) внутривенно или внутримышечно в разведении на 10-20 мл 0,9% раствора NaCl.

Для нейропротекторной терапии на фоне судорожного синдрома показано в/в струйное введение 3% раствора эмоксипина (5 мл в разведении на 20 мл 0,9% раствора NaCl); 25% раствор магния сульфата по 10 мл внутривенно струйно медленно на 10 мл 0,9% раствора NaCl.

Острая сосудистая недостаточность (коллапс)

Коллапс (от лат. collabor, collapsus - ослабевший, упавший) - остро развивающаяся сосудистая недостаточность вследствие резкого падения тонуса периферических сосудов. Коллапс может возникнуть на фоне интоксикации, инфекции, гипо- или гипергликемии, пневмонии, надпочечниковой недостаточности, при физическом переутомлении и психо-эмоциональном стрессе.

Коллапс клинически проявляется значительным ухудшением общего состояния: резкая сильная слабость, кожные покровы бледные, дыхание учащенное, тахикардия. Сознание, как правило, сохранено, но пациент заторможен. Степень снижения АД отражает тяжесть состояния пациента. Наличие острой сосудистой недостаточности не обязательно должно сопровождаться потерей сознания - обмороком (syncopae), который наступает только при снижении кровоснабжения головного мозга ниже критического вследствие острого спазма сосудов головного мозга на фоне ослабления деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Причиной обморока может быть страх, эмоциональный стресс перед стоматологическим вмешательством у пациентов с лабильной психикой.

Неотложная помощь: уложить пациента на спину, приподняв ноги под прямым углом (держат 1 минуту, затем опустить до уровня головы), голову повернуть набок. С целью рефлекторной стимуляции сосудо-двигательного и дыхательного центров рекомендуется ингаляция паров нашатырного спирта, протирание груди, шеи и лица холодной водой.

В случаях значительного снижения АД вводится 1-2 мл 10% раствора кофеина-бензоата натрия и/или 1% раствор мезатона 0,1-0,5 мл внутривенно

струйном медленно на 40 мл 5% или 40% раствора глюкозы (или 0,3-1 мл 1% раствора мезатона внутримышечно).

При обмороках, обусловленных резким замедлением сердечного ритма, подкожно вводится 0,5 мл 0,1% раствора атропина. При необходимости производится непрямой массаж сердца. После возвращения сознания пациент обязательно должен находиться в лежачем положении до исчезновения мышечной слабости. При длительной (в течение часа и более) слабости, артериальной гипотензии показана госпитализация для установления причины обморока (кардиальная патология, расслаивающая аневризма аорты, внутреннее кровотечение, гипогликемия, анемия, острое цереброваскулярное заболевание) и проведения соответствующего лечения.

Гипертензивный криз

Гипертензивный криз - патологическое состояние, вызванное индивидуально чрезмерным повышением АД (систолического и/или диастолического) и проявляющееся появлением новой и/или усугублением существовавшей ранее общечеребральной и/или кардиальной и/или вегетативной симптоматики. Состояние предусматривает снижение исходного уровня АД на 30% для предотвращения поражения головного мозга и сердца. АД рекомендуется снижать постепенно. Неотложная помощь, выбор ЛС и путь его введения определяются степенью повышения АД и выраженностью клинической симптоматики.

Сублингвальный прием каптоприла в дозе 25-50 мг оценивается через 30 минут. Каптоприл по механизму действия является ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, который предотвращает переход ангиотензина I в ангиотензин II (оказывает сосудосуживающее действие, способствует высвобождению альдостерона) и препятствует инактивации эндогенных вазодилататоров - брадикинина и простогландина E2. Уменьшает высвобождение норэпинефрина из нервных окончаний, образование аргининвазопрессина и эндотелина-1, обладающих вазоконстрикторными свойствами. Гипотензивное действие каптоприла проявляется через 15-60 мин после перорального приема, достигает максимума через 60-90 мин и продолжается до 6 часов.

Побочные реакции каптоприла: угнетение ЦНС, гипотензия, в т.ч. ортостатическая, нарушение ритма сердца, угнетение кроветворения, бронхоспазм, непродуктивный сухой кашель, нарушение вкуса, язвенные поражения слизистой оболочки полости рта и желудка, диспепсия, нарушение функции печени и почек, сексуальные дисфункции, аллергические реакции, артралгии, гиперкалиемия, гинекомастия (при длительном приеме).

Эффекты каптоприла усиливают β-адреноблокаторы, диуретики, клоидин, наркотические анальгетики, антипсихотические средства, алкоголь. Ослабляют действие каптоприла эстрогены, НПВС, симпатомиметики, антациды. Калийсберегающие диуретики, циклоспорин, калийсодержащие ЛС, заменители соли, молоко с низким содержанием солей увеличивают риск

развития гиперкалиемии. ЛС, угнетающие функцию костного мозга (иммунодепрессанты, цитостатики и/или аллопуринол), повышают риск развития нейтропении и/или агранулоцитоза со смертельным исходом.

Более быстрое снижение АД позволяет получить внутривенное струйное очень медленное!!! введение (в разведении на 10 мл 0,9% NaCl) или внутримышечное введение 10-12 мл 0,5% раствора бендазола (Дибазола). Бендазол является спазмолитиком миотропного действия. Побочные действия бендазола: аллергические реакции. При применении в высоких дозах бендазол вызывает чувство жара, повышенное потоотделение, головокружение, тошноту, головную боль.

Стенокардия

Стенокардия - клинический синдром, характеризующийся приступами сжимающей или давящей боли за грудиной с иррадиацией в левое плечо, предплечье, кисть, лопатку, в шею, нижнюю челюсть, надчревную область, возникающий на высоте физической нагрузки (при стенокардии, обусловленной спазмом сосудов сердца - в покое), продолжающийся 5-10 минут (при спонтанной стенокардии - около 20 минут) и проходящий полностью при прекращении нагрузки или после сублингвального приема глицерил тринитрата (нитроглицерина) сразу или через несколько минут. Эквиваленты боли - труднообъяснимые ощущения, нехватка воздуха, слабость. Изменения на ЭКГ могут отсутствовать. Возникает стенокардия вследствие несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его реальной доставкой.

Неотложная помощь: усадить пациента, опустив ноги. Сублингвально принимается глицерил тринитрат по 0,5 мг (1 таблетка или 1 капсула) трижды через каждые 10 минут на фоне мониторинга АД и сердечного ритма. Нельзя разжевывать таблетки для того, чтобы купировать приступ стенокардии, т.к. в системный кровоток может поступить избыточное количество ЛС из разрушенных микрокапсул через слизистую оболочку полости рта. Наиболее частые побочные реакции глицерил тринитрата - снижение АД, тахикардия, головокружение, головная боль. При появлении головной боли добавляется сублингвальный прием валидола. Если боль не купировалась и продолжает нарастать, то после приема второй таблетки глицерил тринитрата необходимо вызвать бригаду СМП для транспортировки пациента в стационар.

➤ Для лучшего запоминания наиболее частых побочных реакций глицерил тринитрата существует **мнемоническое правило «ЗГ»**, в основе которого лежит **буквенно-цифровая мнемоническая аббревиатура**:

- Гипотензия;
- Головокружение;
- Головная боль.

Для снятия приступа стенокардии возможно также применение спрея нитроминт по 1 дозе каждые 10 минут сублингвально до 3-х раз. При неэффективности или противопоказаниях к приему нитратов показано внутривен-

ное струйное введение 2 мл 50% раствора метамизола (анальгина) в одном шприце с 1 мл 1% дифенгидрамина (димедрола) в разведении на 20 мл 0,9% раствора NaCl.

При сохраняющемся или рецидивирующем болевом синдроме рекомендуется ацетилсалициловая кислота 0,250-0,325 (разжевать). При длительности приступа стенокардии более 20 минут обязательна немедленная госпитализация пациента в стационар специализированной бригадой СМП.

Брадиаритмии

Фармакотерапия брадиаритмий (менее 50 ударов/минуту) проводится бригадой скорой медицинской помощи под контролем ЭКГ и продолжается в стационаре. Лечение начинается с ликвидации причины, вызвавшей брадиаритмию: производится терапия основного заболевания и/или отменяются ЛС, урежающие ЧСС (сердечные гликозиды, β -адреноблокаторы, клофелин, верапамил, дилтиазем, корвалол, валокордин). Резкое снижение ЧСС ниже нормы может привести к обморочным и/или предобморочным состояниям.

Неотложная помощь: в/в струйное медленное введение 0,2-0,3 мл 0,1% раствора атропина (ампулы по 1 мл) в разведении на 10-20 мл 0,9% раствора NaCl. Наличие побочных реакций атропина зависит от введенной дозы и обычно эти реакции проходят после прекращения лечения. В относительно небольших дозах, атропин снижает выделение секрета слюнными, бронхиальными и потовыми железами; большие дозы расширяют зрачок, повышают внутриглазное давление, приводят к задержке мочи и запору. Дальнейшее увеличение дозы тормозит желудочную секрецию. У некоторых пациентов наблюдаются аллергические реакции. В пожилом возрасте могут возникать спутанность сознания и/или возбуждение.

С целью учащения ЧСС возможно внутривенное струйное медленное введение 2,4% раствора эуфиллина (ампулы по 5 мл) в разведении на 10-20 мл 0,9% раствора NaCl. Побочные реакции эуфиллина: головная боль, беспокойство, тревожность, раздражительность, головокружение, судороги, снижение АД вплоть до коллапса (при быстром внутривенном введении), аллергические реакции.

Для купирования судорог применяется диазепам в инъекциях. Нельзя применять барбитураты.

Фармакотерапия с целью увеличения ЧСС проводится до момента имплантации искусственного водителя сердечного ритма (электрокардиостимулятора) в условиях кардиохирургического отделения. Все пациенты с обморочными и/или предобморочными состояниями обязательно госпитализируются для дообследования.

При брадиаритмии на фоне низкого АД на догоспитальном этапе добавляют внутривенное быстрое капельное введение 200 мл 5% раствора глюкозы или 200 мл 0,9% раствора NaCl.

Тахикардии

Фармакотерапия тахикардий проводится под контролем ЭКГ. Если ЭКГ контроль невозможен, то при относительно стабильной гемодинамике внутривенно струйно медленно вводится 5-10 мл 10% раствора прокаинамида (новокаинамида) на 0,9% растворе NaCl под контролем АД (возможно введение в одном шприце с 1% раствором фенилэфрина 0,1-0,5 мл). Побочные реакции прокаинамида: гипотония, асистолия, А-V блокада, гемолитическая анемия, агранулоцитоз, диспепсия, психотические и аллергические реакции.

Если ЭКГ контроль возможен, то при пароксизме наджелудочковой тахикардии с узкими комплексами QRS независимо от механизма нарушения сердечного ритма, лечение следует начинать с вагусных приемов (задержка дыхания на вдохе или выдохе до 30 секунд). В некоторых случаях это может купировать приступ тахикардии. При гемодинамически нестабильной тахикардии сразу проводится электроимпульсная терапия (ЭИТ) с помощью дефибриллятора. При относительно стабильной гемодинамике внутривенно струйно медленно вводится 0,25% раствор верапамила 1-2 мл в разведении на 10 мл 0,9% раствора NaCl под контролем АД. Побочные реакции верапамила: понижение АД, брадикардия, А-V блокада, нервозность, заторможенность, парестезии, диспепсия, аллергические реакции, гиперемия кожи лица, бронхоспазм, периферические отеки. При отсутствии эффекта после введения первой дозы верапамила, через 15 минут его введение повторяют (2-4 мл в разведении) под контролем АД или сразу начинают внутривенное струйное введение 10% раствора прокаинамида (новокаинамида) 5-10 мл на 0,9% растворе NaCl под контролем АД (возможно введение в одном шприце с 1% раствором 0,1-0,5 мл фенилэфрина (мезатон).

При пароксизмальной тахикардии неясного генеза с широкими комплексами QRS, если нет показаний к ЭИТ, лечение начинается с внутривенного струйного введения 5-6 мл 2% раствора лидокаина и через 5 минут лидокаин повторяют в дозе 2-3 мл на 0,9% растворе NaCl до наступления эффекта. При отсутствии эффекта проводится ЭИТ или внутривенно струйно медленно вводится 10% раствор прокаинамида (5-10 мл на 0,9% растворе NaCl под контролем АД; с 1% раствором фенилэфрина 0,1-0,5 мл) на фоне введения ЛС калия (10 мл 4% раствора калия хлорида, 10 мл раствора калия и магния аспартата). При отсутствии эффекта проводится ЭИТ.

После купирования приступа тахикардии с узкими комплексами QRS и стабильной гемодинамике пациент направляется на консультацию к кардиологу или терапевту. Пациенты с пароксизмальной тахикардией с широкими комплексами QRS обязательно и немедленно госпитализируются.

Бронхоспастический синдром

Бронхоспастический синдром или бронхоспазм - это патологическое состояние, при котором происходит внезапное сужение просвета бронхов в результате спазма гладких мышц бронхов, что сопровождается сильной от-

дышкой. Бронхоспастический синдром чаще всего встречается при бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких, остром бронхите и может возникать в виде естественной реакции бронхов на резкое вдыхание ядовитых и раздражающих веществ: паров кислоты, бензина, табачного дыма, боевых отравляющих веществ и т.д.

Неотложная помощь: ингаляция сальбутамола - β_2 -адреномиметика короткого действия. Побочные реакции сальбутамола: тремор кистей, кратковременные судороги, беспокойство, снижение диастолического или повышение систолического АД, тошнота, рвота, головокружение, головная боль, сердцебиение, сухость в горле, бронхоспазм (парадоксальный или вызванный гиперчувствительностью к сальбутамолу), затрудненное мочеиспускание, потливость, увеличение содержания в крови глюкозы, свободных жирных кислот, гипокалиемия (дозозависимая), аллергические реакции.

➤ Для лучшего запоминания наиболее частых побочных реакций при передозировке ингаляционных β_2 -адреномиметиков существует **мнемоническое правило «2А», в основе которого лежит буквенно-цифровая мнемоническая аббревиатура:**

- Аритмия (сердцебиение);
- Артериальная гипертензия (повышение систолического АД).

При отсутствии эффекта от 2-х последовательных доз сальбутамола с перерывом в 5 минут вызывается бригада СМП и начинается инфузионная терапия. Внутривенно струйно медленно вводится 5-10 мл 2,4% раствора эуфиллина (действующее вещество аминофиллин) в разведении на 10 мл 0,9% раствора NaCl. Побочные реакции аминофиллина: изжога, рвота, сердцебиение, гипотензия, головокружение, тахипноэ, ощущение жара, головная боль, аллергические реакции. Аминофиллин повышает вероятность развития побочных реакций глюкокортикоидов, минералокортикоидов (гипернатриемия), ксантинов и средств, возбуждающих ЦНС (увеличивает нейротоксичность), β -адреномиметиков. Пероральные контрацептивы (эстрогенсодержащие), антидиарейные ЛС, кишечные сорбенты ослабляют, а H_2 -блокаторы рецепторов гистамина, фторхинолоны, БКК, β -адреноблокаторы, эритромицин усиливают действие эуфиллина (связываются с ферментативной системой цитохрома P450 и замедляют биотрансформацию аминофиллина).

Гипогликемия

Гипогликемия - патологическое состояние, характеризующееся снижением концентрации глюкозы в крови ниже нормы, вследствие чего возникает гипогликемический синдром. Гипогликемия может возникать у здоровых лиц в результате голодания, интенсивной физической нагрузки. Клинически гипогликемия может проявляться при снижении показателя глюкозы в крови ниже 2,4-3,0 ммоль/л. Чаще гипогликемия возникает у пациентов с передозировкой гипогликемических ЛС, реже на фоне приема β -адреноблокаторов.

Гипогликемия обычно проявляется чувством голода. Характерны головокружение, спутанность сознания, головная боль, диплопия, судороги, паре-

стезии, повышенное потоотделение, беспокойство, тремор конечностей, учащенное сердцебиение, ощущение перебоев в сердце, артериальная гипертензия. Гипогликемия может приводить к потере сознания и развитию гипогликемической комы. Если пациент с диабетом ведет себя необычно, то нужно уговаривать его не поест сладостей, а измерить сахар в крови. В половине случаев оказывается, что гипогликемии нет. А если она есть, то необходимо сразу принять таблетки глюкозы, которые должны быть у пациента (не конфеты и сахар!!!). Если пациент уже на грани потери сознания, то это гипогликемия средней тяжести, переходящая в тяжелую гипогликемию. В таком состоянии пациент диабетом выглядит очень усталым, заторможенным. Он не реагирует на обращения, потому что не в силах отвечать на вопросы. Пациент еще в сознании, но уже не в состоянии помочь себе сам. В этом случае срочно вводится в/в струйно 20-40 мл 40% раствора глюкозы и пациент бригадой скорой помощи обязательно госпитализируется в стационар.

Форма выпуска глюкозы: 40% раствор для внутривенного введения в ампулах по 5, 10 и 20 мл и раствор для инфузий в полимерных контейнерах, стеклянных или полиэтиленовых бутылках по 200, 250, 400, 500 и 1000 мл раствора каждый.

Все пациенты, страдающие сахарным диабетом, которые применяют инсулин, должны иметь при себе таблетки глюкозы и при появлении ранних симптомов гипогликемии необходимо их принять. Рекомендуется постоянно контролировать уровень глюкозы в крови с помощью глюкометра, с осторожностью и обоснованно применять инсулин и сахароснижающие ЛС и регулировать количество употребляемых углеводов.

Вопросы для самоконтроля:

1. Назовите дозы и способ введения адреналина при анафилактическом шоке у взрослых и детей.
2. Сколько времени должен составлять интервал между инъекциями эпинефрина (адреналина) при необходимости повторного введения при анафилактическом шоке?
3. Какое лекарственное средство необходимо применять при продолжительном эпилептическом припадке?
4. Назовите принципы оказания неотложной помощи при обмороке.
5. Назовите дозу и способ применения каптоприла при гипертоническом кризе.
6. Перечислите наиболее частые нежелательные эффекты нитроглицерина.
7. Неотложная помощь при брадиаритмии.
8. Какой вид тахиаритмии может быть купирован с помощью вагусных проб?
9. Назовите лекарственное средство выбора для купирования приступа бронхиальной астмы.
10. Неотложная помощь при среднетяжелой и тяжелой гипогликемии.

Общая рецептура

Изучение общей рецептуры студентами стоматологического факультета как раздела фармакологии является необходимым для их будущей профессиональной деятельности. В большинстве случаев амбулаторное назначение лекарственных средств требует выписывания врачебного рецепта.

Рецепт – это письменное обращение врача к фармацевту с целью выдачи пациенту ЛС в определенной лекарственной форме (ЛФ) с указанием дозы, количества и способа применения, заверенное печатью и подписью врача. Рецепт является предписанием, которое делает врач по приготовлению или отпуску лекарства для конкретного пациента.

Рецепт может быть выписан на любом листе бумаги, если там будут соответствующим образом оформлены все его составляющие, но общепринято использовать специальную форму. В соответствии с действующим в настоящее время постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 9 сентября 2014 года № 66 «О внесении изменений и дополнений в постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27 декабря 2006 г. № 120 и от 31 октября 2007 г. № 99» (см. Приложение А, Приложение В и Приложение С) утверждено четыре формы рецептурных бланков:

форма 1 – для прописывания рецептов на лекарственные средства, реализуемые за полную стоимость (белого цвета);

форма 2 – для прописывания наркотических средств (розового цвета);

форма 3 – для прописывания психотропных лекарственных средств и средств, обладающих анаболической активностью (желтого цвета);

бланк льготного рецепта – для прописывания лекарственных средств, выдаваемых бесплатно, в том числе на льготных условиях (голубого цвета).

Образец формы 1 рецептурного бланка приведен на Рисунке 5.

Пунктом 8 инструкции разрешается выписывать рецепты врача с использованием не только латинского языка, но и белорусского и русского языка. В связи с этим Инструкция дополняется двумя приложениями: «Основные рецептурные сокращения на белорусском языке» и «Основные рецептурные сокращения на русском языке» (см. Приложение С).

Элементы рецепта

Первые два элемента рецепта (1) для амбулаторного пациента – это информация об организации здравоохранения, где был выписан конкретный рецепт: его название, адрес и номер телефона (они отражены на штампе учреждения). Перед отпуском лекарственного средства провизор должен иметь возможность связаться с автором рецепта (элемент 3) при возникновении каких-либо вопросов.

Элемент 2 - дата выписки рецепта. Существует определенная временная связь между датой посещения пациентом врача и датой обращения пациента в аптеку. Провизор имеет право отказаться выполнить предписание врача, если срок годности рецепта истек (элемент 6).

Министерство здравоохранения Республики Беларусь	Медицинская документация Форма 1 Утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь ①
Штамп организации здравоохранения или печать индивидуального предпринимателя	Код организации здравоохранения или индивидуального предпринимателя
РЕЦЕПТ взрослый, детский (ненужное зачеркнуть)	Серия _____ № _____ “ _____ ” _____ г. ② (дата выписки рецепта врача)
Фамилия, инициалы пациента Возраст Фамилия, инициалы врача	_____ _____ _____ ③
Rp.:	_____ ④
Rp.:	_____
Подпись врача Личная печать врача	_____ ⑤
Настоящий рецепт действителен в течение 30 дней, 2 месяцев ⑥	

Рисунок 5 - Форма 1 рецептурного бланка

Элемент 3 служит для обозначения фамилии, инициалов и возраста пациента, фамилии, инициалов врача, выдавшего данный рецепт.

Основная часть рецепта (элемент 4), содержит ряд указаний, которые касаются лекарственного средства: его формы выпуска, дозы, требуемого количества и полных рекомендаций по применению.

- При выписывании рецепта может использоваться как фирменное (патентованное, коммерческое) название лекарственного средства, так и его международное (генерическое, некоммерческое) наименование.
- Количество выписываемого лекарственного средства должно отражать предполагаемую длительность лечения, возможность предупреждения злоупотребления и развития токсических реакций или пе-

редозировки, необходимость повторной встречи с врачом. Принимаются во внимание стандартные дозы, в которых доступно лекарственное средство. Для лечения хронического заболевания при первом выписывании лекарственного средства следует назначить пробное (небольшое) начальное количество лекарственного средства. В случае его непереносимости или неэффективности такой подход позволит снизить финансовые затраты пациента на лечение. Как только проблема эффективности и переносимости ЛС будет решена, пациенту может быть выписано большее количество лекарственного средства.

- Указания по применению должны отражать как специфические фармакологические свойства лекарственного средства, так и индивидуальные особенности пациента. Чем проще и понятнее указание и чем меньше число приемов лекарства в сутки, тем больше вероятность, что пациент будет соблюдать врачебные назначения. Длительность фармакотерапии в рецепте не указывается.
- Одной из причин неэффективности амбулаторного лечения является несоблюдение пациентом предписаний врача. Целесообразно дать конкретные рекомендации конкретному пациенту: для чего, почему, как и когда принимать лекарственное средство. Это особенно важно при лечении хронических заболеваний (например, указать связь с приемом пищи и конкретное время суток). Врач должен объяснить каждому пациенту цель медикаментозного лечения, длительность терапии, информировать его о возможных симптомах нежелательного действия ЛС.
- В элементе 5 располагается подпись и личная печать врача, фамилия и инициалы которого указаны в элементе 3 рецепта.
- Заканчивается рецептурная пропись сроком действия рецепта (элемент 6). Необходимо зачеркнуть неприемлемые сроки. При наличии хронической патологии лекарственное средство, как правило, выписывается на 30 дней, в остальных случаях обычно на 2 месяца.

Каждый из элементов рецепта должен быть понятен и провизору, и пациенту. Все рецептурные назначения должны быть разборчивыми, недвусмысленными, датированными и четко подписанными, чтобы облегчить связь между лицом, назначившим лечение, работником аптеки и пациентом.

Рецептурные прописи

Существует две формы рецептурных прописей: официальная и магистральная. Обе указанные формы используются при оформлении рецептов для амбулаторных пациентов.

Официальная пропись используется для прописывания готовых ЛС, которые могут быть отпущены пациенту без фармацевтического изменения.

Магистральные формы рецептурных прописей служат для прописывания таких лекарственных средств, в которых врач выбирает не только само лекарственное вещество, его дозы, эксципиенты для этого вещества, но и желаемую лекарственную форму, которую провизор должен приготовить и отпустить пациенту. В магистральной форме прописи лекарственного средства врач может максимально учесть индивидуальные особенности и пожелания пациента.

Специальных инструкций по составлению официальных и магистральных рецептурных прописей нет, но, определенные правила выписывания существуют. Подробно об этом можно узнать из специальной учебной литературы (см. список литературных источников).

Вопросы для самоконтроля:

1. Что такое рецепт?
2. Какие существуют формы рецептурных бланков?
3. На каких языках разрешается выписывать рецепты?
4. Перечислите структурные элементы рецепта?
5. Что содержит элемент 1 рецепта?
6. Что входит в элемент 2 рецепта?
7. Содержание элемента 3 рецепта.
8. Дать характеристику основной части (элемент 4) рецепта.
9. Что располагается в элементе 5 рецепта?
10. Какую информацию необходимо отразить в элементе 6 рецепта?
11. Какие существуют формы рецептурных прописей?

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Васильев, А. Е. Лекарственные формы нового поколения системы доставки лекарственных веществ / А. Е. Васильев // Новая аптека. – 2002. – № 7. – С. 67–70.
2. Васильев, А. Е. Трансдермальные терапевтические системы – «сухие капельницы» / А. Е. Васильев // Новая аптека. Аптечный ассортимент. – 2002. – № 11. – С. 71–77.
3. Введение лекарственных веществ через кожу – достижения и перспективы: (обзор) / П. Г. Мизина [и др.] // Вестник ВГУ. – 2004. – № 1. – С. 176–181.
4. Вознесенский, Н. А. Дозированные аэрозольные ингаляторы, активируемые вдохом / Н. А. Вознесенский // Атмосфера. Аллергология и пульмонология. – 2005. – № 3. – С. 1–7.
5. Воробьева, О. В. Хронические болевые синдромы в клинике нервных болезней: вопросы долговременной анальгезии / О. В. Воробьева // Consilium medicum. – 2006. – № 8. – С. 55–60.
6. Гришаева, Т. П. Применение Ксефокама (лорноксикама) для купирования острого и хронического болевого синдрома / Т. П. Гришаева, Р. М. Балабанова // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 15. – С. 1009–1011.
7. Грудянов, А. И. Антимикробная и противовоспалительная терапия в пародонтологии / А. И. Грудянов, В. В. Овчинникова, Н. А. Дмитриева. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2004. – 80 с.
8. Губин, М. М. Сравнительный анализ лекарственных форм: спрей и аэрозоль / М. М. Губин, Г. В. Азметова // Фармация. – 2008. – № 7. – С. 40–48.
9. Данилов, А. Б. Ксефокам (лорноксикам): возможности применения для лечения болевых синдромов / А. Б. Данилов, С. Е. Гак // Болевой синдром : спецвыпуск. – 2011. – С. 37–39. – (Русский медицинский журнал).
10. Данилов, А. Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход / А. Б. Данилов, Ал. Б. Данилов. – Москва : АММ ПРЕСС, 2012. – 568 с.
11. Дюбкова, Т. П. Поражение слизистой оболочки полости рта при синдроме Стивенса-Джонсона – токсическом эпидермальном некролизе у детей / Т. П. Дюбкова, В. Ф. Жерносек // Современная стоматология. – 2007. – № 4. – С. 10–14.
12. Катцунг, Б. Г. Базисная и клиническая фармакология : учеб. пособие для системы последиплом. и доп. мед. и фармацевт. образования : [в 2 т.] / Б. Г. Катцунг ; пер. с англ. под ред. Э. Э. Звартау ; [пер. с англ.: И. В. Белозерцева и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Бином ; Санкт-Петербург : Диалект, 2007. – Т. 1. – 647 с.
13. Катцунг, Б. Г. Базисная и клиническая фармакология : учеб. пособие для системы последиплом. и доп. мед. и фармацевт. образования : [в 2 т.] / Б. Г. Катцунг ; пер. с англ. под ред. Э. Э. Звартау ; [пер. с англ.:

- И. В. Белозерцева и др.]. – Москва : Бином ; Санкт-Петербург : Дialect, 2008. – Т. 2. – 774 с.
14. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» / А. Е. Каратеев [и др.] // Современная ревматология. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 4–23.
 15. Козлов, С. Н. Современная антимикробная химиотерапия : рук. для врачей / С. Н. Козлов, Л. С. Страчунский. – М. : Медицинское информационное агентство, 2009. – 448 с.
 16. Конорев, М. Р. Общая и частная рецептура : пособие для студентов 3 курса лечеб. фак., фак. подгот. иностр. граждан мед. вузов / М. Р. Конорев, И. И. Крапивко, Д. А. Рождественский ; под ред. М. Р. Конорева. – Витебск : [ВГМУ], 2013. – 224 с.
 17. Кривошеев, С. А. Аппликационные лекарственные формы: пластыри : учеб. пособие / С. А. Кривошеев, И. А. Девяткина, Н. Б. Демина ; под общ. ред. В. А. Быкова. – Москва : МАКС Пресс, 2005. – 104 с.
 18. Леви, Д. Э. ВИЧ и патогенез СПИДа : пер. 3-го изд. с англ. / Д. Э. Леви. – Москва : Научный Мир, 2010. – 734 с.
 19. Левончук, Е. А. Кандидозы слизистых оболочек полости рта / Е. А. Левончук // Современная стоматология. – 2006. – № 3. – С. 27–32.
 20. Лекарственные препараты в Беларуси : справ. ВИДАЛЬ, 2013. – Изд. 4-е. – Москва : ЮБМ Медика Рус, 2013. – 814 с.
 21. Лекарственные препараты в России : справ. ВИДАЛЬ, 2013. – 19-е изд. – Москва : ЮБМ Медика Рус, 2013. – 1632 с.
 22. Лобко, С. С. Общая рациональная фармакотерапия микозов полости рта / С. С. Лобко, А. И. Хоменко // Медицинские новости. – 2016. – № 2. – С. 54–60.
 23. Львова, Л. В. Трансдермальные терапевтические системы / Л. В. Львова // Провизор. – 2004. – № 17. – С. 17–25.
 24. Люльман, Х. Наглядная фармакология / Х. Люльман, К. Мор, Л. Хайн. – Москва : Мир, 2008. – 383 с.
 25. Малый, В. П. ВИЧ/СПИД / В. П. Малый. – Москва : Эксмо, 2009. – 670, [1] с.
 26. Мартов, В. Ю. Лекарственные средства в практике врача / В. Ю. Мартов, А. Н. Огороков. – Москва : Медицинская литература, 2016. – 944 с.
 27. Машковский, М. Д. Лекарственные средства : пособие для врачей / М. Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – Москва : Новая волна, 2010. – 1216 с.
 28. Машфорд, М. Л. Боль и аналгезия / М. Л. Машфорд, М. Л. Кохен, Ш. Колин. – Москва : Литтерра, 2004. – 487 с.
 29. Овчаренко, С. И. Применение Беклазона ЭКО Легкое Дыхание в сравнении с аналогичным фреонсодержащим препаратом и Фликсотидом у больных бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения /

- С. И. Овчаренко, Э. Н. Ищенко, М. Н. Акулова // Пульмонология. – 2004. – № 3. – С. 76–81.
30. Оптимизация комплексной терапии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / К. Г. Караков [и др.] // Стоматолог-практик. – 2012. – № 1. – С. 35–37.
31. Особенности проведения хирургических манипуляций в стоматологической практике у пациентов, принимающих оральные антикоагулянты / Н. М. Хелминская [и др.] // Стоматология для всех. – 2012. – № 1. – С. 42–45.
32. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / В. А. Аковбян [и др.] ; под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – Москва : Боргес, 2002. – 384 с.
33. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / В. А. Аковбян [и др.] ; под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – Смоленск : МАКМАХ, 2007. – 464 с.
34. Применение «имудона»® в лечении герпетической инфекции / К. Г. Караков [и др.] // Стоматолог-практик. – 2012. – № 2. – С. 48–49.
35. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний : рук. для практикующих врачей / Р. М. Хаитов [и др.] ; под общ. ред. Р. М. Хаитова [и др.]. – Москва : Литтерра, 2007. – 504 с.
36. Рациональная фармакотерапия в стоматологии : рук. для практикующих врачей / Г. М. Барер [и др.] ; под общ. ред. Г. М. Барер, Е. В. Зорян. – Москва : Литтерра, 2006. – 568 с.
37. Справочник врача-стоматолога по лекарственным препаратам : учеб. пособие / В. Н. Трезубов [и др.] ; под ред. Ю. Д. Игнатова. – 3-е изд., перераб. и доп. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2005. – 400 с.
38. Терапевтическая стоматология : нац. рук. / под ред. Л. А. Дмитриевой, Ю. М. Максимовского. – Москва : ГОЭТАР-Медиа, 2009. – 912 с.
39. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных веществ : (обзор) / А. Е. Васильев [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2001. – Т. 35, № 11. – С. 29–42.
40. Харкевич, Д. А. Общая рецептура / Д. А. Харкевич, В. В. Майский, В. К. Муратов. – Москва : Медицина, 1982. – 143 с.
41. Харкевич, Д. А. Фармакология : учеб. для студентов мед. вузов / Д. А. Харкевич. – 10-е изд., испр., перераб., доп. – Москва : Гэотар-Медиа, 2010. – 750 с.
42. Цепов, Л. М. Врачебная тактика при эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки рта, языка и губ : (учеб.-метод. пособие) / Л. М. Цепов, А. И. Николаев. – Смоленск : СГМА, 2005. – 16 с.
43. Шавинер, И. Современные лекарственные препараты : практ. рук. для врачей / И. Шавинер, М. Шавинер. – 2-е изд. – Израиль : [б. и.], 1996. – 305 с.

44. Экспериментальное обоснование использования нового антиоксидантного препарата при лечении эрозивно-язвенных поражений / Л. А. Дмитриева [и др.] // Пародонтология. – 2012. – № 3. – С. 52–58.
45. Энциклопедия лекарств : ежегод. сб. / [гл. ред. Г. Л. Вышковский]. – Москва : РЛС-Медиа, 2015. – Вып. 23. – 1504 с. – (Регистр лекарственных средств России : РЛС).
46. Эффективность витаминов группы В и лорноксикама в комплексном лечении вертеброгенных болевых синдромов пояснично-крестцового отдела позвоночника / Е. Л. Товажнянская [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2011. – № 8. – С. 23–27.
47. Ahmed, M. O. Lornoxicam / M. O. Ahmed, A. A. Al-Badr // Profiles Drug. Subst. Excip. Relat. Methodol. – 2011. – Vol. 36. – P. 205–239.
48. Antiviral drugs: from basic discovery through clinical trials / ed. W. M. Kazmierski. – [S. l.] : John Wiley and Sons, Inc., 2011. – P. 1–208.
49. Cardiovascular events associated with rofecoxibe in a colorectal adenoma chemoprevention trial / R. Bresalier [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2005. – Vol. 352 (11). – P. 1092–1102.
50. Comparison of the analgesic effects of intravenous paracetamol and lornoxicam in postoperative pain following thyroidectomies / M. Arslan [et al.] // Agri. – 2011. – Vol. 23. – P. 160–166.
51. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis / C. Bombardier [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2000. – Vol. 343. – P. 1520–1528.
52. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA) : present status and recommendations / S. T. Holgate [et al.] // Clin Exp Allergy. – 2003. – Vol. 33 (9). – P. 1305–1324.
53. Design of Meloxicam and Lornoxicam Transdermal Patches: Preparation, Physical Characterization, ex Vivo and in Vivo Studies / G. Yener [et al.] // Chem Pharm Bull. – 2010. – Vol. 58, № 11. – P. 1466–1473.
54. Efficacy of quick-release lornoxicam versus placebo for acute pain management after dental implant surgery: a randomised placebo-controlled triple-blind trial / N. Bolukbasi [et al.] // European Journal of Oral Implantology. – 2012. – Vol. 5. – P. 165–173.
55. Encyclopedia of Molecular Pharmacology / ed. S. Offermanns, W. Rosenthal. – 2th ed. – [S. l.] : Springer, 2008. – 1344 p.
56. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics / J. G. Hardman, A. G. Gilman, L. E. Limberd. – 12th ed. – [S. l.] : Mc Graw-Hill, 2010. – 1808 p.
57. Hamza, Yel-S. Design and in vitro Evaluation of novel sustained-release double-layer tablets of Lornoxicam : Utility of cyclodextrin and xanthan gum combination / Yel-S. Hamza, M. H. Aburahma // AAPS Pharm Sci Tech. – 2009. – Vol. 10. – P. 1357–1366.

58. HIV/AIDS in the post-HAART era : manifestations, treatment, and epidemiology / ed.: J. C. Hall, B. J. Hall, C. J. Cockerell. – Shelton : People's Medical Publishing House USA, 2011. – P. 389–403.
59. HIV essentials / ed.: P. E. Sax, C. J. Cohen, D. R. Kuritzkes. – [S. l.] : Jones and Bartlett Learning, 2012. – P. 18–64.
60. HIV: From biology to prevention and treatment / Cold Spring Harbor ; ed.: F. D. Bushman, G. J. Nabel, R. Swanstrom. – New York : Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2012. – P. 321–343.
61. International consensus on (ICON) anaphylaxis / F. E. R. Simons [et al.] // World Allergy Organization Journal. – 2014. – Vol. 7, № 1. – P. 9.
62. Intravenous lornoxicam is more effective than paracetamol as a supplemental analgesic after lower abdominal surgery : a randomized controlled trial / H. A. Mowafi [et al.] // World J Surg. – 2012. – Vol. 6. – P. 39–44.
63. Jiao, H. Pretreatment with lornoxicam, a cyclooxygenase inhibitor, relieves postoperative immuno-suppression after total abdominal hysterectomy / H. Jiao, F. Ren // The Tohoku Journal of Experimental Medicine. – 2009. – Vol. 219, № 4. – P. 289–294.
64. Katzung, B. G. Basic and Clinical Pharmacology / B. G. Katzung, A. Trevor, S. Masters. – 11th ed. – [S. l.] : McGraw-Hill Medical, 2009. – 1200 p.
65. Levy, J. A. HIV and the pathogenesis of AIDS / J. A. Levy. – 3th ed. – USA : American Society for Microbiology, 2007. – P. 363–396.
66. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology / ed.: R. Finkel, M. A. Clarke, L. X. Cubeddu. – 4th ed. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2009. – 564 p. – (Lippincott's Illustrated Reviews).
67. MacPherson, R. D. New directions in pain management / R. D. MacPherson // Drugs of Today. – 2002. – Vol. 38 (2). – P. 135–145.
68. Prausnitz, M. R. Transdermal drug delivery / M. R. Prausnitz, R. Langer // Nat Biotechnol. – 2008. – Vol. 26, № 11. – P. 1261–1268.
69. Rang & Dale's Pharmacology / H. P. Rang [et al.]. – 6th ed. – [S. l.] : Churchill Livingstone, 2007. – 795 p.
70. Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA2LEN position paper / M. K. Church [et al.] // Allergy. – 2010. – Vol. 65. – P. 459–466.
71. Sande's HIV/AIDS medicine : medical management of AIDS, 2013 / ed.: P. A. Volberding [et al.]. – [S. l.] : Elsevier, 2012. – P. 133–191.
72. Sathiyaraj, S. Lornoxicam gastro retentive floating matrix tablets: design and in vitro evaluation / S. Sathiyaraj, D. Devi Ramya, B. N. Hari Vedha // J Adv Pharm Technol Res. – 2011. – Vol. 2. – P. 156–162.
73. The Sanford guide to HIV/AIDS therapy, 2012 / ed.: M. S. Saag [et al.]. – Sperryville : Antimicrobial Therapy Inc., 2012. – 214 p.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

Зарегистрировано в Национальном реестре правовых актов
Республики Беларусь 14 ноября 2007 г. № 8/17432

ПОСТАНОВЛЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ 31 октября 2007 г. N 99

«ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ИНСТРУКЦИИ О ПОРЯДКЕ ВЫПИСКИ РЕЦЕПТА ВРАЧА И О ВНЕСЕНИИ ИЗМЕНЕНИЙ И ДОПОЛНЕНИЙ В ПОСТАНОВЛЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ ОТ 27 ДЕКАБРЯ 2006 Г. № 120»

(в ред. постановления Минздрава от 31.10.2008 N 181)

На основании статьи 54 Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 года "О здравоохранении" в редакции Закона Республики Беларусь от 11 января 2002 года, статьи 17 Закона Республики Беларусь от 22 мая 2002 года "О наркотических средствах, психотропных веществах и их прекурсорах", Закона Республики Беларусь от 20 июля 2006 года "О лекарственных средствах", Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 23 августа 2000 г. № 1331, в редакции постановления Совета Министров Республики Беларусь от 1 августа 2005 г. № 843 Министерство здравоохранения Республики Беларусь ПОСТАНОВЛЯЕТ:

1. Утвердить прилагаемую Инструкцию о порядке выписки рецепта врача.

2. Внести в постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27 декабря 2006 г. N 120 "Об утверждении Надлежащей аптечной практики" (Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2007 г., N 28, 8/15774) следующие изменения и дополнения:

2.1. пункт 1 изложить в следующей редакции:

"1. Утвердить:

Надлежащую аптечную практику согласно приложению 1;

форму журнала учета неправильно выписанных рецептов врача согласно приложению 2;

форму журнала регистрации рецептов врача, находящихся на отсроченном обслуживании, согласно приложению 3;

образец сигнатуры согласно приложению 4;

перечень лекарственных средств, наркотических средств, психотропных веществ и этилового спирта, подлежащих предметно-количественному учету, согласно приложению 5;

сроки хранения рецептов врача в аптеке согласно приложению 6;

2.2. дополнить приложениями 2 - 6 следующего содержания:

Приложение 2
к постановлению
Министерства
здравоохранения
Республики Беларусь
27.12.2006 № 120

Наименование _____
(аптека)

ЖУРНАЛ

учета неправильно выписанных рецептов врача

N п/п	Дата выписки рецепта врача	Наименование организации здравоохранения или индивидуального предпринимателя	Фамилия, имя, отчество врача, неправильно выписавшего рецепт врача	Названия выписанных лекарственных средств	Описание нарушения	Принятые меры	Фамилия, имя, отчество фармацевтического работника аптеки
1	2	3	4	5	6	7	8

Приложение 3
к постановлению
Министерства
здравоохранения
Республики Беларусь
27.12.2006 № 120

Наименование _____
(аптека)

ЖУРНАЛ

регистрации рецептов врача,
находящихся на отсроченном обслуживании

N п/п	Дата регистрации рецепта врача	Название лекарственного средства или психотропного вещества, дозировка, количество	Номер рецепта врача и дата его выписки	Фамилия, имя, отчество больного	Адрес, домашний телефон	Дата реализации по рецепту врача
1	2	3	4	5	6	7

ОБРАЗЕЦ СИГНАТУРЫ

СИГНАТУРА <*>	
Аптека N _____	Рецепт врача N _____
Фамилия, инициалы, возраст больного	
Rp:	
Фамилия, инициалы врача	
Приготовил _____	
Проверил _____	
Реализовал _____	
Дата _____	Цена _____
Для повторного изготовления необходим повторный рецепт врача	

<*> Размер сигнатуры 80 x 148 мм.

ПЕРЕЧЕНЬ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ,
ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ И ЭТИЛОВОГО СПИРТА,
ПОДЛЕЖАЩИХ ПРЕДМЕТНО-КОЛИЧЕСТВЕННОМУ УЧЕТУ

1. Наркотические средства и психотропные вещества, указанные в пунктах 29, 45, 64 и 77 Инструкции о порядке приобретения, хранения, реализации и использования наркотических средств и психотропных веществ в медицинских целях, утвержденной постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28 декабря 2004 г. № 51 (Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2005 г., № 110, 8/12854).

2. Комбинированные наркотические средства, содержащие кодеин с парацетамолом или декстропропоксифен с парацетамолом.

3. Психотропное вещество фенобарбитал в таблетках.

4. Комбинированные психотропные вещества:

солутан во флаконах;

эфедрин с дифенгидрамином в таблетках.

5. Лекарственные средства списка "А":

указанные в перечне лекарственных средств списка "А", утвержденном постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24 июня 2005 г. № 16 "Об утверждении перечня лекарственных средств списка "А" и Правил хранения лекарственных средств списка "А" (Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2005 г., № 111, 8/12865);

тригексифенидил в таблетках.

6. Этиловый спирт.

7. Лекарственные средства, не указанные в пункте 1 настоящего перечня, независимо от их стоимости <*>.

<*> Подлежат предметно-количественному учету в организациях здравоохранения, финансируемых из бюджета, и в других организациях здравоохранения по решению их руководителей каждым материально ответственным лицом.

СРОКИ ХРАНЕНИЯ РЕЦЕПТОВ ВРАЧА В АПТЕКЕ

Название лекарственных средств, наркотических средств и психотропных веществ	Срок хранения рецептов врача <*>
Наркотические средства, выписанные на бланке рецепта врача для выписки наркотических средств	3 года
Лекарственные средства, наркотические средства и психотропные вещества, выписанные на бланке рецепта врача для выписки лекарственных средств на льготных условиях, в том числе бесплатно	5 лет
Психотропные вещества, выписанные на бланке рецепта врача для выписки лекарственных средств и психотропных веществ	1 год
Лекарственные средства, подлежащие предметно-количественному учету в аптеке	1 год
Лекарственные средства, обладающие анаболической активностью	1 год
Лекарственные средства списка "А", не подлежащие предметно-количественному учету	1 месяц
Стероидные гормоны в ампулах	1 месяц
Готовые лекарственные средства, содержащие кодеин и декстропропоксифен и не подлежащие предметно-количественному учету (пенталгин, спазмовералгин и другие)	1 месяц
Этиловый спирт в чистом виде и в смеси с другими лекарственными средствами	1 месяц

<*> Срок хранения рецептов врача устанавливается, не считая периода срока их действия.";

2.3. в приложении к этому постановлению:

2.3.1. в грифе после слова "Приложение" дополнить цифрой "1";

2.3.2. в пункте 4 слово "турникетом" заменить словами "пандусом с двумя перилами";

2.3.3. пункт 13 после слов "осуществляется в" дополнить словом "отдельных";

2.3.4. часть шестую пункта 17 дополнить абзацем следующего содержания:

"о порядке уничтожения рецептов врача.";

2.3.5. главу 7 изложить в следующей редакции:

Глава 7 РЕАЛИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

43. Реализация лекарственных средств, а также товаров аптечного ассортимента осуществляется работниками аптек, имеющими высшее или среднее фармацевтическое образование (далее - фармацевтический работник).

В аптеках третьей, четвертой, пятой категории реализация лекарственных средств может осуществляться одним фармацевтическим работником аптеки.

44. Фармацевтические работники аптеки, осуществляющие реализацию лекарственных средств гражданам, должны иметь бэдж с фотографией, указанием должности, фамилии, имени, отчества.

45. Гражданин имеет право обратиться к фармацевтическому работнику аптеки с просьбой о разъяснении медицинского применения лекарственного средства при отсутствии посторонних лиц.

46. В витринах аптеки выставляются готовые лекарственные средства, имеющиеся в наличии. Запрещается выставлять в витрину наркотические средства, психотропные вещества и лекарственные средства списка "А", лекарственные средства, обладающие анаболической активностью.

47. Для лекарственных средств, требующих специальных условий хранения, в витрину выставляется только вторичная индивидуальная упаковка.

48. Витрины с лекарственными средствами, реализация которых осуществляется по рецепту врача, оформляются надписью: "Отпускается по рецепту врача".

49. При реализации лекарственных средств в присутствии гражданина проверяются их оформление, маркировка, упаковка и срок годности.

50. Лекарственные средства, за исключением разрешенных к реализации без рецепта врача в порядке, установленном статьей 21 Закона Республики Беларусь от 20 июля 2006 года "О лекарственных средствах" (Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2006 г., № 122, 2/1258), должны реализовываться в аптеках по рецептам врача, оформленным на бланках рецепта, утвержденных в соответствии с законодательством Республики Беларусь.

51. Лекарственные средства, наркотические средства и психотропные вещества, назначенные гражданину врачом и выписанные в рецепте врача, реализуются в аптеках за полную стоимость, а также на льготных условиях, в том числе бесплатно, в порядке, установленном Правительством Республики Беларусь и настоящей Надлежащей аптечной практикой.

52. В случае, если рецепт врача на лекарственное средство списка "А" или "Б", наркотическое средство или психотропное вещество в дозе, превышающей высшую разовую дозу, выписан с нарушением порядка выписки рецепта врача, устанавливаемого Министерством здравоохранения Республики Беларусь, фармацевтический работник аптеки обязан реализовать это лекар-

ственное средство, наркотическое средство или психотропное вещество из расчета половины высшей разовой дозы.

На оборотной стороне рецепта врача указывается цифрой и прописью количество лекарственного средства, наркотического средства или психотропного вещества, реализованного фармацевтическим работником аптеки.

53. Неправильно выписанные рецепты врача погашаются штампом аптеки "Рецепт недействителен" и регистрируются в журнале учета неправильно выписанных рецептов врача. Информация о неправильно выписанных рецептах врача ежемесячно сообщается руководителем аптеки в организацию здравоохранения или индивидуальному предпринимателю, врач которой (которого) неправильно выписал рецепт врача.

54. Наркотические средства реализуются в аптеках, имеющих специальное разрешение (лицензию) Министерства здравоохранения Республики Беларусь на деятельность, связанную с оборотом наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, расположенных в пределах административно-территориальных единиц, на территории которых находятся организации здравоохранения, врачи которых выписали рецепт врача.

Аптеки, осуществляющие реализацию наркотических средств по рецептам врача, оформленным на бланках рецепта врача для выписки наркотических средств, должны быть обеспечены образцами оттисков печатей, подписей врачей, работающих в организациях здравоохранения и выписывающих наркотические средства.

Руководители организаций здравоохранения, финансируемых из бюджета, ежегодно направляют в аптеку списки граждан, которым выписываются наркотические средства, и обновляют эти списки по мере необходимости.

55. Психотропные средства реализуются аптеками, имеющими специальное разрешение (лицензию) Министерства здравоохранения Республики Беларусь на деятельность, связанную с оборотом наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, в соответствии с требованиями части первой пункта 54 настоящей Надлежащей аптечной практики. При этом реализация психотропных веществ по рецептам врачей организаций здравоохранения, находящихся на территории сельсоветов, поселков городского типа, городов районного подчинения, осуществляется аптеками, расположенными на территории всего района.

56. Лекарственные средства, наркотические средства, психотропные вещества и этиловый спирт реализуются в аптеках в количествах, не превышающих норму единовременной реализации по одному рецепту врача, за исключением случаев, устанавливаемых Министерством здравоохранения Республики Беларусь при выписке рецепта врача.

Психотропные вещества, на которые не установлены нормы единовременной реализации по одному рецепту врача, реализуются в аптеках в количестве, указанном в рецепте врача.

57. В случае необходимости нарушения оригинальной заводской упаковки, за исключением контурной ячейковой (блистерной) и контурной безъ-

ячейковой упаковки, при реализации лекарственного средства, наркотического средства или психотропного вещества разрешается нарушать оригинальную заводскую упаковку и реализовывать лекарственное средство, наркотическое средство или психотропное вещество в количестве, выписанном в рецепте врача, в аптеках первой категории с обязательным указанием фармацевтическим работником номера аптеки, наименования лекарственного средства, наркотического средства или психотропного вещества, дозировки, завода-изготовителя, серии и их срока годности на аптечной упаковке. Общее количество реализованного лекарственного средства, наркотического средства или психотропного вещества должно соответствовать их количеству, выписанному в рецепте врача, с учетом дозировки.

Разрешается нарушение заводской вторичной упаковки лекарственных средств и психотропных веществ при их реализации в аптеках в первичной заводской упаковке в случае, если первичная заводская упаковка обеспечивает сохранность лекарственного средства или психотропного вещества.

Фармацевтический работник аптеки с согласия гражданина имеет право при отсутствии указанной в рецепте врача дозировки лекарственного средства или психотропного вещества, выписанных на бланках рецепта врача для выписки лекарственных средств и психотропных веществ, реализуемых в аптеке за полную стоимость, и бланках рецепта врача для выписки лекарственных средств на льготных условиях, в том числе бесплатно, произвести их замену иной дозировкой данного лекарственного средства или психотропного вещества (в случаях, если это возможно). При этом общее количество реализованного лекарственного средства или психотропного вещества должно соответствовать выписанному в рецепте врача количеству с учетом дозировки и лекарственной формы.

Производить замену наркотических средств, выписанных на бланках рецепта врача для выписки наркотических средств, запрещается.

58. В случае отсутствия в аптеке на момент обращения гражданина лекарственного средства или психотропного вещества, выписанных в рецепте врача, фармацевтический работник аптеки имеет право с согласия гражданина произвести его замену другим торговым наименованием данного международного непатентованного наименования лекарственного средства или психотропного вещества, выписанных в рецепте врача, за исключением лекарственных средств и психотропных веществ, выписанных на льготных условиях, в том числе бесплатно. Если гражданин не согласен на такую замену, фармацевтический работник должен взять рецепт врача у гражданина, зафиксировать его в журнале регистрации рецептов врача, находящихся на отсроченном обслуживании, и организовать его лекарственное обеспечение в течение 5 рабочих дней.

59. При реализации лекарственных средств, наркотических средств и психотропных веществ в рецепте врача фармацевтическим работником обязательно указываются:

розничная цена;

количество реализованных упаковок, таблеток (капсул, драже, ампул и так далее) и их общая стоимость;

дата реализации и подпись фармацевтического работника аптеки.

При реализации лекарственных средств, наркотических средств и психотропных веществ, изготовленных в аптеке по индивидуальным назначениям (рецептам) врача, которые остаются в аптеке, гражданам вместо рецепта врача фармацевтическим работником оформляется сигнатура либо этикетка в соответствии с требованиями Инструкции по оформлению лекарственных средств, изготовленных и фасованных в аптеках, и готовых лекарственных средств и фармацевтических субстанций, фасованных в аптеках и на аптечных складах, утвержденной постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 4 октября 2006 г. № 81 (Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2006 г., № 183, 8/15192), с обозначением способа применения лекарственного средства, наркотического средства или психотропного вещества.

60. При реализации лекарственных средств по рецептам врача, действительным в течение трех месяцев (в пределах курсов лечения), фармацевтический работник возвращает рецепт врача гражданину, имеющему хроническое заболевание, с указанием на обороте:

номера аптеки, в которой реализовано лекарственное средство;

подписи фармацевтического работника аптеки, реализовавшего лекарственное средство;

количества реализованного лекарственного средства и даты реализации.

При очередном обращении в аптеку гражданина, имеющего хроническое заболевание, учитываются отметки фармацевтического работника в рецепте врача о предыдущей реализации такому гражданину лекарственного средства. По истечении срока действия рецепта врача он погашается штампом аптеки "Лекарственное средство реализовано" и возвращается гражданину.

При реализации лекарственных средств, наркотических средств и психотропных веществ в соответствии с перечнем лекарственных средств, наркотических средств, психотропных веществ и этилового спирта, подлежащих предметно-количественному учету, а также психотропных веществ и этилового спирта, на которые Министерством здравоохранения Республики Беларусь устанавливаются нормы единовременной реализации, рецепт врача изымается у гражданина и хранится в аптеке в течение сроков хранения рецептов врача в аптеке.

В этом случае фармацевтический работник аптеки, осуществляющий реализацию лекарственных средств, наркотических средств и психотропных веществ, должен подробно объяснить гражданину способ и указания врача по их медицинскому применению, указанные в рецепте врача, и переписать их на упаковку лекарственного средства, наркотического средства или психотропного вещества.

По истечении сроков хранения рецепты врача уничтожаются комиссией, созданной приказом руководителя аптеки, в состав которой входят не менее

трех фармацевтических работников и бухгалтер, с составлением акта об уничтожении рецептов врача. Акт составляется в одном экземпляре и хранится в аптеке в течение одного года, не считая текущего.

61. При реализации психотропных веществ, не подлежащих предметно-количественному учету и на которые не установлены нормы единовременной реализации, рецепты врача погашаются штампом аптеки "Лекарственное средство реализовано" и возвращаются гражданину.

62. Реализованные в аптеке по рецептам врача лекарственные средства, наркотические средства и психотропные вещества возврату или обмену в соответствии с Перечнем непродовольственных товаров надлежащего качества, не подлежащих обмену, утвержденным постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 14 июня 2002 г. № 778 "О мерах по реализации Закона Республики Беларусь "О защите прав потребителей" (Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2002 г., № 71, 5/10637), не подлежат.

В случае обнаружения гражданином в течение 5 дней после приобретения в аптеке скрытых дефектов у лекарственного средства для ингаляционного применения в виде аэрозоля или спрея аптека обязана заменить такое лекарственное средство немедленно или возместить понесенные гражданином затраты при реализации лекарственного средства:

за полную стоимость при предъявлении чека;

на льготных условиях, в том числе бесплатно, при предъявлении документа, подтверждающего право на льготное, в том числе бесплатное, обеспечение лекарственными средствами, и чека (при льготном лекарственном обеспечении).

63. При наличии в аптеках одного и того же наименования лекарственного средства его реализация осуществляется в порядке поступления с учетом остаточных сроков годности.

64. При отсутствии в аптеке лекарственных средств, обязательных для наличия в соответствии с перечнем основных лекарственных средств, утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16 июля 2007 г. № 65 (Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2007 г., № 175, 8/16847), и с перечнем лекарственных средств отечественного производства, обязательных для наличия в аптеках всех форм собственности, утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24 июня 2005 г. № 17 (Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2005 г., № 108, 8/12829), аптека должна обеспечить их закупку в порядке, установленном законодательством Республики Беларусь.

65. В аптеках запрещается:
реализовывать:

лекарственные средства, наркотические средства и психотропные вещества, не зарегистрированные в Республике Беларусь в установленном поряд-

ке, за исключением случаев, предусмотренных абзацем четвертым части первой статьи 23 Закона Республики Беларусь "О лекарственных средствах";
наркотические средства для инъекций;
эфир для наркоза;
хлорэтил;
кетамин;
фторотан;
натрия оксибутират в ампулах;
лития оксибутират в ампулах;
бария сульфат для рентгеноскопии;
лекарственные средства из административно-бытовых помещений аптеки;
с истекшим сроком годности или пришедшие в негодность;
лекарственные средства, наркотические средства и психотропные вещества, не прошедшие государственный контроль за качеством, не соответствующие требованиям фармакопейной статьи или нормативного документа производителя;
без инструкции по медицинскому применению или листка-вкладыша;
без нанесения цены;
детям и подросткам до 15 лет;
лекарственные средства, наркотические средства и психотропные вещества гражданам через сеть Интернет, по объявлениям в средствах массовой информации или частным объявлениям, а также через развозную и разносную реализацию, в том числе с лотков;
хранить не принадлежащие аптеке лекарственные средства, наркотические средства и психотропные вещества, за исключением хранения лекарственных средств, обращенных в установленном порядке в доход государства;
принимать от граждан лекарственные средства, наркотические средства и психотропные вещества, приобретенные ими в аптеке ранее."

3. Признать утратившими силу:

постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 14 марта 2000 г. № 2 "О перечне лекарственных средств, не подлежащих реализации из аптечных учреждений и предприятий на льготных условиях и бесплатно" (Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2000 г., № 37, 8/3236);

постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 6 декабря 2000 г. № 53 "О правилах выписывания рецептов и отпуска населению лекарственных средств" (Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2001 г., № 57, 8/6201);

постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 14 ноября 2001 г. № 66 "О внесении изменений и дополнений в Правила выписывания рецептов на лекарственные средства, в Правила отпуска лекар-

ственных средств из аптечных учреждений и предприятий, в Инструкцию о порядке хранения и учета рецептурных бланков" (Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2001 г., № 112, 8/7490);

постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16 ноября 2001 г. № 67 "О внесении дополнений в перечень лекарственных средств, не подлежащих реализации из аптечных учреждений и предприятий на льготных условиях и бесплатно" (Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2001 г., № 115, 8/7502);

пункт 4 постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 22 декабря 2006 г. № 117 "О внесении изменений в некоторые нормативные правовые акты Министерства здравоохранения Республики Беларусь" (Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2007 г., № 32, 8/15643).

4. Настоящее постановление вступает в силу после дня его официального опубликования.

Министр В.И.ЖАРКО

Приложение В

УТВЕРЖДЕНО

Постановление

Министерства Здравоохранения

Республики Беларусь 31.10.2007 № 99

(в редакции постановления

Министерства здравоохранения

Республики Беларусь 31.10.2008 № 181)

ИНСТРУКЦИЯ

О ПОРЯДКЕ ВЫПИСКИ РЕЦЕПТА ВРАЧА

(в ред. постановления Минздрава от 31.10.2008 № 181)

1. Настоящая Инструкция о порядке выписки рецепта врача (далее - Инструкция) устанавливает порядок выписки рецепта врача на лекарственные средства, наркотические средства и психотропные вещества.

Наркотические средства и психотропные вещества выписываются в виде определенных лекарственных форм.

2. Рецепт врача выписывается медицинским работником, занимающим в установленном законодательством порядке должность врача (далее - врач) в организации здравоохранения, иной организации или у индивидуального предпринимателя, имеющих специальное разрешение (лицензию) на осуществление медицинской деятельности (далее, если не указано иное, - организация здравоохранения, индивидуальный предприниматель).

3. Рецепты врача на лекарственные средства, наркотические средства и психотропные вещества выписываются гражданину, у которого установлено наличие заболевания (далее - пациент), с учетом диагноза, возраста, порядка оплаты, особенностей лекарственных средств, наркотических средств и психотропных веществ и их лекарственной формы. Назначение лекарственных средств, наркотических средств и психотропных веществ отражается в медицинской документации.

4. Лекарственные средства, наркотические средства и психотропные вещества, назначенные пациенту врачом, выписываются в рецепте врача для последующей их реализации в аптеке за полную стоимость, бесплатно и на льготных условиях в порядке, установленном Правительством Республики Беларусь и настоящей Инструкцией.

5. Для выписки рецепта врача используются следующие формы бланков рецептов:

бланк рецепта врача для выписки лекарственных средств, реализуемых в аптеке за полную стоимость, согласно приложению 1 к настоящей Инструкции (далее - бланк рецепта формы 1);

бланк рецепта врача для выписки наркотических средств согласно приложению 2 к настоящей Инструкции (далее - бланк рецепта формы 2);

бланк рецепта врача для выписки психотропных веществ и лекарственных средств, обладающих анаболической активностью, реализуемых в аптеке

за полную стоимость, согласно приложению 3 к настоящей Инструкции (далее - бланк рецепта формы 3);

бланк рецепта врача на лекарственное средство и перевязочный материал, выдаваемые бесплатно, в том числе на льготных условиях (далее - бланк льготного рецепта).

6. Врач при выписке рецепта врача обязан:

заполнять все предусмотренные в нем графы;

четко обозначать оттиски штампа и печатей организации здравоохранения или индивидуального предпринимателя;

заверять его подписью и своей личной печатью.

7. Рецепт врача выписывается четким и разборчивым почерком чернилами или шариковой ручкой. Исправления в рецепте врача не допускаются.

Для выписки бланка рецепта формы 1 допускается использование бланка рецепта врача, отпечатанного с использованием компьютерных технологий или клише. Штамп организации здравоохранения или индивидуального предпринимателя может наноситься печатным способом.

При необходимости рецепт врача может выписываться помощником врача. При этом помощник врача заполняет предусмотренные в бланке рецепта врача графы и передает его врачу. Врач проверяет правильность сведений, внесенных в рецепт врача, и затем заверяет его своей подписью и личной печатью.

8. Название лекарственного средства, наркотического средства и психотропного вещества с использованием их международных непатентованных наименований или торговых названий, обозначение лекарственной формы и обращение врача к фармацевтическому работнику аптеки об их изготовлении и реализации выписываются врачом на латинском языке.

9. При выписке рецепта врача разрешается использование основных рецептурных сокращений на латинском языке согласно приложению 4 к настоящей Инструкции.

Запрещается использование сокращений наименований (названий) лекарственных средств, наркотических средств и психотропных веществ, не позволяющих установить, какое именно лекарственное средство, наркотическое средство или психотропное вещество выписано в рецепте врача.

10. Способ медицинского применения лекарственных средств, наркотических средств и психотропных веществ, доза, частота, время приема (до еды, во время еды или после еды, особые способы приема) в рецепте врача указываются на белорусском или русском языке. Запрещается ограничиваться общими указаниями, например: "Внутреннее", "Известно", "По схеме".

11. При выписке лекарственных средств, наркотических средств и психотропных веществ, изготавливаемых в аптеке по индивидуальным назначениям (рецептам) врача:

названия лекарственных средств списка "А" и наркотических средств указываются в начале рецепта врача, затем - названия остальных лекарственных средств и вспомогательных веществ;

количество жидких лекарственных средств указывается в миллилитрах, граммах или каплях, количество остальных лекарственных средств указывается в граммах.

12. При необходимости экстренного изготовления по рецепту врача и реализации гражданину лекарственных средств, наркотических средств и психотропных веществ аптечного изготовления в верхней части рецепта врача указываются обозначения "cito" (срочно), "statim" (немедленно).

13. Выписывая рецепт врача на изготавливаемое в аптеке лекарственное средство списка "А" или "Б" в дозе, превышающей высшую разовую дозу, врач обязан указать дозу этого лекарственного средства прописью и поставить восклицательный знак.

14. На бланке рецепта формы 1 выписываются:

одно лекарственное средство, рецепт врача на которое остается в аптеке; два лекарственных средства (за исключением лекарственных средств, требующих растворения при медицинском применении. В этом случае растворитель может быть выписан третьим), рецепт врача на которые возвращается больному.

15. На бланке рецепта формы 2 выписывается одно наркотическое средство. Рецепт врача дополнительно подписывается руководителем организации здравоохранения или его заместителем по медицинской части и заверяется круглой печатью организации здравоохранения, финансируемой из бюджета. Номер бланка рецепта формы 2 указывается в медицинской документации пациента, которому выписано наркотическое средство.

При выписке пациенту наркотических средств, выдаваемых в аптеке бесплатно и на льготных условиях, дополнительно к бланку рецепта формы 2 выписывается рецепт врача на бланке льготного рецепта.

При выписке пациенту наркотических средств в виде трансдермальных лекарственных форм впервые врач делает отметку в медицинской документации пациента о том, что данное наркотическое средство назначается в первый раз. В последующем для выписки нового рецепта врача на наркотические средства в виде трансдермальных лекарственных форм пациент сдает врачу использованные трансдермальные пластыри. Их количество врач сверяет с данными медицинской документации пациента и делает отметку об использовании ранее выписанных трансдермальных пластырей.

Бланк рецепта формы 2 является бланком строгой отчетности и должен быть напечатан типографским способом на бумаге розового цвета, имеющей степень защиты, типографские серию и номер.

16. На бланке рецепта врача формы 3 выписывается одно наименование психотропного вещества или лекарственного средства, обладающего анаболической активностью, согласно приложению 5 к настоящей Инструкции.

Бланк рецепта формы 3 является бланком строгой отчетности и должен быть напечатан типографским способом на бумаге желтого цвета, имеющей степень защиты, типографские серию и номер.

17. На бланке льготного рецепта выписывается одно лекарственное средство, наркотическое средство или психотропное вещество в соответствии с законодательством Республики Беларусь и требованиями настоящей Инструкции.

При выписке основных лекарственных средств, назначаемых по решению консилиума, включенных в перечень основных лекарственных средств, утвержденный постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16 июля 2007 г. № 65 (Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2007 г., № 175, 8/16847; 2008 г., № 135, 8/18883), заключение консилиума вносится в медицинскую документацию пациента.

18. Рецепт врача на лекарственные средства, наркотические средства, в том числе комбинированные, и психотропные вещества в соответствии с перечнем лекарственных средств, наркотических средств и психотропных веществ, не разрешенных к выписке на одном рецепте врача больше норм единовременной реализации, согласно приложению 6 к настоящей Инструкции выписывается в количествах, не превышающих нормы единовременной реализации.

Этиловый спирт в рецепте врача выписывается в соответствии с нормами единовременной реализации этилового спирта для лекарственных средств, изготовленных в аптеке, или при его реализации в чистом виде согласно приложению 7 к настоящей Инструкции в количествах, не превышающих нормы единовременной реализации.

19. Рецепты врача на эфедрин, псевдоэфедрин и фенобарбитал в чистом виде и в смеси с другими лекарственными средствами для больных, имеющих затяжные и хронические заболевания, могут выписываться на курс лечения сроком до 30 дней. В этих случаях в рецепте врача должна быть дополнительная надпись: "По специальному назначению". Надпись заверяется подписью и личной печатью врача.

20. Для лечения инкурабельных пациентов количество выписываемых в одном рецепте врача наркотических средств может быть увеличено в два раза по сравнению с их количеством, указанным в приложении 6 к настоящей Инструкции. В этих случаях в рецепте врача должна быть дополнительная надпись: "По специальному назначению". Надпись заверяется подписью и личной печатью врача.

21. Запрещается выписывать рецепты врача на:

лекарственные средства, наркотические средства и психотропные вещества, не зарегистрированные в Республике Беларусь в установленном порядке, за исключением случаев, предусмотренных абзацем четвертым части первой статьи 23 Закона Республики Беларусь от 20 июля 2006 года "О лекарственных средствах" (Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2006 г., № 122, 2/1258);

наркотические средства для парентерального введения;

кетамин;

галотан;

изофлуран;
натрия оксибутират для парентерального введения;
лития оксибутират для парентерального введения;
бария сульфат для рентгеноскопии;
по просьбе пациентов и (или) их родственников, без осмотра пациента и установления диагноза.

22. В рецепте врача указываются следующие сроки его действия на:
наркотические средства, выписанные на бланке рецепта формы 2, - 5 дней;

лекарственные средства, перечисленные в абзаце втором пункта 14, и лекарственные средства и психотропные вещества, указанные в пункте 16 настоящей Инструкции, - 30 дней;

остальные лекарственные средства - 2 месяца.

Исчисление срока действия рецепта врача начинается со дня его выписки.

При выписывании пациентам, имеющим хронические заболевания, рецептов врача на готовые лекарственные средства и лекарственные средства, изготавливаемые в аптеке, на бланках рецепта формы 1 разрешается устанавливать срок действия рецептов в пределах курса лечения таких пациентов, но не более трех месяцев, за исключением лекарственных средств, рецепт врача на которые остается в аптеке. В этом случае врач должен сделать запись в рецепте врача: "Пациенту, имеющему хроническое заболевание", указать его срок действия и периодичность реализации лекарственных средств в аптеке (еженедельно, один раз в десять дней, ежемесячно и так далее), заверить запись своей подписью и личной печатью.

23. Руководители организаций здравоохранения и индивидуальные предприниматели несут ответственность за приобретение, хранение, учет и выдачу бланков рецептов врача.

24. Министерство здравоохранения Республики Беларусь, органы управления здравоохранения областных исполнительных комитетов и комитета по здравоохранению Минского городского исполнительного комитета при проведении ревизий и проверок организаций здравоохранения и индивидуальных предпринимателей контролируют обеспечение сохранности бланков рецептов врача.

Приложение 1
к Инструкции о порядке
выписки рецепта врача
Образец бланка

РЕЦЕПТ ВРАЧА <*>
для выписки лекарственных средств,
реализуемых в аптеке за полную стоимость

Министерство здравоохранения Республики Беларусь Штамп организации здравоохранения или печать индивидуального предпринимателя	Медицинская документация Форма 1 Утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь Код организации здравоохранения или индивидуального предпринимателя
РЕЦЕПТ	Серия _____ N _____ " __ " _____ 20__ г. (дата выписки рецепта врача)
Фамилия, имя, отчество пациента _____ Возраст _____ Фамилия, имя, отчество врача _____	
Rp:	
Rp:	Подпись врача Личная печать врача
Настоящий рецепт действителен в течение 30 дней, 2 месяцев, 3 месяцев (ненужное зачеркнуть)	

<*> Размер рецепта врача 105 на 148 мм.

Оборотная сторона

Название лекарственного средства, его дозировка	Количество реализованных упаковок	Цена за упаковку, рублей	Сумма, рублей	Номер аптеки, адрес, дата реализации и подпись фармацевтического работника

Номер лекарственного средства индивидуального изготовления		Штамп аптеки	
Принял	Приготовил	Проверил	Реализовал

Приложение 2
к Инструкции о порядке
выписки рецепта врача
Образец бланка

РЕЦЕПТ ВРАЧА
для выписки наркотических средств

Б л а н к о с с о б о г о у ч е т а	Рецепт для выписки наркотических средств АА N 0000000000 (штамп организации здравоохранения) _____ 20__ г. Rp: _____ _____ _____ _____ Прием _____ _____ Фамилия, имя, отчество больного _____ _____ N медицинской карты амбулаторного больного _____ Врач _____ _____ (разборчиво)	О с т а е т с я в а п т е к е
	Место печати	

Приложение 3
к Инструкции о порядке
выписки рецепта врача
Образец бланка

РЕЦЕПТ ВРАЧА

для выписки психотропных веществ и лекарственных средств,
обладающих анаболической активностью,
реализуемых в аптеке за полную стоимость

Министерство здравоохранения Республики Беларусь Штамп организации здравоохранения или печать индивидуального предпринимателя	Медицинская документация Форма 3 Утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь Код организации здравоохранения или индивидуального предпринимателя
РЕЦЕПТ	Серия _____ N _____ " __ " _____ 20__ г. (дата выписки рецепта врача)
Фамилия, имя, отчество пациента _____ Возраст _____ Место жительства (место пребывания) пациента _____ Фамилия, имя, отчество врача _____	
Rp:	_____ Подпись врача Личная печать врача
Настоящий рецепт действителен в течение 30 дней	

Оборотная сторона

Название лекарственного средства или психотропного вещества, его дозировка	Количество реализованных упаковок	Цена за упаковку, рублей	Сумма, рублей	Номер аптеки, адрес дата реализации и подпись фармацевтического работника
Номер лекарственного средства или психотропного вещества индивидуального изготовления				Штамп аптеки
Принял	Приготовил		Проверил	Реализовал

ОСНОВНЫЕ РЕЦЕПТУРНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ НА ЛАТИНСКОМ ЯЗЫКЕ

Сокращенное наименование на латинском языке	Полное название на латинском языке	Перевод названия с латинского языка на русский язык
Aa	ana	по, поровну
ac., acid.	acidum	кислота
amp.	ampulla	ампула
aq.	aqua	вода
aq. purif.	aqua purificata	вода очищенная
but.	butyrum	масло (твердое)
caps.	capsula	капсула
comp., cps., cp.	compositus (a, um)	сложный
cort.	cortex	кора
D.	Da. Detur. Dentur	Выдай. Пусть будет выдано. Пусть будут выданы
D.S.	Da, Signa; Detur, Signetur	Выдай, обозначь. Пусть будет выдано, обозначено. Выдать, обозначить
D.t.d.	Da (Dentur) tales doses	Выдай (выдать) такие дозы
dil.	dilutus	разведенный
div. in. p. aeq.	divide in partes aequales	раздели на равные части
emuls.	emulsum	эмульсия
empl.	emplastrum	пластырь
extr.	extractum	экстракт, вытяжка
flac.	flaco	флакон
fl.	flos	цветок
fol.	folium	лист
frukt.	fructus	плод
f.	fiat (fiant)	пусть образуется (образуются)
gtt.	gutta, guttae	капля, капли
inf.	infusum	настой
in amp.	in ampullis	в ампулах
in tab.	in tab(u)lettis	в таблетках
lin.	linimentum	жидкая мазь
liq.	liquor	жидкость
M.pil.	massa pilularum	пилюльная масса
M.	Misce. Miscentur	Смешай. Пусть будет смешана. Смешать
Mixt.	Mixtura	микстура
N.	numero	числом
ol.	oleum	масло (жидкое)
pil.	pilula	пилюля
past.	pasta	паста
p. aeq.	partes aequales	равные части
ppt., praec.	praecipitatus	осажденный
pulv.	pulvis	порошок

q. s.	quantum satis	сколько потребуется, сколько надо
r., rad.	radix	корень
Rp.	Recipe	Возьми
Rep.	Repete, Repetatur	Повтори, пусть будет повторено
rhiz.	rhizoma	корневище
S.	Signa. Signetur	Обозначь. Пусть будет обозначено
sem.	semen	семя
simpl.	simplex	простой
sir.	sirupus	сироп
spec.	species	сбор
spir.	spiritus	спирт
Steril.	Sterilisa. Sterilisetur; sterilis	Простерилизуй. Пусть будет простерилизовано; стерильный
sol.	solutio	раствор
supp.	suppositorium	свеча
susp.	suspensio	суспензия, взвесь
tab.	tab(u)letta	таблетка
t-ra, tinct., tct.	tinctura	настойка
ung.	unguentum	мазь
vitr.	vitrum	склянка

Приложение 5
к Инструкции о порядке
выписки рецепта врача

ПЕРЕЧЕНЬ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ОБЛАДАЮЩИХ
АНАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

1. Метилтестостерон
2. Нандролон (ретаболил)
3. Соматотропин
4. Тестостерон

**ПЕРЕЧЕНЬ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ПСИХО-
ТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ, НЕ РАЗРЕШЕННЫХ К ВЫПИСКЕ В ОДНОМ РЕ-
ЦЕПТЕ ВРАЧА БОЛЬШЕ НОРМ ЕДИНОВРЕМЕННОЙ РЕАЛИЗАЦИИ**

Название лекарственного средства, наркотического средства и психотропного вещества	Предельно допустимая норма единовременной реализации (граммов <*>, миллиграммов <*>), количество (штук, флаконов, таблеток)
Лекарственные средства	
Бензобарбитал	25 граммов
Комбинированные лекарственные средства, содержащие эфедрин и псевдоэфедрин, в виде сиропа или микстуры	2 флакона
Психотропные вещества	
Алпразолам	45 миллиграммов
Диазепам	0,45 грамма
Диазепам / Циклобарбитал	0,3 грамма / 3 грамма
Золпидем	0,6 грамма
Клонидин	15 миллиграммов
Клоназепам	240 миллиграммов
Лоразепам	200 миллиграммов
Медазепам	1,5 грамма
Мидазолам	0,9 грамма
Мультинол в порошке для приготовления раствора для приема внутри в пакетах	50 штук
Нитразепам	0,6 грамма
Оксазепам	3 грамма
Псевдоэфедрин	3 грамма
Т-Федрин	60 таблеток
Темазепам	1 грамм
Теофедрин	30 таблеток
Триазолам	15 миллиграммов
Феназепам	50 миллиграммов
Фенобарбитал	1,5 грамма
Хлордиазепоксид	1,5 грамма
Эфедрин	0,6 грамма
Наркотические средства	
Бупренорфин	0,1 грамма
Декстпропоксифен	1,3 грамма
Гидроморфон в таблетках продолжительного действия:	
8 мг	7 таблеток
16 мг	7 таблеток
32 мг	7 таблеток
64 мг	7 таблеток
Кодеин	0,2 грамма
Морфин	0,1 грамма
Морфин в таблетках с продолжительностью действия не менее 12 часов:	

10 мг	10 таблеток
30 мг	10 таблеток
60 мг	10 таблеток
100 мг	10 таблеток
200 мг	10 таблеток
Тримеперидин	250 миллиграммов
Фентанил в виде трансдермальной лекарственной формы (пластыри):	
25 мкг/час	5 пластырей
50 мкг/час	5 пластырей
75 мкг/час	5 пластырей
100 мкг/час	5 пластырей

<*> Норма единовременной реализации в граммах и миллиграммах для наркотических средств и психотропных веществ установлена для готовых лекарственных форм (в чистом виде и в смеси с другими фармакологически активными веществами) и для лекарственных средств, изготовленных в аптеке.

Приложение С

УТВЕРЖДЕНО

Постановление

Министерства Здравоохранения

Республики Беларусь 09.09.2014 № 66

«О внесении изменений и дополнений

в постановления

Министерства здравоохранения

Республики Беларусь от 27.12.2006 № 120 и

от 31.10.2007 № 99»

На основании части первой статьи 18, части второй и абзаца второго части третьей статьи 21 Закона Республики Беларусь от 20 июля 2006 года «О лекарственных средствах», части третьей статьи 18 Закона Республики Беларусь от 13 июля 2012 года «О наркотических средствах, психотропных веществах, их прекурсорах и аналогах» и подпункта 9.1 пункта 9 Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446 «О некоторых вопросах Министерства здравоохранения и мерах по реализации Указа Президента Республики Беларусь от 11 августа 2011 г. № 360», Министерство здравоохранения Республики Беларусь ПОСТАНОВЛЯЕТ:

1. Внести в постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27 декабря 2006 г. № 120 «Об утверждении Надлежащей аптечной практики» (Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2007 г., № 28, 8/15774; № 279, 8/17432; 2009 г., № 1, 8/19887) следующие изменения и дополнения:

1.1. в приложении 1 к этому постановлению:

в части второй пункта 46:

слово «отечественного» заменить словами «белорусского (российского)»;

после слова «собственности» дополнить словами «, осуществляющих розничную реализацию лекарственных средств»;

пункт 60 исключить;

в пункте 64 слово «отечественного» заменить словами «белорусского (российского)»;

после слова «собственности» дополнить словами «, осуществляющих розничную реализацию лекарственных средств»;

в пункте 65:

абзацы одиннадцатый - шестнадцатый изложить в следующей редакции: «бария сульфат для рентгеноскопии; галотана; дроперидола; изофлурана и севофлурана; кетамина; натрия оксibuтирата»;

после абзаца шестнадцатого дополнить пункт абзацем следующего содержания: «тиопентал»;

абзац семнадцатый - восемнадцатый считать соответственно абзацами восемнадцатым - девятнадцатым;

1.2. в приложении 6 к этому постановлению:

слова «3 года» заменить словами «5 лет»;

слова «Лекарственные средства списка «А», не подлежащие предметно-количественному учету» заменить словами «Иные лекарственные средства, реализуемые в аптеке за полную стоимость»;

позицию:

«Лекарственные средства, относящиеся к следующим фармако- 1 месяц
терапевтическим подгруппам анатомо-терапевтико-химической
классификационной системы лекарственных средств, и не являю-
щиеся наркотическими средствами, психотропными веществами,
и не относящиеся к лекарственным средствам, отпускаемым без
рецепта врача в соответствии с действующим законодательством
Республики Беларусь:

миорелаксанты центрального действия (M03B);

противоэпилептические средства (N03A);

допаминергические средства (N04B);

антипсихотические средства (N05A);

анксиолитики (N05B);

психолептические средства, снотворные и седативные средства
(N05C);

антидепрессанты (N06A);

средства, применяемые для лечения психологической или физи-
ческой зависимости от различных веществ (N07B);

противокашлевые средства, исключая комбинации с отхаркива-
ющими средствами (R05D) - только декстрометорфан;

средства для устранения воспалительного отека (деконструкции)
системного применения, содержащие фенилпропаноламин и
псевдоэфедрин (R01B);

рентгеноконтрастные йодсодержащие вещества (V08A);

контрастные вещества для ядерно-магнитного резонанса (V08C)»
исключить.

2. Внести в Инструкцию о порядке выписки рецепта врача, утвержденную постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 31 октября 2007 г. № 99 (Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2007 г., № 279, 8/17432; 2009 г., № 1, 8/19887), следующие изменения и дополнения:

2.1. в пункте 2 слова «должность врача» заменить словами «должность врача-специалиста»;

2.2. в пункте 3 слова «и их лекарственной формы» заменить словами «, их лекарственной формы и доступности по цене»;

2.3. в пункте 5:

в абзаце третьем слова «наркотических средств» заменить словами «наркотического средства»;

абзац пятый изложить в следующей редакции:

«бланк рецепта врача для выписки лекарственных средств и перевязочных материалов на льготных условиях, в том числе бесплатно (далее - бланк льготного рецепта).»;

2.4. в пункте 6:

после абзаца второго дополнить пункт абзацем следующего содержания:

«разборчиво указывать название лекарственного средства, наркотического средства или психотропного вещества, его лекарственную форму, дозировку и количество.»;

абзацы третий и четвертый считать соответственно абзацами четвертым и пятым;

2.5. пункт 7 изложить в следующей редакции:

«Рецепт врача может выписываться на лекарственные средства, наркотические средства и психотропные вещества, зарегистрированные в Республике Беларусь в установленном порядке:

чернилами или шариковой ручкой. В этом случае при выписывании рецепта врача на лекарственные средства, наркотические средства и психотропные вещества врач указывает их торговое название или международное непатентованное наименование, а также лекарственную форму и дозировку в соответствии с Государственным реестром лекарственных средств Республики Беларусь. При этом рецепт врача выписывается четким, разборчивым почерком и исправления в рецепте не допускаются;

с использованием компьютерных технологий или клише. В этом случае при выписывании рецепта врача на лекарственные средства, наркотические средства и психотропные вещества врач указывает их торговое название и международное непатентованное наименование (при его наличии), а также лекарственную форму и дозировку в соответствии с Государственным реестром лекарственных средств Республики Беларусь.

Штамп организации здравоохранения или индивидуального предпринимателя на рецепт врача может наноситься печатным способом.»;

2.6. пункт 8 изложить в следующей редакции:

«8. При выписке лекарственного средства, наркотического средства и психотропного вещества с использованием их международных непатентованных наименований и (или) торговых названий, обозначение лекарственной формы и дозировки указываются в родительном падеже на латинском, белорусском или русском языке. Обращение врача к фармацевтическому работнику аптеки об изготовлении, отпуске и (или) реализации лекарственного средства, наркотического средства или психотропного вещества пишется врачом на латинском языке.»;

2.7. часть первую пункта 9 изложить в следующей редакции:

«При выписке рецепта врача разрешается использование основных рецептурных сокращений на латинском, белорусском или русском языках согласно приложениям 4 - 42 к настоящей Инструкции.»;

2.8 пункты 14 - 16 изложить в следующей редакции:

«14. В бланке рецепта формы 1 указывается одно лекарственное средство. В случае выписывания лекарственных средств, требующих растворения при медицинском применении, в бланке рецепта формы 1 указываются два лекарственных средства, одно из которых является растворителем.

15. В бланке рецепта формы 2 указывается одно наркотическое средство. Номер бланка рецепта формы 2 заносится в медицинские документы пациента, которому выписано наркотическое средство. Пациент расписывается в медицинских документах о том, что он проинформирован о назначении ему наркотического средства, и он получил рецепт формы 2.

При выписке пациенту наркотических средств на льготных условиях или бесплатно врачом дополнительно к рецепту формы 2 выписывается льготный рецепт.

При выписке пациенту наркотического средства в виде трансдермальной терапевтической системы или в ампулах врач делает отметку в медицинских документах пациента о том, что данное наркотическое средство назначается в первый раз.

Бланк рецепта формы 2 является бланком документа с определенной степенью защиты розового цвета, печатается типографским способом, имеет типографские серию и номер.

16. В бланке рецепта формы 3 указывается одно наименование психотропного вещества или лекарственного средства, обладающего анаболической активностью, согласно приложению 5 к настоящей инструкции.

При выписке психотропного вещества номер бланка рецепта формы 3 заносится в медицинские документы пациента, которому выписано данное психотропное вещество. Пациент расписывается в медицинских документах о том, что он проинформирован о назначении ему психотропного вещества и он получил рецепт формы 3.

Бланк рецепта формы 3 является бланком документа с определенной степенью защиты желтого цвета, печатается типографским способом, имеет типографские серию и номер.»;

2.9. часть вторую пункта 17 исключить;

часть первую пункта 18 дополнить предложением следующего содержания: «При этом норма единовременной реализации в граммах и миллиграммах для наркотических средств и психотропных веществ устанавливается для готовых лекарственных форм (в чистом виде и в смеси с другими фармакологически активными веществами) и для лекарственных средств, изготовленных в аптеке.»;

пункт 21 изложить в следующей редакции:

«21. Не допускается выписывать рецепты врача по просьбе пациентов и (или) одного из их родственников, без осмотра пациента и установления диагноза, а также на:

лекарственные средства, наркотические средства и психотропные вещества, не зарегистрированные в Республике Беларусь в установленном порядке, за исключением случаев, предусмотренных абзацем пятым части первой статьи 23 Закона Республики Беларусь от 20 июля 2006 года «О лекарственных средствах» (Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2006 г., № 122, 2/1258; 2009 г., № 148, 2/1579); бария сульфат для рентгеноскопии; галотан; дроперидол; изофлуран и севофлуран; кетамин; натрия оксибутират; тиопентал.»;

2.12. пункт 22 изложить в следующей редакции:

«22. В рецепте врача указываются следующие сроки его действия:

на наркотические средства, выписанные на бланке рецепта формы 2, - 5 дней;

на лекарственные средства и психотропные вещества, указанные в пунктах 16 и 18 настоящей Инструкции - 30 дней;

на остальные лекарственные средства - 2 месяца.

Исчисление срока действия рецепта врача начинается со дня его выписки, за исключением случая, предусмотренного частью четвертой настоящего пункта.

При выписке лекарственного средства, предназначенного на курс лечения до шести месяцев, лекарственное средство может быть выписано на нескольких бланках рецепта формы 1 или льготного рецепта. При этом на каждом бланке рецепта формы 1 или льготного рецепта врачом проставляется порядковый номер рецепта врача, выписанного на данный курс лечения.

В случае, предусмотренном в части третьей настоящего пункта, срок действия первого рецепта формы 1 или льготного рецепта устанавливается со дня выписки рецепта врача, а сроки действия второго и последующих рецептов формы 1 или льготных рецептов начинаются за 5 дней до истечения срока действия предыдущего рецепта врача.

При выписывании лекарственного средства, предназначенного на курс лечения до шести месяцев, на бланке льготного рецепта, в медицинских документах пациента врачом производится арифметический расчет количества доз лекарственного средства (с указанием лекарственной формы), необходимых пациенту для лечения в течение 30 дней или двух месяцев, и общее количество доз, необходимых на курс лечения сроком до шести месяцев. При этом врач знакомит пациента с произведенным расчетом в медицинских документах, а затем выписывает одновременно несколько льготных рецептов.

В каждом льготном рецепте указывается количество доз лекарственного средства, предназначенного для применения в течение 30 дней или двух месяцев, и срок действия данного рецепта.

В медицинских документах пациента производится запись о количестве выписанных пациенту льготных рецептов с указанием номеров бланков та-

ких рецептов. Пациент расписывается в медицинских документах о том, что он ознакомлен с произведенным расчетом и им получены льготные рецепты на курс лечения до шести месяцев.»;

пункт 24 исключить;

в приложении 1 к этой Инструкции:

слова «Образец бланка» заменить словом «Форма»;

слова «имя, отчество» заменить словом «инициалы»;

слова «3 месяцев» исключить;

2.15. приложение 2 к этой Инструкции изложить в следующей редакции:

Приложение 2
к Инструкции о порядке
выписки рецепта врача
Форма 2

РЕЦЕПТ ВРАЧА

для выписки наркотического средства

Министерство здравоохранения Республики Беларусь Штамп государственной организации здравоохранения УНП государственной организации здравоохранения	
РЕЦЕПТ	Серия № « <u> </u> » <u> </u> 20 г. <small>(дата выписки рецепта врача)</small>
Фамилия, инициалы пациента Возраст Место жительства (место пребывания) пациента Фамилия, инициалы врача № медицинской карты амбулаторного пациента	_____ <small>(разборчиво)</small> _____ _____ _____ <small>(разборчиво)</small> _____
Rp.:	
Подпись врача Личная печать врача	
Настоящий рецепт действителен в течение 5 дней	

* УНП - учетный номер плательщика.»;

2.16. в приложении 3 к этой Инструкции:
 слова «Образец бланка» заменить словом «Форма»;
 слова «имя, отчество» заменить словом «инициалы»;

2.17. приложение 4 к этой Инструкции изложить в следующей редакции:

Приложение 4
 к Инструкции о порядке
 выписки рецепта врача

Основные рецептурные сокращения
 на латинском языке

№ п/п	Сокращенное наименование на латинском языке	Полное наименование на латинском языке	Перевод наименования с латинского языка на русский язык
1	Aa	ana	по, поровну
2	ac, acid.	acidum	кислота
3	aer.	aerzola (aerzolum)	аэрозоль
4	amp.	ampulla	ампула
5	aq.	aqua	вода
6	aq. purif.	aqua purificata	вода очищенная
7	but.	butyrum	масло (твердое)
8	caps.	capsulae	капсула
9	caps, gelat.	capsulae gelatinosae	желатиновая капсула
10	crem.	cremorum	крем
11	comp., cps., cp.	compositus (a, um)	сложный
12	cort.	cortex	кора
13	D.	Da. Detur. Dentur	Выдай. Пусть будет выдано. Пусть будут выданы
14	D.S.	Da, Signa; Detur, Signetur	Выдай, обозначь. Пусть будет выдано, обозначено. Выдать, обозначить
15	D.t.d.	Da (Dentur) tales doses	Выдай (выдать) такие дозы
16	dil.	dilutus	разведенный
17	div. in. p. aeq.	divide in partes aequales	раздели на равные части
18	emuls.	emulsum	эмульсия
19	empl.	emplastrum	пластырь
20	extr.	extractum	экстракт, вытяжка
21	flac.	fiaco	флакон
22	fl.	flos	цветок
23	fol.	folium	лист
24	fruct.	fructus	плод
25	f.	fiat (fiant)	пусть образуется (образуются)
26	gel.	gelia (gelorum)	гель
27	gran.	granulum, orum	гранулы
28	gtt	gutta, guttae	капля, капли
29	inf.	infusum	настой
30	in amp.	in ampullis	в ампулах
31	in tab.	in tab(u)lettis	в таблетках
32	tin.	linimentum	жидкая мазь
33	Hq.	liquor	жидкость
34	lot.	lotions (lotionum)	лосьон
35	m.pil.	massa pilularum	пилюльная масса
36	m. ophthalm.	membranulae	глазные пленки

		ophthalmicae	
37	M.	Misce. Miscentur	Смешай. Пусть будет смешана. Смешать
38	mixt.	mixtura	микстура
39	N.	numero	числом
40	ol.	oleum	масло (жидкое)
41	pil.	pilula	пилюля
42	p. aeq.	partes aequales	равные части
43	pulv.	pulvis	порошок
44	q. s.	quantum satis	сколько потребуется, сколько надо
45	r., rad.	radix	корень
46	Rp.	Recipe	Возьми
47	Rep.	Repete, Repetatur	Повтори, пусть будет повторено
48	rhiz.	rhizoma	корневище
49	S.	Signa. Signetur	Обозначь. Пусть будет обозначено
50	sem.	semen	семя
51	simpl.	simplex	простой
52	sir.	sirupus	сироп
53	spec.	species	сбор
54	spir.	spiritus	спирт
55	Steril.	Sterilisa. Sterilisetur; Sterilis	Простерилизуй. Пусть будет простерилизовано; стерильный
56	sol.	solutio	раствор
57	supp.	suppositorium	свеча
58	susp.	suspensio	суспензия, взвесь
59	tab.	tab(u)letta	таблетка
60	t-ra, tinct, tct.	tinctura	настойка
61	STT	Systemae Therapeuticum Transdermale	трансдермальная терапевтическая система
62	ung.	unguentum	мазь
63	vitr.	vitrum	склянка
64	ppt., praec.	praecipitatus	осажденный
65	past.	pasta	паста

2.18. дополнить Инструкцию приложениями 4¹ и 4² следующего содержания:

Приложение 4¹
к Инструкции о порядке
выписки рецепта врача

Основные рецептурные сокращения на белорусском языке

№ п/п	Сокращенное наименование на белорусском языке	Полное наименование на белорусском языке
1.	амп.	ампулы
2.	азр.	азразоль для ігаляцый
3.	бут.	бутэлька
4.	в-ць	вадкасьць
5.	з-р	збор
6.	капс.	капсулы
7.	капс. ваг.	капсулы вагінальныя
8.	капс. к/р	капсулы кішэчнарастваральныя
9.	капс. мадыф.	капсулы з мадыфікаваным выслабаненнем

10.	капс. праланг.	капсулы пралангаванья
11.	к-лі	каплі
12.	к-лі вочн.	каплі вочныя
13.	к-лі вушн.	каплі вушныя
14.	кр.	крэм
15.	лін-т	лінімент (вадкая мазь)
16.	мікст.	мікстура
17.	мазь	мазь
18.	м-ла	масла (вадкае)
19.	наст.	настой
20.	н-ка	настойка
21.	пар.	парашок
22.	пар. д/інг.	парашок для інгаляцый
23.	паст.	паста
24.	пасц.	пасцілкі
25.	пласт.	пластыры
26.	р-р	раствор
27.	р-р сі.	раствор спіртавы
28.	сіроп	сіроп
29.	салф.	салфеткі
30.	супаз. вагін.	супазіторыі вагінальныя
31.	супаз. рэкт.	супазіторыі рэктальныя
32.	сусп.	суспензія
33.	таб.	таблеткі
34.	таб. ваг.	таблеткі вагінальныя
35.	таб. жав.	таблеткі жавальныя (для разжоўвання)
36.	таб. мадыф.	таблеткі з мадыфікаваным выслабаненнем
37.	таб. п/аб. кішэчн.	таблеткі, пакрытыя кішэчнарастваральнай абалонкай
38.	таб. пад'яз.	таблеткі пад'язычныя
39.	таб. праланг.	таблеткі пралангаванья
40.	таб. раствар.	таблеткі растваральныя
41.	таб. шыпуч.	таблеткі шыпучыя
42.	ТТС	трансдэर्मальная тэрапеўтычная система
43.	упак.	упакоўка
44.	флак.	флакон
45.	эмул.	эмульсія

Приложение 4²
к Инструкции о порядке
выписки рецепта врача

III Основные рецептурные сокращения на русском языке

№ п/п	Сокращенное наименование на русском языке	Полное наименование на русском языке
1.	аэр.	аэрозоль для ингаляций
2.	амп.	ампулы
3.	бут.	бутылка
4.	ж-ть	жидкость
5.	к-ли	капли
6.	к-ли глаз.	капли глазные
7.	к-ли ушн.	капли ушные
8.	капе.	капсулы
9.	капе. ваг.	капсулы вагинальные
10.	капе, к/р	капсулы кишечнорастворимые
11.	капе, модиф.	капсулы с модифицированным высвобождением
12.	капс. пролонг.	капсулы пролонгированные

13.	крем	крем
14.	лин-т	линимент (жидкая мазь)
15.	мазь	мазь
16.	масло	масло (жидкое)
17.	микст.	микстура
18.	н-ка	настойка
19.	настой	настой
20.	п-ки	пастилки
21.	паст.	паста
22.	пласт.	пластыри
23.	пор.	порошок
24.	пор. д/инг.	порошок для ингаляций
25.	Р-Р	раствор
26.	р-р спирт.	спиртовой раствор
27.	салф.	салфетки
28.	с-р	сбор
29.	с-п	сироп
30.	сусп.	суспензия
31.	суппоз. вагин.	суппозитории вагинальные
32.	суппоз. рект.	суппозитории ректальные
33.	таб.	таблетки
34.	таб. ваг.	таблетки вагинальные
35.	таб. жеват.	таблетки жевательные (для разжевывания)
36.	таб. модиф.	таблетки с модифицированным высвобождением
37.	таб. раствор.	таблетки растворимые
38.	таб. п/об. кишечн.	таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой
39.	таб. подъяз.	таблетки подъязычные (сублингвальные)
40.	таб. пролонг.	таблетки пролонгированные
41.	таб. шипуч.	таблетки шипучие
42.	ТТС	трансдермальная терапевтическая система
43.	упак.	упаковка
44.	флак.	флакон
45.	эмул.	эмульсия

2.19. приложения 5 и 6 к этой Инструкции изложить в следующей редакции:

Приложение 5
к Инструкции о порядке
выписки рецепта врача

Перечень

лекарственных средств, обладающих анаболической активностью

1. Кленбутерол
2. Нандролон
3. Тестостерон
4. Соматропин
5. Хориогонадотропин альфа
6. Хорионический гонадотропин

Приложение 6
к Инструкции о порядке
выписки рецепта врача

Перечень
лекарственных средств, наркотических средств и психотропных веществ, не
разрешенных к выписке в одном рецепте врача больше норм единовременной
реализации

№ п/п	Международное непатентованное наименование или торговое название лекарственного средства, наркотического средства и психотропного вещества	Предельно допустимая норма единовременной реализации (граммов, миллиграммов), количество (штук, флаконов, таблеток)
1.	Лекарственные средства:	
1.1.	Бензобарбитал	25 граммов
1.2.	Дифенгидрамин раствор для инъекций 10мг/мл в ампулах 1мл	10 ампул
1.3.	Дифенгидрамин таблетки 50мг	20 таблеток
1.4.	Комбинированные лекарственные средства, содержащие эфедрин и псевдоэфедрин, в виде сиропа или микстуры	2 флакона
1.5.	Этанол, раствор для наружного применения 70-процентный во флаконах по 100 мл	2 флакона
2.	Психотропные вещества:	
2.1.	Алпразолам	45 миллиграммов
2.2.	Буторфанол	72 миллиграмма
2.3.	Диазепам	0,45 грамма
2.4.	Диазепам / Циклобарбитал	0,3 грамма / 3 грамма
2.5.	Золпидем	0,6 грамма
2.6.	Клонидин (Клофелин)	15 миллиграммов
2.7.	Клоназепам	240 миллиграммов
2.8.	Лоразепам	200 миллиграммов
2.9.	Медазепам	1,5 грамма
2.10.	Метилфенидат	1,7 грамма
2.11.	Мидазолам	0,9 грамма
2.12.	Нитразепам	0,6 грамма
2.13.	Оксазепам	3 грамма
2.14.	Псевдоэфедрин	3 грамма
2.15.	Т-Федрин	60 таблеток
2.16.	Темазепам	1 грамм
2.17.	Теофедрин	30 таблеток
2.18.	Тианептин (Коаксил)	2,3 грамма
2.19.	Трамадол	5 грамм
2.20.	Триазолам	15 миллиграммов
2.21.	Феназепам S	50 миллиграмм
2.22.	Фенobarбитал	1,5 грамма
2.23.	Хлордиазепоксид	1,5 грамма
2.24.	Эфедрин	0,6 грамма
3.	Наркотические средства:	
3.1.	Бупренорфин	0,1 грамма
3.2.	Декстропропоксифен	1,3 грамма
3.3.	Гидроморфон в таблетках пролонгированного действия:	
3.3.1	8 мг	7 таблеток
3.3.2.	16 мг	7 таблеток
3.3.3.	32 мг	7 таблеток
3.3.4.	64 мг	7 таблеток
3.4.	Кодеин	1 грамм
3.5.	Морфин	1 грамм

3.6.	Морфин раствор для инъекций 10мг/мл в ампулах 1мл	10 ампул
3.7.	Морфин в таблетках с продолжительностью действия не менее 12 часов:	
3.7.1.	10 мг	10 таблеток
3.7.2.	30 мг	10 таблеток
3.7.3.	60 мг	10 таблеток
3.7.4.	100 мг	10 таблеток
3.7.5.	200 мг	10 таблеток
3.8.	Тримеперидин (Промедол)	250 миллиграммов
3.9.	Тримеперидин (Промедол) раствор для инъекций 20мг/мл в ампулах 1мл	10 ампул
3.10.	Фентанил в виде трансдермальной терапевтической системы (далее - ТТС):	
3.10.1.	12,5 мкг/час	5 ТТС
3.10.2.	25 мкг/час	5 ТТС
3.10.3.	50 мкг/час	5 ТТС
3.10.4.	75 мкг/час	5 ТТС
3.10.5.	100 мкг/час	5 ТТС
3.11.	Фентанил, таблетки сублингвальные:	
3.11.1.	100 мкг	10 таблеток
3.11.2.	200 мкг	10 таблеток
3.11.3.	300 мкг	10 таблеток
3.11.4.	400 мкг	10 таблеток
3.11.5.	600 мкг	10 таблеток
3.11.6.	800 мкг	10 таблеток

3. Настоящее постановление вступает в силу после его официального опубликования.

Министр В.И.ЖАРКО

Учебное издание

Конорев Марат Русланович
Дорожкина Ольга Петровна
Соболенко Татьяна Михайловна и др.

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
В СТОМАТОЛОГИИ**
(под ред. М.Р. Конорева)

Пособие

Редактор М.Р. Конорев
Технический редактор И.А. Борисов
Компьютерная верстка О.П. Дорожкина
Корректор М.Р. Конорев

Подписано в печать _____ Формат бумаги 60x84 1/16. Бумага типографская №2.
Ризография. Усл. печ. л. _____. Тираж _____. Заказ № _____.

Издатель и полиграфическое исполнение
УО «Витебский государственный медицинский университет»
ЛП №02330/453 от 30.12.2013 г.
Пр-т Фрунзе, 27, 210602, г. Витебск

Учебное издание

Конорев Марат Русланович
Дорожкина Ольга Петровна
Соболенко Татьяна Михайловна и др.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
В СТОМАТОЛОГИИ
(под ред. М.Р. Конорева)

Пособие

Редактор М.Р. Конорев
Технический редактор И.А. Борисов
Компьютерная верстка О.П. Дорожкина
Корректор М.Р. Конорев

Подписано в печать _____ Формат бумаги 60x84 1/16. Бумага типографская №2.
Ризография. Усл. печ. л. _____. Тираж _____. Заказ № _____.

Издатель и полиграфическое исполнение
УО «Витебский государственный медицинский университет»
ЛП №02330/453 от 30.12.2013 г.
Пр-т Фрунзе, 27, 210602, г. Витебск