

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КРЫМСКИЙ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. В.И. ВЕРНАДСКОГО»
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ ИМ. С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО

**Фомочкина И.И., Белякова А.Г., Захарова А.Н., Егорова Е.А.,
Иванцова Н.Л., Коняева Е.И., Радзивил П.Н., Писарев А.А.**

**Клиническая фармакология лекарственных средств,
применяющихся в стоматологической практике**

Симферополь 2024

УДК 615.03

И.И. Фомочкина, А.Г. Белякова, А.Н. Захарова, Е.А. Егорова, Н.Л. Иванцова, Е.И. Коняева, П.Н. Радзивил, А.А. Писарев // Клиническая фармакология лекарственных средств, применяющихся в стоматологической практике. Учебное пособие для студентов медицинских высших учебных заведений / Издание первое. – Симферополь, 2024. – 107 с.

© И.И. Фомочкина, А.Г. Белякова, А.Н. Захарова, Е.А. Егорова, Н.Л. Иванцова, Е.И. Коняева, П.Н. Радзивил, А.А. Писарев

Утверждено Ученым Советом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (протокол №___ от _____ 2024 г.)

Рецензенты:

Доцент кафедры стоматологии детского возраста

ФГБОУ Казанского ГМУ, д.м.н.

Ширяк Т.Ю.

Заведующая кафедрой пропедевтики стоматологии

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского

института им. С.И. Георгиевского

доцент, д.м.н.

Галкина О.П.

Содержание

Название раздела	Страница
Введение	5
Раздел 1. Основы клинической фармакологии	6
1.1. Значение фармакокинетики в рациональном выборе лекарственных препаратов	6
1.2. Фармакодинамика. Виды действия лекарственных средств	9
1.3. Фармакокинетическое и фармакодинамическое лекарственное взаимодействие	10
1.4. Нежелательные реакции лекарственных средств	12
1.5. Принципы выбора эффективных и безопасных лекарственных препаратов в стоматологической практике у различных категорий пациентов	14
Раздел 2. Клиническая фармакология противомикробных средств.	20
2.1. Принципы рациональной антибиотикотерапии	20
2.2. Клиническая фармакология препаратов группы пенициллинов	22
2.3. Клиническая фармакология препаратов группы цефалоспоринов	24
2.4. Клиническая фармакология препаратов группы карбапенемов	26
2.5. Клиническая фармакология препаратов группы тетрациклинов	27
2.6. Клиническая фармакология препаратов группы линкозамидов	29
2.7. Клиническая фармакология препаратов группы макролидов	30
2.8. Клиническая фармакология препаратов группы аминогликозидов	31
2.9. Клиническая фармакология препаратов группы гликопептидов	33
2.10. Клиническая фармакология препаратов группы хинолонов и фторхинолонов	33
2.11. Клиническая фармакология производных 5-нитроимидазола и нитротиазола	35
Раздел 3. Клиническая фармакология противовирусных и противогрибковых препаратов	42
3.1. Клиническая фармакология препаратов для лечения гриппа	42
3.2. Клиническая фармакология противогерпетических препаратов	45
3.3. Клиническая фармакология противогрибковых препаратов местного и системного действия	47
Раздел 4. Клиническая фармакология антисептических препаратов.	54
Раздел 5. Клиническая фармакология противовоспалительных средств.	69
5.1. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств	69
5.2. Клиническая фармакология стероидных противовоспалительных средств	76
Раздел 6. Клиническая фармакология местных анестетиков	84
6.1. Понятие об общей и местной анестезии	84
6.2. Клиническая фармакология местных анестетиков	86
Раздел 7. Клиническая фармакология препаратов для купирования и предупреждения развития аллергических реакций	97
7.1. Клиническая фармакология блокаторов H1-гистаминовых рецепторов	97
7.2. Клиническая фармакология стабилизаторов мембран тучных клеток	100
Список использованной литературы	105

Список используемых сокращений

- АД – артериальное давление;
- АКТГ - адренокортикотропный гормон;
- АПФ – ангиотензинпревращающий фермент;
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;
- ГКС – глюкокортикостероиды;
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
- ИФН – интерферон;
- ЛС – лекарственные средства;
- МИК – минимальная ингибирующая концентрация;
- МПК – минимальная поддерживающая концентрация;
- МРЗС - метициллин-резистентного золотистый стафилококк;
- НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты;
- ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции;
- ПАВ – поверхностно активные вещества;
- ПАЭ – постантибиотический эффект;
- ПГ – простагландины;
- ЦНС – центральная нервная система;
- ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

Введение

Количество применяемых в стоматологии лекарственных средств на данный момент неуклонно растет.

Изменение подходов к осуществлению стоматологической ортопедической, терапевтической, хирургической и ортопедической помощи, применение современных методов обезболивания способствует увеличению ассортимента и более широкому применению таких групп лекарственных средств, как анальгетики, местные анестетики, антибактериальные средства.

Выбор врачом-стоматологом отдельных групп лекарственных препаратов системного действия должен основываться не только на ожидаемых фармакологических эффектах, но и на профиле безопасности лекарственного препарата для конкретного пациента. Сбор анамнеза жизни пациента, его индивидуальных особенностей, сопутствующих хронических заболеваний является обязательным условием проведения рациональной фармакотерапии при стоматологических заболеваниях.

Кроме того, перед врачом-стоматологом стоят задачи оптимального выбора препаратов для профилактики осложнений и купирования неотложных состояний у пациентов с сопутствующей патологией.

В данном пособии представлены особенности клинического применения отдельных групп лекарственных препаратов, наиболее часто использующихся в практике врача-стоматолога.

Раздел 1. Основы клинической фармакологии.

Клиническая фармакология – это наука, которая изучает методы и принципы эффективной и безопасной терапии. Основная задача клинической фармакологии – научить врачей и студентов осуществлять рациональный выбор лекарственных препаратов в конкретной клинической ситуации и указать наиболее информативные критерии оценки эффективности и безопасности их применения. Нужно стремиться сформировать у студентов логическое понимание методов диагностики, выбора лекарственных препаратов исходя из клинических рекомендаций. Для проведения индивидуализированной фармакотерапии лекарственными средствами, нужно учитывать возможность проявлений нежелательных лекарственных реакций, фармакогенетику, фармакодинамику, фармакоэкономику, фармакоэпидемиологию и взаимодействие лекарственных средств. Клиническая фармакология – это основа рациональной фармакотерапии, позволяющая сделать её оптимальной даже при отсутствии врачебного опыта, а также значительно дополнить имеющийся практический опыт.

1.1. Значение фармакокинетики в рациональном выборе лекарственных средств.

Клиническая фармакокинетика – это раздел фармакологии, изучающий процессы, которые происходят с лекарственными средствами в организме человека. Предметом ее исследования являются: высвобождение ЛС из лекарственной формы, всасывание, распределение, связывание с биохимическими структурами организма, метаболизм и выведение. Таким образом, под фармакокинетикой понимают все те изменения лекарственного вещества, которые происходят при движении его по организму, т.е. фармакокинетика позволяет оценить динамику пребывания ЛС и его метаболитов в организме.

Знание фармакокинетики позволяют врачу определять оптимальные пути и режимы введения лекарственных средств, разовые и суточные дозы, продолжительность курса лечения, а также избежать ошибок в назначении ЛС, определить причины неэффективности лечения, плохой переносимости препарата пациентом при обменных нарушениях, при почечной и печеночной недостаточности, позволяют построить рациональную комбинированную терапию с учетом коморбидности пациентов.

Пути введения ЛС делятся на два типа:

- энтеральные - через желудочно-кишечный тракт (пероральный, сублингвальный, трансбуккальный, ректальный);
- парентеральные - минуя ЖКТ (подкожный, внутримышечный, внутривенный, ингаляционный, трансдермальный, интраназальный).

От пути введения ЛС в организм будет зависеть:

- скорость развития эффекта;
- продолжительность действия;
- концентрация ЛС в целевом органе;
- системная концентрация ЛС при внутривенном или ректальном применении по сравнению с приемом внутрь;
- проявление нежелательных лекарственных реакций.

Скорость высвобождения действующего вещества зависит от лекарственной формы ЛС и представлена следующим образом: раствор, суспензия, капсула, таблетка, таблетка с оболочкой, микросфера, пеллета, лекарственная форма с контролируемым высвобождением.

Всасывание, происходит главным образом в тонком кишечнике благодаря пассивным (без затрат энергии) и активным механизмам. К механизмам пассивного транспорта относятся пассивная диффузия – происходит путем проникновения

преимущественно жирорастворимых ЛС через клеточные мембраны. Всасывание водорастворимых ЛС происходит преимущественно путем фильтрации через поры в клеточных мембранах.

Активный транспорт – это механизм всасывания, который происходит с энергетическими затратами против градиента концентрации при помощи специфических белков-переносчиков. Таким путем всасываются: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), пенициллины, цефалоспорины, валацикловир и т.д. Пиноцитоз – это механизм всасывания с затратой энергии против градиента концентрации, при котором молекулы ЛС поглощаются клеточной мембраной путем инвагинации и образования вакуоли и высвобождения лекарственного соединения.

Скорость всасывания со стороны ЛС зависит от разрушения ЛС кишечной флорой, время растворения, наличия примесей в составе таблетки.

Со стороны пациента на всасывание ЛС оказывают влияние: рН среды в просвете желудка и кишечника, заболевания ЖКТ, время опорожнения желудка, время прохождения пищи через кишечник, кровоток в кишечнике и др.

Также на скорость всасывания ЛС может оказывать влияние присутствие других ЛС, компонентов пищи и жидкостей, ионов.

Биодоступность - фармакокинетический показатель, характеризующий полноту всасывания ЛС. Это количество ЛС в процентном соотношении, которое достигло системного кровотока, по сравнению с количеством препарата, которое было введено в организм. Этот показатель зависит от следующих факторов: лекарственной формы, пути введения, состояния и функциональной активности внутренних органов.

Пресистемный метаболизм (пресистемная элиминация) — это потери лекарственного препарата на этапе всасывания, вследствие метаболизма ЛС в печени, после попадания ЛС в порталный кровоток. На этом эффекте «первичного прохождения» основано действие пролекарств – ингибиторов АПФ, нитратов, тиклопидинов, антагонистов кальция и др.

Распределение ЛС – второй этап фармакокинетики, характеризующий проникновение и накопление лекарственного вещества в различных органах и тканях, жидкие среды организма, что, в итоге, определяет выраженность фармакодинамического эффекта. **Объем распределения** — это степень захвата тканями лекарственного вещества из плазмы крови. На объем распределения могут оказывать влияние следующие факторы: растворимость ЛС в липидах, интенсивность регионарного кровотока, полнота связывания ЛС с белками плазмы крови и тканевыми структурами. Липофильные ЛС активно распределяются по всему организму, проникая во внеклеточные и внутриклеточные пространства. Гидрофильные ЛС практически не проникают в органы, ограниченные гистогематическими барьерами, и могут распространяться только во внеклеточном пространстве.

В системном кровотоке ЛС находится в свободной и связанной фракциях. Сумму этих фракций называют **концентрацией лекарства в плазме крови**. Свободная фракция ЛС поступает прежде всего в органы с хорошим кровоснабжением (почки, легкие, мозг, сердце, печень), быстро распределяется в организме и дает быстрый, но не продолжительный терапевтический эффект. Связанная с белками фракция ЛС – является не активной (кумуляция). Степень связывания ЛС с белками зависит от концентрации белков в плазме и не является селективной. При этом ЛС, являющиеся слабыми кислотами связываются с альбуминами. Те же ЛС, которые являются основаниями, связываются с альфа-1 гликопротеинами. Высокая степень связывания с белками плазмы крови (>90%) обуславливает медленное накопление ЛС в тканях, пролонгированные терапевтические концентрации. В этом случае эффект ЛС наступает постепенно, ЛС элиминируются медленно, обеспечивая длительный терапевтический эффект. Различные эндогенные вещества могут вытеснять ЛС из связи с белками, что приводит к увеличению свободной фракции ЛС и усилению эффекта и риска развития

нежелательных реакций

Следующие этапы фармакокинетики объединяются термином **элиминация** ЛС, представляющей совокупность процессов, снижающих количество введенного ЛС в организме путем метаболических превращений – биотрансформации и экскреции (**системная элиминация**).

Процесс биотрансформации характеризуется процессами химических превращений лекарственных средств преимущественно в печени, которые в свою очередь протекают в два этапа.

Первый этап включает реакции катаболического (несинтетического) типа – окисления, восстановления, гидролиза, в результате которых происходит перестройка молекул субстрата лекарственного вещества, в результате которых образуются более полярные (гидрофильные) и менее активные метаболиты, но, которые могут иметь совершенно другой фармакологический эффект.

Второй этап – реакции анаболического (синтетического) типа – ацетилирования, глюкуронирования, метилирования, сульфотирования и аминоконъюгации. В результате этих реакций происходит присоединение малых эндогенных молекул к исходному лекарственному средству или его метаболиту, появившемуся в результате реакций первого этапа, и что чаще всего приводит к прекращению фармакологической активности.

Наиболее изученной группой ферментов, участвующих в реакциях конъюгации является система цитохрома P₄₅₀, включающая около 250 различных ферментов, участвующих в активации кислорода. При помощи этого механизма происходит биотрансформация гидрофобных соединений с образованием гидроксильной группы, гидрофильных метаболитов с их последующей элиминацией. Так, при помощи этой ферментной системы происходит не только метаболизм ЛС, но синтез стероидов, превращение гемоглобина в билирубин и др.

По способу влияния на активность системы цитохрома ЛС можно разделить на:

- ингибиторы метаболизма - снижающие активность микросомальных ферментов печени (амиодарон, ципрофлоксацин, кларитромицин, метронидазол, флуоксетин, метоклопрамид и др);

- индукторы метаболизма - повышающие их активность (карбамазепин, преднизон, рифампицин, фенобарбитал, никотин, алкоголь в низких дозах и др).

Экскреция – характеризует процесс выведения из организма лекарственных средств, их метаболитов без дальнейших изменений химической структуры.

Фармакокинетические показатели экскреции:

1) **Клиренс** – фармакокинетический показатель, характеризующий выведение ЛС из организма. Наиболее значимым для организма являются почечный и печеночный клиренс. Меньшее значение имеют другие способы выведения ЛС - клиренс через дыхательные пути, кожу (сальные и потовые железы), кишечник, биологические секреты (слюна, слёзы, грудное молоко и др). Под **общим клиренсом** понимают объем плазмы крови, полностью очищаемый от вещества за единицу времени всеми доступными способами элиминации – почками, печенью и другими органами.

2) **Период полувыведения** – время, в течение которого из организма выводится половина лекарственного средства (измеряется в часах) [1,2].

1.2. Фармакодинамика. Виды действия лекарственных средств.

Клиническая фармакодинамика – раздел клинической фармакологии, изучающий механизмы действия и фармакологические эффекты лекарственных средств. Под механизмом действия лекарственных средств понимают влияние их активных компонентов на физиологические, патофизиологические и биохимические процессы, происходящие в организме человека. Таким образом, под фармакодинамикой

понимают все те изменения в организме, которые возникают под действием лекарственного средства.

При всём многообразии ЛС, существует всего 4 вида действия ЛС.

Первый связан с **воздействием на специфические рецепторы** - макромолекулы белковой структуры, с которой связываются группы лекарств или естественные вещества (нейромедиаторы и гормоны). По типу влияния на рецепторы ЛС разделяются на агонисты и антагонисты. **Агонист** – лекарственное вещество, которое вызывает эфеты, связанные с стимуляцией рецептора (например, допамин – агонист β 1-адренорецепторов). Существует понятие полный агонист. Это ЛС, которое, связываясь с рецептором, вызывает максимальный фармакологический эффект. **Частичный агонист** вызывает фармакологический эффект меньше максимального, но при этом предотвращает его дальнейшую стимуляцию эндогенным лигандом (например, пиндолол – частичный агонист β 1-адренорецепторов). **Антагонист** – связываясь с рецептором, блокирует действие агониста (например, фамотидин – антагонист H_2 -рецепторов гистамина).

Второй вид связан с **влиянием на активность ферментов** (протекающих биохимических реакций). ЛС могут стимулировать или ингибировать обратимо или необратимо ферменты, которые участвуют в метаболизме лекарственных веществ, что определяет продолжительность и выраженность фармакологического эффекта (Например, влияние на ферменты Na^+ - K^+ -АТФ-аза (дигоксин), циклооксигеназа (нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)), ангиотензин-превращающий фермент (ингибиторы АПФ) и др.);

Третий механизм взаимодействия ЛС с организмом связан с **влиянием на перенос ионов через клеточную мембрану** (физико-химическое действие). ЛС изменяют трансмембранный электрический потенциал вследствие влияния на трансмембранный транспорт ионов (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) через мембранные каналы. Например, местные анестетики, антиаритмические ЛС, антагонисты «медленных» кальциевых каналов и др;

Еще одним механизмом действия является **прямое химическое (цитотоксическое) действие**. ЛС непосредственно вступает во взаимодействие с внутриклеточными структурами, приводя к нарушению жизнедеятельности клеток, и обладая избирательной токсичностью вызывают гибель, нарушение роста/деления клеток. К таким ЛС относятся противоопухолевые ЛС (цитостатики) и антимикробные ЛС. Действие ЛС может быть не связано с изменением функции клеток и не связываясь с рецепторами (например, химическая реакция нейтрализации соляной кислоты в желудке при назначении антацидов).

ЛС может обладать низкой избирательностью действия и оказывать оказывают влияние на многие ткани. Может быть неселективным, т.е. оказывать влияние на многие органы и системы, вызывая большое число как желательных, так и нежелательных (побочных) реакций (например, эпинефрин).

Современная фармакология стремится к появлению и синтезу ЛС с высокой избирательностью действия. Ведь чем выше селективность действия ЛС, тем оно лучше переносится и вызывает меньше нежелательных эффектов.

Виды доз лекарственных средств:

- разовая доза – это количество ЛС на один прием;
- суточная доза – количество ЛС, применяемое в течение суток;
- курсовая доза – доза ЛС, рассчитанная на курс лечения;
- средняя терапевтическая доза – доза ЛС, наиболее часто используемая в практике;
- поддерживающая доза – доза, которую принимает пациент для поддержания нужной концентрации ЛС в крови на длительный период;

- пороговая доза – минимально действующая доза, т.е. в которой ЛС проявляет фармакотерапевтическую активность;
- высшая разовая терапевтическая доза – максимальная доза ЛС, которую можно применить безопасно для пациента, при недостаточной выраженности терапевтического эффекта средней терапевтической дозы;
- токсическая доза – количество ЛС, вызывающее опасные для организма эффекты.

Студенту необходимо различать термины - механизм действия и фармакологический эффект. Исходя из изложенного выше, механизм действия – это способ, которым ЛС вызывает фармакологический эффект - любые изменения метаболических процессов, функций клеток, органов и систем под влиянием ЛС, что и фиксирует врач в виде клинических и лабораторных симптомов и синдромов.

В свою очередь, фармакологические эффекты делятся на:

- основные (главные, желаемые) – те, ради которых применяют ЛС в практической медицине (анальгетическое действие для обезболивания, гипотензивное – для снижения артериального давления (АД), местноанестезирующее – для снижения регионарной чувствительности и т.д.);
- побочные (сопутствующие, нежелательные) – это функциональные или органические изменения в органах и системах, не отвечающие задачам лечения, а зачастую затрудняющее применение ЛС по основному показанию.

При проведении фармакотерапии зачастую эффективность лечения может снижаться. Это связано с привыканием к ЛС (толерантностью). Если снижение происходит очень быстро, такой феномен называется тахифилаксией.

Привыкание может быть относительным, которое обычно развивается при изменении фармакокинетики ЛС, вследствие чего снижается концентрация ЛС в плазме крови. А может быть абсолютным, что является результатом изменения его действия на уровне клетки.

Длительный прием ЛС может сопровождаться лекарственной зависимостью, проявлением которой является «синдром отмены». Этот феномен возникает при внезапном прекращении приема ЛС при:

- прекращении обычной патогенетической терапии;
- прекращении приема ЛС, которые могут вызвать синдром абстиненции;
- прекращении приема ЛС, аналоги которых вырабатываются в организме.

Еще один феномен, связанный с курсовым приемом ЛС – кумуляция. Это явление, которое сопровождается усилением фармакологического действия ЛС и возникающее за счет накопления или количества самого вещества (материальная кумуляция) или его эффектов (функциональная кумуляция) [2,3,4].

1.3. Фармакокинетическое и фармакодинамическое лекарственное взаимодействие.

Лекарственное взаимодействие может быть **терапевтически целесообразным (синергизм)**, при котором повышается эффективность фармакотерапии. Синергизм – собирательный термин, обозначающий одновременное действие в одном направлении двух и более ЛС, обеспечивающее более высокий конечный эффект, чем их применение по отдельности. Усиление терапевтического эффекта может происходить по типу сенситизации ($0+1=1,5$), аддитивного действия ($1+1=1,7$), по типу суммации ($1+1=2$) или потенцирования ($1+1=3$); целесообразность комбинации может быть обусловлена повышением безопасности фармакотерапии - предупреждения и ликвидации побочных эффектов, нейтрализация ЛС при передозировке.

Взаимодействие ЛС может быть **терапевтически нецелесообразным** – ослабляющим, нивелирующим, искажающим лечебный эффект (**антагонизм**) или

приводящий к усилению нежелательных реакций. И, наконец, взаимодействие может быть **потенциально опасным**, т.е. представляющее угрозу жизни для пациента.

В настоящее время существует три основных вида взаимодействия ЛС.

Фармацевтическое (экстра- и интракорпоральное) взаимодействие - возникает при смешивании лекарственных средств в одном шприце или месте введения (сосуд, ЖКТ), в основе которого лежат физико-химические реакции. Например, щелочи и щелочноземельные металлы химически не совместимы с органическими и не органическими кислотами, белковые препараты с солями тяжелых металлов, а последние, в свою очередь с хелатными соединениями. Физическая несовместимость наблюдается при комбинировании водных растворов и жиров, водных и спиртовых растворов, сорбентов и биологически активных веществ и др. Препараты с высоким риском фармацевтического взаимодействия – витамины (группы В, С), адrenomиметики, антибиотики, ЛС, влияющие на свертывание крови.

Фармакокинетический вид взаимодействия может происходить на уровне всасывания, распределения, метаболизма и экскреции ЛС, путем вытеснения одних лекарств другими из связи с белками плазмы, изменения биотрансформации, скорости выведения лекарств с мочой, желчью и др. Это вид взаимодействия, при котором под влиянием одного ЛС изменяется концентрация в крови другого или его активного метаболита.

Механизмы фармакокинетического взаимодействия на уровне всасывания могут приводить к образованию хелатных соединений, изменению рН и моторики ЖКТ, изменять микрофлору кишечника, повреждать его слизистую, изменять активность белков, участвующих в процессе всасывания (гликопротеин Р).

ЛС, влияющие на сердечный выброс, тонус сосудов, способны изменить величину кровотока, следовательно, скорость и степень распределения других ЛС, и, как итог, интенсивность и продолжительность их действия.

Часть поступивших в организм ЛС обратимо связываются с белками, становясь не активными. Длительность и прочность этой связи определяет время их циркуляции в организме и постепенно высвобождаясь, длительность и выраженность эффектов ЛС. При приеме ЛС с таким же высоким сродством к белкам способно спровоцировать повышение концентрации свободных фракций обоих ЛС, сокращая длительность их эффекта, повышая не только фармакологическую эффективность, но и токсичность.

Угнетение или стимуляция биотрансформации одного ЛС другим ожидается в случае, когда в метаболизме обоих препаратов участвуют одни и те же ферменты.

Многие ЛС, переходя из крови в мочу в нефроне через канальцевый эпителий благодаря активному транспорту, способны конкурировать за этот механизм экскреции, снижая почечный клиренс друг друга.

Фармакодинамическое взаимодействие ЛС происходит на уровне механизма действия или фармакологических эффектов препаратов. ЛС взаимодействуют на уровне рецепторов или медиаторов, при этом их биодоступность не изменяется. Например, совместное применение диуретиков и НПВС приводит к снижению диуретического действия за счет снижения выработки простагландинов (ПГ).

В конкуренцию за специфические рецепторы могут вступать агонисты и антагонисты. С конкуренцией всегда связано снижение фармакодинамического и фармакотерапевтического эффектов ЛС. Препараты могут изменять чувствительность рецепторов к препаратам других групп (например, гипокалиемия на фоне лечения диуретиками повышает чувствительность миокарда к сердечным гликозидам), конкурировать за медиаторы, усиливать физиологическое взаимодействие.

Фармакодинамическое взаимодействие может быть **прямым или косвенным**. Прямое взаимодействие проявляется, когда ЛС действуют на одни и те же рецепторы, ионные каналы или ферменты. **Косвенное** взаимодействие реализуется благодаря

включению разных биосубстратов и осуществляется на уровне эффекторных клеток, органов и функциональных систем.

Особенную осторожность необходимо соблюдать при комбинировании ЛС с узким терапевтическим окном (**широтой терапевтического действия**). Данный термин характеризует безопасность фармакотерапии и представляет собой количественный интервал между минимальными терапевтической и токсической дозами. Чем он выше – тем безопаснее ЛС. Узкий терапевтический диапазон имеют такие группы ЛС как трициклические антидепрессанты, литий, противосудорожные средства, аминогликозиды, средства влияющие на свертываемость крови, широкий – антибиотики группы пенициллина.

Полипрагазия – наиболее актуальная проблема современной фармакотерапии. Профессор Б. Е. Вотчал – основоположник клинической фармакологии в России - относительно полипрагазии писал: «Лечить комбинацией лекарственных средств надо только тогда, когда нельзя решить задачу по-другому. У доктора должна быть разумная резистентность к одновременному назначению нескольких препаратов».

Сегодня под полипрагазией подразумевают одновременный прием, зачастую необоснованный, нескольких ЛС, последствием которого являются нежелательные побочные реакции, неэффективность и удорожание лечения. Данное явление наблюдается при лечении пациента несколькими врачами (или при частой их смене) или в случае самолечения пациентов на фоне уже назначенной фармакотерапии. Полипрагазией считается прием более 5 ЛС одновременно.

Для снижения риска нежелательных лекарственных взаимодействий необходимо обязательно соблюдать следующие правила:

- необходимо хорошо знать клиническую фармакологию часто используемых ЛС по своей специальности;
- подбирая фармакотерапию пациенту, необходимо учитывать весь спектр назначенных лекарственных препаратов по поводу сопутствующих заболеваний (включая БАДы);
- необходимо согласовывать назначения ЛС с разными специалистами;
- при назначении нескольких ЛС, необходимо ознакомиться с разделом «Лекарственные взаимодействия» в инструкции по применению ЛС [5,6].

1.4. Нежелательные реакции лекарственных средств.

Согласно определению ВОЗ, нежелательной считается «любая реакция на лекарственное средство, вредная для организма, которая возникает при его использовании для лечения, диагностики или профилактики заболевания». Т.е. любое лекарственное средство способно вызвать разнообразные нежелательные эффекты, как специфичные, так и повторяющиеся клинические проявления заболевания.

Говоря об осложнениях, связанных с назначением ЛС, необходимо различать понятия: побочное действие, нежелательная лекарственная реакция и токсический эффект (передозировка).

Побочная реакция – это негативная и не предусмотренная реакция со стороны организма человека, возникающая при применении ЛС в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

Нежелательная (неблагоприятная) реакция на ЛС – это непредсказуемая и вредная реакция на прием ЛС в обычных дозах для профилактики, диагностики, терапии или изменения физиологической функции.

Различие между побочной и нежелательной реакцией заключается в том, что возникновение побочного эффекта связано с фармакологическими свойствами ЛС (например, брадикардия после приема бета-адреноблокаторов) и в зависимости от клинической ситуации может быть, как благоприятным (при сопутствующей синусовой тахикардии), так и неблагоприятным (при сопутствующей синусовой брадикардии).

Неблагоприятная реакция не зависит от его фармакологических свойств (например, развитие гастропатии после приёма НПВС).

Токсический эффект – развивается исключительно при превышении минимальной токсической концентрации ЛС в крови и не развивается при применении терапевтической дозы. В этом случае ЛС оказывает прямое повреждающее действие на ткани (гепатотоксичность парацетамола, нефро- и ототоксичность аминогликозидов). Токсическими эффектами является и использование обычных дозировок ЛС у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью, гипоальбуминемией, которым изначально требуется меньшие дозы.

Передозировка – прием ЛС в дозах, превышающих максимальную терапевтическую дозу для данного пациента и вызывающий прогнозируемый токсический эффект. Под **отравлением** понимают сопровождающееся клинически неблагоприятными для пациента проявлениями, связанные с превышением максимально допустимой дозы.

По частоте встречаемости FDA выделяет следующие нежелательные реакции:

- частые, более 1 случая на 100 назначений (более 1% случаев);
- нечастые, 1 случай на 100-1000 назначений (0,1-1% случаев);
- редкие, менее 1 случая на 1000 назначений (менее 0,1% случаев).

Эксперты ВОЗ различают несколько **типов нежелательных побочных реакций**.

Тип А (предсказуемые) - реакции, являющиеся результатом фармакологического действия ЛС, т.е. обусловленные его фармакодинамикой, дозозависимые, частые (составляют 85% всех случаев побочных реакций), могут наблюдаться у любого пациента, перечисляются в инструкции к ЛС в разделе «Побочные действия».

К этой группе относятся:

- реакции, связанные с передозировкой;
- второстепенные побочные реакции, связанные с отсутствием селективности (седативный эффект Н1-гистаминоблокаторов I поколения);
- вторичные побочные реакции (дисбактериоз при антибиотикотерапии);
- побочные реакции, связанные с лекарственными взаимодействиями (нежелательный эффект при взаимодействии с эритромицином);

Тип В (непредсказуемые) – реакции чаще иммунологической (аллергической) природы, не зависящие от дозы, нечастые (10-15% случаев), встречающиеся только у чувствительных людей и зачастую связаны не с фармакологически активной субстанцией, а с содержащимися в составе препаратов балластными веществами, красителями и др. К этому типу относятся лекарственная непереносимость, идиосинкразия, гиперчувствительность, псевдоаллергические реакции. **Идиосинкразия** - нехарактерная реакция ЛС, связанная с генетическими особенностями, наследственными дефектами ферментных систем. Например, дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы провоцирует сульфаниламид-ассоциированную гемолитическую анемию. Реакции **гиперчувствительности** (аллергологические) связаны с иммунологическими механизмами. **Псевдоаллергические** реакции имитируют симптомы аллергии, но протекают без формирования комплексов антиген-антитело. Эти реакции характерны при применении рентгеноконтрастных препаратов, анестезирующих средств, при внутривенном введении антибиотика ванкомицина.

Тип С (химические) - реакции, связанные с длительным применением ЛС - физическая (с развитием абстинентного синдрома) и психическая лекарственная зависимость, синдром отмены (рикошета), толерантность. В основе лекарственной зависимости лежит изменение реактивности организма к принимаемому ЛС, проявляющееся толерантностью к нему, модификацией эффектов, что вынуждает врача повышать дозы ЛС. Примерами лекарственной зависимости являются алкоголизм, наркомания. Синдром отмены можно наблюдать при резкой отмене глюкокортикоидов после длительного приема и развитии синдрома острой надпочечниковой

недостаточности. Пример толерантности – снижение антиангинального эффекта нитратов при их длительном приеме (для восстановления чувствительности прием органических нитратов необходимо на несколько дней прекратить).

Тип D (отсроченные) – возникающие через несколько месяцев/лет, после отмены ЛС: канцерогенность (стимулирование опухолевых процессов), мутагенность (развитие генетических нарушений), тератогенность (способность вызывать дефекты развития органов и систем во время внутриутробного периода развития человека), нарушение репродуктивности. Так, в случае приема антибиотиков тетрациклинового ряда, одним из многочисленных проявлений тератогенного действия является нарушение формирования костной ткани и зубов. При этом поражаются как молочные, так и постоянные зубы, отмечается их более позднее прорезывание, множественные дефекты эмали, подверженность кариозному процессу.

Причинами роста нежелательных лекарственных реакций являются: внедрение в медицинскую практику большого числа ЛС, обладающих высокой биологической активностью, сенсбилизация населения к биологическим и химическим веществам, нерациональным использование ЛС и медицинские ошибки, самолечение (возможность самостоятельного приобретения в т.ч. рецептурных препаратов в аптеке) и реклама ЛС [1,4].

1.5. Принципы выбора эффективных и безопасных лекарственных средств в стоматологической практике у различных категорий пациентов.

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

Рациональный выбор ЛС можно условно разделить на несколько шагов.

Шаг 1. Правильная оценка состояния пациента. Этот шаг включает подробный сбор анамнеза заболевания (включая фармакологический и аллергологический), оценку функционального состояния органов и систем, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС, правильную постановку диагноза и оценку тяжести состояния пациента. Необходимо определить основное и сопутствующие заболевания. Под основным заболеванием подразумевают не наиболее тяжелое или прогностически неблагоприятное, а заболевание, которое служит причиной обращения к врачу. Первый шаг включает определение факторов, способных повлиять на выбор, эффективность и безопасность фармакотерапии - пол, возраст, профессию, физиологическое состояние организма (беременность, лактация), уже проводимое базисное лечение сопутствующих заболеваний. Некоторые фармакологические эффекты ЛС следует учитывать у пациентов определенных профессий, например, сонливость на фоне приема седативных ЛС неприемлема для профессий, требующих концентрации внимания (водителей, диспетчеров, оперирующих хирургов и т.д.).

Шаг 2. Определение целей и задач лечения. Правильный выбор цели лечения при наличии нескольких заболеваний у пациента заключается в необходимости определить последовательность решения тактических (сиюминутных, ближайших) и стратегических (долговременных, отдаленных) задач. Определение цели лечения - например, предупредить боль при назначении местных анестетиков. На разных этапах заболевания у одного и того же пациента цели фармакотерапии могут меняться.

Правильный выбор задачи лечения пациента может включать как получение полного излечения, улучшение или стабилизацию состояния, так и купирование отдельных проявлений болезни (симптомов).

Исходя из этого, существуют следующие **виды лекарственной терапии:**

1) Профилактическая – направлена на предупреждение развития болезни (вакцины, сыворотки, антисептики)

2) Этиотропная - направлена на устранение причины заболевания (антибиотики, антитоды)

3) Патогенетическая – направлена на коррекцию или подавление механизмов развития заболевания (гипотензивные, антиаритмические средства, нестероидные противовоспалительные средства). Терапия, как правило, проводится коротким или длительным приемом ЛС (курсовое лечение) и направлена на повышение «выживаемости» пациентов;

4) Заместительная – направлена на коррекцию недостатка биологически активных веществ, например, гормонов (ферменты, гормоны, витамины)

5) Симптоматическая – направлена на устранение или уменьшение отдельных симптомов заболевания (противокашлевые, анальгетики, жаропонижающие) и заключается в приеме ЛС «по требованию» и используется для повышения «качества жизни» пациента;

6) Паллиативная – (от латинского корня *palliare*, или "скрывать") направлена на оптимизацию качества жизни и смягчение страданий людей с серьезными, сложными заболеваниями (смягчение неприятных симптомов, контроль боли, оптимизация комфорта и устранение психологических расстройств).

7) Life-style терапия – направлена на изменение образа жизни (лечение никотиновой зависимости, алиментарного ожирения, андрогенной алопеции, женской сексуальной дисфункции и т.д.)

Шаг 3. Выбор конкретного ЛС.

ЛС, имеющие одинаковый механизм действия и/или сходную химическую структуру, близкие фармакологические эффекты, относят к одной группе. Врач определяется с фармакологической группой, а затем переходит к выбору в ней конкретного ЛС. При этом не стоит использовать препараты с недоказанной эффективностью, а также стараться отдавать предпочтение ЛС с многофакторным (плейотропным) действием, влияющим на разные звенья патогенеза заболевания.

Современная медицина требует соблюдения стандартов лечения, что позволяет проводить наиболее эффективное, безопасное и экономически приемлемое лечение на различных этапах оказания медицинской помощи. Таким образом, при выборе ЛС необходимо иметь определенную информацию по каждому из них, основанную на данных доказательной медицины. Для лучшего запоминания необходимых характеристик ЛС существует правило «STEP»:

- Safety (безопасность) – процент серьезных побочных реакций ЛС;
- Tolerability (переносимость) – процент прекращения приема ЛС;
- Efficacy (эффективность) – терапевтическая эквивалентность с оригинальным ЛС;
- Price (стоимость) – прямые и косвенные затраты при использовании ЛС.

Врач должен верно определить лекарственную форму, дозу, индивидуальный режим и продолжительность приема ЛС. Из нескольких эффективных ЛС отбираются те, которые в наименьшей степени способны вызывать нежелательные реакции.

Для повышения комплаенса, т.е. приверженности пациента к лечению, необходимо применять ЛС, не требующее особых условий хранения, обладающее высокой биодоступностью при приеме внутрь и пролонгированным эффектом, что позволяет принимать его один раз в сутки.

Шаг 4. Информирование пациента.

В соответствии с требованием экспертов ВОЗ и законодательством нашей страны врач обязан предоставить пациенту полную, достоверную и информацию обо всех возможных в его случае схемах лечения и помочь определиться с оптимальным вариантом терапии. При необходимости можно попросить пациента повторить наиболее важную информацию относительно приема ЛС, продублировать её в качестве «памятки» в письменном виде, а при лечении несовершеннолетних и пациентов старческого возраста о планируемой фармакотерапии информируются ближайшие родственники.

Шаг 5. Регулярный контроль и корректировка лечения.

Фармакотерапия требует наблюдения за пациентом при любой продолжительности приема ЛС для оценки эффективности терапии и для наиболее раннего выявления побочных эффектов ЛС. Этиотропные и симптоматические ЛС необходимо вовремя отменять. В случае отсутствия положительной динамики от лечения при соблюдении пациентом всех рекомендаций врача, необходимо исключить возможность неправильного диагноза, выбора и режима дозирования ЛС. В случае появления нежелательных реакций проводится коррекция нарушений. Помощь 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 [3,4].

Контрольные тестовые вопросы по разделу «Общие вопросы клинической фармакологии»

1. Фармакокинетика — это:

- А. Изучение биологических и терапевтических эффектов лекарств
- Б. Изучение всасывания, распределения, метаболизма и выведения ЛС**
- В. Изучение токсичности и побочных эффектов
- Г. Методология клинического испытания ЛС
- Д. Изучение взаимодействий ЛС

2. Фармакодинамика изучает следующие характеристики ЛС:

- А. Всасывание
- Б. Метаболизм
- В. Выведение
- Г. Механизм действия**
- Д. Всё перечисленное

3. Связывание ЛС с белками плазмы приводит к:

- А. Уменьшению $T_{1/2}$
- Б. Лучшей эффективности препарата
- В. Снижению свободной фракции препарата**
- Г. Повышению свободной фракции препарата
- Д. Все перечисленное

4. В большей степени подвергаются метаболизму в печени ЛС:

- А. Имеющие кислую реакцию
- Б. Липофильные**
- В. Липофобные
- Г. Гидрофильные
- Д. Имеющие щелочную реакцию

5. Период полувыведения ($T_{1/2}$):

- А. Время выведения препарата из организма
- Б. Время достижения терапевтической концентрации
- В. Снижение скорости выведения на 50%
- Г. Время снижения концентрации препарата в плазме на 50%**
- Д. Верных ответов нет

6. Какие факторы влияют на период полувыведения:

- А. Биодоступность
- Б. Скорость распределения
- В. Связь с белком
- Г. Почечный и печёночный клиренс**
- Д. Экскреция почками

7. Биодоступность — это:

- А. Количество вещества, выделенного из организма
- Б. Доза препарата, определяющая терапевтический эффект
- В. Процент вещества, определяемое в плазме крови**
- Г. Процент препарата, связанного с белком
- Д. Ничего из перечисленного

8. Биодоступность зависит от:

- А. Способности связываться с белками
- Б. Всасывания и метаболизма**

- В. Биотрансформации в печени
- Г. Объёма распределения
- Д. Всего вышеперечисленного

9. ЛС, оказывающие однонаправленное действие, называются:

- А. Агонистами
- Б. Миметиками
- В. Синергистами**
- Г. Антагонистами
- Д. Нет правильного ответа

10. Терапевтический индекс:

- А. Диапазон между максимальной терапевтической и максимальной токсической
- Б. Диапазон между минимальной терапевтической и максимальной токсической
- В. Разница между максимальной терапевтической и минимальной токсической
- Г. Разница между минимальной терапевтической и минимальной токсической дозами**
- Д. Верный ответ отсутствует

11. Что входит в понятие фармацевтическое взаимодействие:

- А. Торможение всасывания лекарств
- Б. Связь с белками в плазме крови
- В. Биотрансформации в печени
- Г. Взаимодействие на уровне экскреции в почках
- Д. Инактивация препаратов в инфузионном растворе**

12. Синдром «рикошета» — это:

- А. Сохранение эффекта после отмены препарата
- Б. Появление обострения после начала приема препаратов
- В. Развитие толерантности на фоне приема препарата
- Г. Возвращение симптомов после отмены препарата**
- Д. Все перечисленное

13. Дайте определение понятию «синдром отмены»:

- А. Развитие толерантности на фоне приема препарата
- Б. Снижение эффекта препарата при его отмене
- В. Возвращение симптомов после отмены препарата
- Г. Клинические проявления при развитии физиологической зависимости**
- Д. Все перечисленное

14. Селективность действия лекарственного вещества зависит от:

- А. Клиренса
- Б. Механизма всасывания
- В. Куммуляции
- Г. Объёма распределения
- Д. Дозы**

15. Эффекты ЛС, развивающиеся независимо от дозы или фармакодинамических свойств, называются:

- А. Фармакодинамические
- Б. Фармакокинетические
- В. Псевдоаллергические
- Г. Токсические
- Д. Аллергические**

Контрольные задачи по разделу «Общие вопросы клинической фармакологии»

Задача 1. Подберите каждому из фармакокинетических параметров соответствующие определения:

1. Клиренс.
 2. Биодоступность.
 3. Период полувыведения.
 4. Объем распределения.
- А. Количество ЛС, поступившего в плазму крови.
Б. Объем плазмы крови, освобождающийся от ЛС за единицу времени.
В. Объем жидкости организма, необходимый для равномерного распределения всей введенной дозы в концентрации, аналогичной таковой в плазме крови.
Г. Время, необходимое для снижения концентрации ЛС в крови вдвое.

Задача 2. На хирургическом приеме после введения прокаина больной пожаловался на беспокойство, чувство стеснения в груди, слабость, головокружение, тошноту. Уровень артериального давления 80/40 мм рт. ст., пульс 126 уд. /мин., слабого наполнения и напряжения.

Задание. Охарактеризуйте реакцию пациента на прием ЛС согласно современных требований (классификаций). Составьте алгоритм оказания неотложной помощи.

Задача 3. Пациент находится на приеме у врача стоматолога по поводу предстоящей экстракции зуба. Врачом проведена местная анестезия ультракаином, однако обезболивание не наступило. Из анамнеза известно, что данный препарат пациентке никогда не вводили.

Задание. Поясните данную клиническую ситуацию. Какой вид НЛР имеет место у данного пациента? К какому типу НЛР относится эта реакция?

Задача 4. Пациентка находится на стационарном лечении по поводу гипертонической болезни II стадии. При поступлении предъявляла жалобы на нарушение сна из-за неприятностей семейного характера. Лечащим врачом назначены таблетки феназема на ночь. Однако, через неделю от момента начала приема препарата пациентка отметила резкое снижение его эффективности и необходимость увеличения дозы для засыпания.

Задание. Охарактеризуйте НЛР (вид, тип и др) имеющей место у данной пациентки? К какой группе относится используемое ЛС. Проведите коррекцию проводимой терапии.

Задача 5. Больному для лечения воспалительного процесса, вызванного атипичной флорой, был назначен антибактериальный препарат доксицилин. В последние два дня появились частые изжоги, по поводу чего в аптеке самостоятельно приобрел препарат маалокс (алюминия гидроксил + магния гидроксид) и стал активно употреблять молочные продукты. Лечащий врач констатировал отсутствие должного эффекта от курса лечения доксицилином.

Задание. Объясните причину отсутствия эффекта антибиотика. Дайте определение понятию «лекарственное взаимодействие», перечислите его виды. Какой вид взаимодействия отмечается у пациента? Объясните почему важно учитывать возможность взаимодействия ЛС с пищей, какие бывают варианты такого взаимодействия?

Глава 2. Клиническая фармакология противомикробных средств.

2.1. Принципы рациональной антибиотикотерапии.

Основные показания к использованию антибактериальных лекарственных препаратов в стоматологии: остеомиелит, периостит, флегмона, перикоронит, дентоальвеолярный абсцесс, одонтогенный сепсис, заболевания пародонта, регионарный лимфаденит, недостаточное или неадекватное хирургическое вмешательство, признаки интоксикации, лихорадка.

Использование антибактериальных препаратов с профилактической целью предполагается в следующих случаях: профилактика послеоперационных воспалительных процессов при хирургическом лечении стоматологических заболеваний.

Пациенты с наличием факторов риска: эндокардит, заболевания сердечных клапанов, сахарный диабет, пациенты, получающие противобластомные средства или иммунодепрессанты и т.д.

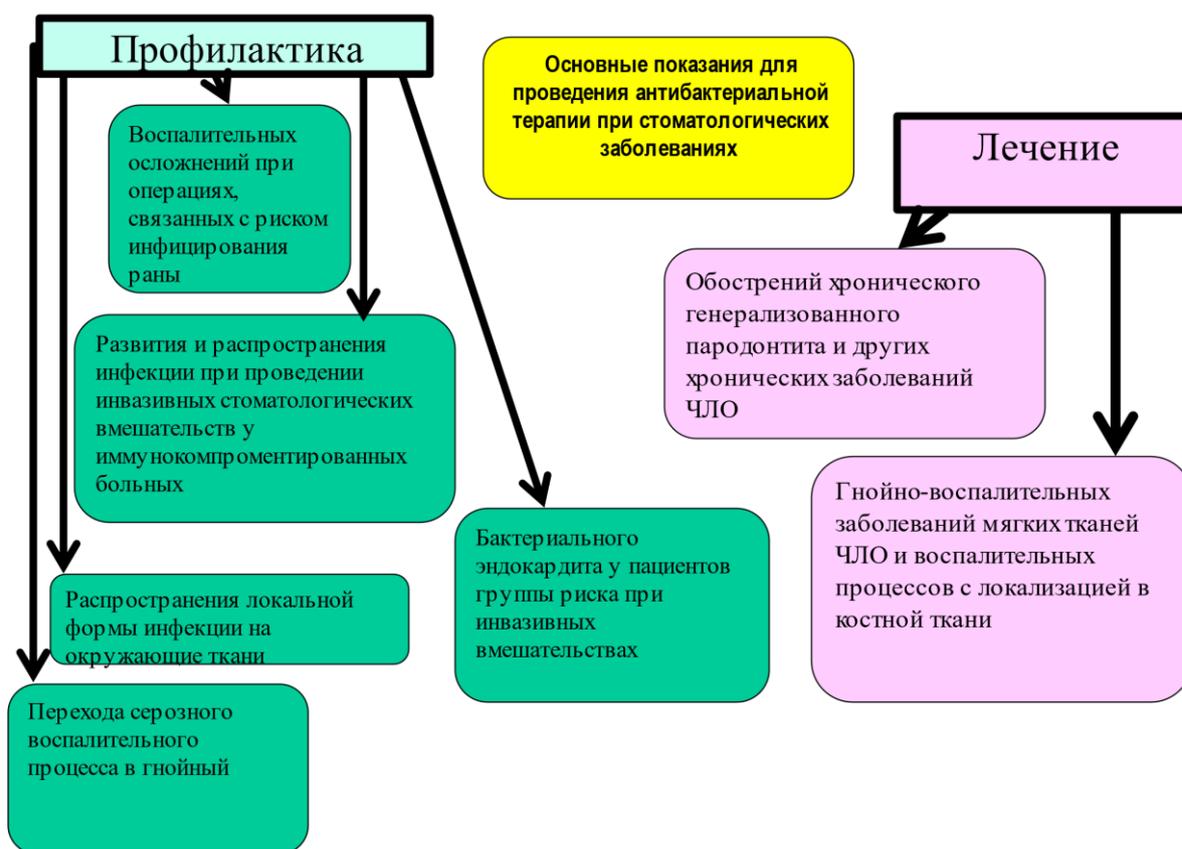


Рис. 1. Основные показания для проведения антибактериальной терапии при стоматологических заболеваниях.

Частота выявляемости транзиторной бактериемии при различных видах стоматологического вмешательства составляет:

- 1) удаление зуба: кратковременная - в 42,9%, отсроченная - в 21,4% случаев.
- 2) снятие зубных отложений: кратковременная и отсроченная в 28,5% случаев.
- 3) кюретаж десневого кармана: только кратковременная - в 22,2% случаев.
- 4) эндодонтическое лечение: как кратковременная, так и отсроченная - в 12,5% случаев.

Профилактически антибиотики назначаются с целью предоперационной профилактики, при этом следует соблюдать следующие правила: антибиотк вводят пациенту за 1 час и не ранее до операции или через 30 минут после оперативного вмешательства.

Вводить антибиотик после операции позже, чем через 30 минут, считается не рациональным. Для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений считается, что эффективнее вводить препарат до операции. Это обеспечивает достаточную концентрацию антибиотика в операционной ране на протяжении всего оперативного вмешательства и поддерживание до того момента, когда микробная концентрация достигает максимума; обычно это исчисляется временем так называемого «критического периода» - 3 часа после операции.

Введение антибиотика не имеет смысла более, чем через 24 часа после операции, так как это может отрицательно влиять на динамику воспалительной реакции и часто не приводит к повышению эффективности послеоперационной профилактики. Продолжать антибиотикотерапию в послеоперационном периоде необходимо в случае риска развития вторичной инфекции. Этому может способствовать наличие у больного большого числа имплантатов, йодоформных тампонов, использование консервированной кости, травма тканей во время операции и т.д. Продолжительность назначения препарата зависит от объема вмешательства и составляет в среднем не более 5-7 дней.

При выборе антибиотика нужно учитывать уникальный микробиоценоз ротовой полости. В нормальных условиях в ротовой полости персистируют:

- аэробы: зеленыящие стрептококки, стафилококки, нейсерии 5 %
- коринобактерии;
- анаэробы: вейлонеллы, пептококки, пептострептококки;
- бактероиды, фузобактерии;
- грибы: актиномицеты, грибы рода *Candida*.

Основными критериями выбора антибиотика являются: безопасность, высокая эффективность, удобство применения, фармакоэкономические аспекты.

Антибактериальные лекарственные средства, используемые в стоматологии, должны соответствовать следующим требованиям:

1. Антибактериальный препарат должен обладать спектром действия, который включает в себя микроорганизмы, характерные для того или иного операционного доступа.

2. Спектр действия антибиотика обязательно должен включать в себя наиболее агрессивные группы резидентных бактерий слизистой оболочки полости рта и зубного налета, контаминирующих рану при хирургическом вмешательстве.

3. Антибиотик нужно выбирать с учетом его активности в отношении микроорганизмов, которые чаще всего встречаются в хроническом одонтогенном воспалительном очаге (периодонте, пародонтальном кармане).

4. Важно, чтобы не формировалась резистентность микроорганизмов к антибактериальному препарату.

5. При операциях на челюстях и тканях десны препаратами выбора, должны стать антибиотики, которые хорошо проникают в костную ткань, в ткани десны.

6. Важным является создание достаточно высокой концентрации антибактериального препарата для бактерицидного действия в отношении микроорганизмов в операционной ране. Эта концентрация должна сохраняться в течение всего времени оперативного вмешательства.

7. Антибактериальный препарат не должен быть с высоким уровнем побочных реакций.

8. При выборе антибиотика следует учитывать возможность его взаимодействия с другими лекарственными средствами, которые будут применяться у больного в комплексной терапии.

На фоне приема антибиотиков возможны следующие **нежелательные реакции:**

1. Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, диарея, сухость во рту, боли в животе.
2. ЦНС: головокружение, головная боль, судороги, атаксия, депрессия.

3. Кожа: аллергические реакции (высыпания, зуд).
4. Система кровотока: лейкопения, нейтропения.
5. При внутривенном введении возможно появление боли по ходу вен (флебиты), в дальнейшем развитие развития тромбофлебитов.
6. Ко вторичным нежелательным эффектам, обусловленным антибактериальной терапией, относятся: дисбиоз, гиповитаминоз, угнетение иммунитета, снижение реактивности организма к инфекции [7,8].

В стоматологии широко используются β -лактамы: препараты пенициллинового ряда, цефалоспорины, карбапенемы, а также тетрациклины, линкозамиды, макролиды, аминогликозиды, гликопептиды, фторхинолоны.

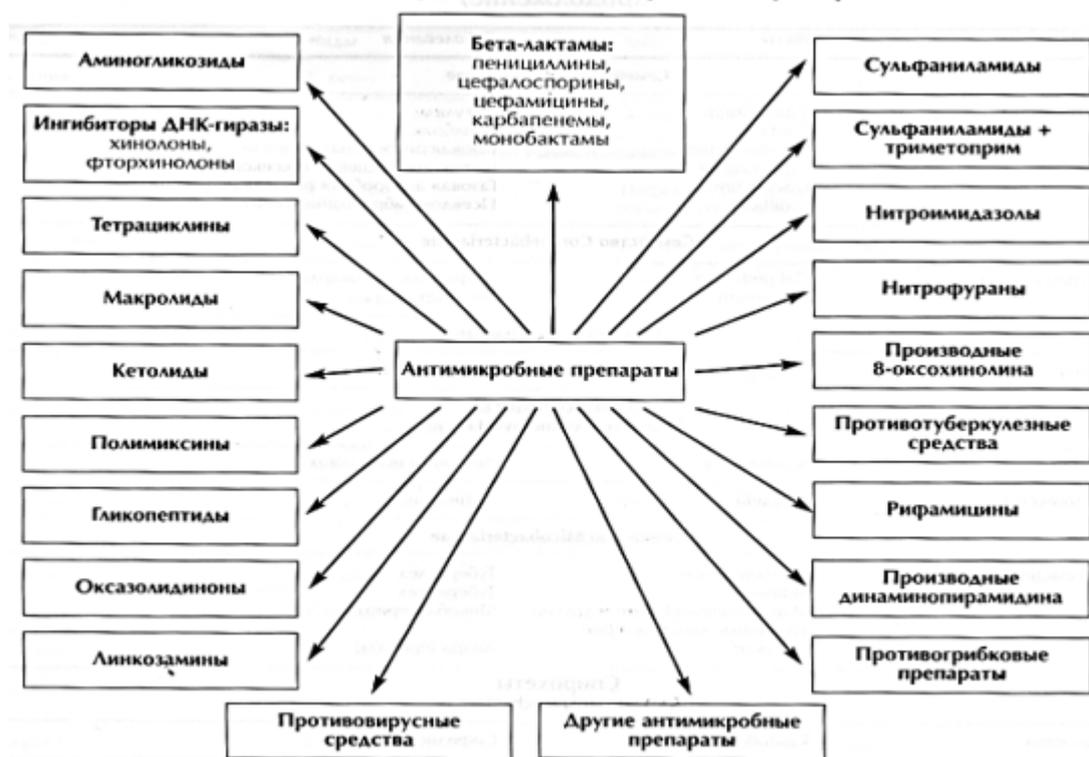


Рис. 2. Классификация антимикробных препаратов

2.2. Клиническая фармакология препаратов группы пенициллинов

Природные биосинтетические пенициллины (бензилпенициллин натриевая и новокаиновая соли, бензатинпенициллин, феноксиметилпенициллин).

Спектр действия. Проявляют активность в основном по отношению грамположительных микроорганизмов (*Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Bacillus* spp., *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, грамотрицательных кокков (*Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*), некоторых анаэробов (*Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp.), спирохет (*Treponema* spp., *Borrelia* spp., *Leptospira* spp.). Грамотрицательные микроорганизмы обычно устойчивы, за исключением *Haemophilus ducreyi* и *Pasteurella multocida*. Резистентными к природным пенициллинам являются большинство стафилококков, *Neisseria gonorrhoeae*, многие анаэробные грамотрицательные палочки и около 30% *Haemophilus influenzae*.

Бензилпенициллин является препаратом выбора при сифилисе, некоторых кластридиальных инфекциях, а в комбинации с гентамицином - при эндокардите, вызванном чувствительными энтерококками.

Полусинтетические пенициллины

Антистафилококковые: оксациллин, клоксациллин, диклоксациллин).

Расширенного спектра: ампициллин (аминопенициллины), амоксициллин;

Активные в отношении *Pseudomonada aeruginosa*: пиперациллин, тикарциллин;
Комбинированные с ингибиторами β -лактамаз (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, амоксициллин/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам).

Спектр действия:

Аминопенициллины: спектр действия широкий, у некоторых грам «+» бактерий выработалась устойчивость. Ампициллин и амоксициллин более активны против энтерококков, некоторых грамотрицательных бактерий (непродуцирующие бета-лактамазу *H. influenzae*, *E. coli* и *Proteus mirabilis*; виды *Salmonella* и *Shigella*).

Добавление ингибитора бета-лактамазы (клавуланата, сульбактама и тазобактама) позволяет использовать полусинтетические антибиотики группы пенициллинов против метициллин-чувствительных стафилококков, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bacteroides spp*, *E. coli* и *K. pneumoniae*.

Тип действия: бактерицидный.

Механизм действия: пенициллины нарушают транспептидазную реакцию синтеза компонентов клеточной стенки и приводят к подавлению синтеза пептидогликана, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий, что приводит к гибели бактерии.

Показания к применению:

Ампициллин и амоксициллин: инфекции мочевыводящих путей; менингококковый менингит; билиарный сепсис; респираторные инфекции; энтерококковые инфекции; некоторые тифоидные лихорадки и тиф.

Эффективны в отношении бактерий, вызывающих инфекций дыхательных путей у часто болеющих пациентов, инфекций желчевыводящих путей, бактериального эндокардита, менингита, язвенной болезни желудка и обострения хронического гастродуоденита.

Комбинированные с ингибиторами β -лактамаз препараты ампициллина и амоксициллина эффективны в отношении:

- грам+ аэробы: пневмококк, стрептококки, стафилококки, энтерококки;
- грам- аэробы: гемофильная палочка, моракселла, кишечная палочка, клебсиелла, протей, шигелла, сальмонелла и др.;
- грам+ анаэробы: пептококки, актиномицеты, пептострептококки, клостридии;
- грам- анаэробы: бактероиды.

Пенициллины широкого спектра (антипсевдомонадные) пиперациллин и тикарциллин эффективны против:

- Бактерий, восприимчивых к ампициллину
- Некоторых штаммов рода *Enterobacter* и рода *Serratia spp*
- Многих штаммов *P. aeruginosa*

Противопоказания к назначению пенициллинов.

Пенициллины противопоказаны пациентам с наличием аллергии на препараты данной группы в анамнезе.

Побочное действие пенициллинов: реакции гиперчувствительности, включая сыпь и зуд, анафилактический шок (который может вызвать смерть в течение нескольких минут), крапивницу и ангионевротический отек (в 1–5 случаях на 10 000 инъекций), и смерть (приблизительно в 0,3 случаев на 10 000 инъекций).

Замедленные аллергические реакции (до 8% пациентов): сывороточная болезнь, сыпь (например, пятнистая, папулезная, кореподобная) и эксфолиативный дерматит (который обычно появляется после 7–10 дней терапии).

При высоких дозах пенициллин может также вызывать токсические поражения центральной нервной системы (приступы судорог), особенно у пациентов с почечной недостаточностью. К другим проявлениям нежелательных реакций относят диарею,

вызванную *Clostridium difficile* (псевдомембранозный колит), гемолитическую анемию с положительной пробой Кумбса, лейкопению, тромбоцитопению, нефрит.

Одним из проявлений нежелательных реакций на пенициллин является пенициллиновый стоматит: серозный стоматит, реже - пузырьные и язвенные формы, (слизистая отечна, ярко-красного цвета, нередко - с мельчайшими пузырьками). «Пенициллиновый язык»: вся слизистая спинки делается красной, как бы «обожженной», нитевидные сосочки сглаживаются и поверхность спинки языка делается гладкой. Процесс более выражен на кончике языка. Другие отрицательные явления включают в себя боль в месте внутримышечной инъекции.

Назначение во время беременности и кормления грудью.

Пенициллины являются одними из самых безопасных антибиотиков во время беременности. При наличии медицинских показаний пенициллины могут использоваться во время беременности.

Пенициллины проникают в грудное молоко в небольших количествах. Их назначение обычно считают совместимым с кормлением грудью.

Рекомендации по дозированию пенициллинов.

Поскольку пенициллины достигают высоких уровней в моче, дозы следует уменьшать для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

2.3. Клиническая фармакология препаратов группы цефалоспоринов

Тип действия: бактерицидный.

Механизм действия: нарушают синтез клеточной стенки за счет угнетения синтеза пептидогликана, который является важным компонентом в обеспечении механической прочности клеточной стенки бактерии. Нарушение структуры пептидогликана приводит к бактериоцидному действию и гибели бактерии.

Спектр действия широкий и зависит от поколения, к которому принадлежит лекарственный препарат. Для 1-го поколения характерно бактерицидное действие в большей степени против грамположительных микроорганизмов. У последующих поколений спектр действия расширяется. Для цефалоспоринов 5-го поколения цефтаролин и цефтобипрол характерна высокая активность против метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MR3C).

Препараты 1-го поколения цефалоспоринов (цефалексин, цефазолин) обладают широким спектром действия, но проявляют большую активность в отношении грамположительных микроорганизмов. Поэтому являются препаратами выбора для лечения инфекций кожи, верхних и нижних дыхательных путей, которые, как правило, вызваны стафилококками и стрептококками.

Цефазолин парентерально используется при эндокардите, вызванном MR3C и для профилактики перед кардиоторакальным, ортопедическим, абдоминальным хирургическим, стоматологическими вмешательствами и хирургией органов малого таза.

Препараты 2-го поколения цефалоспоринов (цефуроксим, цефаклор, цефамандол) обладают широким спектром действия и в равной степени активны против грамположительных и грамотрицательных кокков. Но в сравнении с 1 поколением цефалоспоринов, менее активны против грамположительных кокков, но более активны в отношении грамотрицательных бактерий. Используются при полимикробных инфекциях, которые включают грамотрицательные бациллы и грамположительные кокки. Также являются активными против видов *Bacteroides* и могут использоваться, при наличии анаэробов (например, при внутрибрюшном сепсисе, язвах вследствие пролежней или инфекциях стопы при диабете).

Препараты 3-го поколения цефалоспоринов (цефотаксим, цефоперазон, цефтриаксон, цефтазидим, цефиксим) обладают широким спектром действия, но большую активность проявляют в отношении грамотрицательных микроорганизмов

(Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis). Некоторые представители 3 поколения цефалоспоринов, также действуют против грамположительных видов (стрептококков, пневмококки резистентные к пенициллину). Препараты из этого поколения не действуют на стафилококки, энтерококки, MRSA и не эффективны против анаэробных микроорганизмов. В клинической практике применяются для лечения пневмонии, инфекции мочевых путей, тонзиллофарингита, при тяжелых госпитальных инфекциях, вызванных гармотрицательной флорой. Цефалоспорины 3 поколения хорошо проникают в различные органы и ткани, в том числе через гематоэнцефалический барьер.

Препараты 4-го поколения цефалоспоринов (цефпиром, цефепим) обладают широким спектром действия, включая синегнойную палочку, анаэробные бактерии (P. Aeruginosa, AmpC бета-лактамаза–продуцирующих Enterobacteriaceae, таких как виды рода Enterobacter spp.) В клинической практике применяют в терапии тяжелых госпитальных инфекций, при резистентности к антибиотикам других групп (тяжелые пневмонии, интраабдоминальная инфекция (+метронидазол), сепсис, инфекции, вызванные синегнойной палочкой

Препараты 5-го поколения цефалоспоринов (цефтаролин и цефтобипрол) являются активными в отношении МРЗС, пенициллинрезистентных стрептококков ампициллин-чувствительного и бета-лактамазопродуцирующего Enterococcus faecalis.

Цефалоспорины 5-го поколения не активны в отношении Pseudomonas spp.

Показания к применению:

Цефалоспорины 1-го поколения назначаются при инфекционных заболеваниях нижних и верхних дыхательных путей: синуситы, бронхиты, пневмония, отиты;

Препараты 2-го поколения при заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, мочевыделительной системы – пиелонефрит, уретрит, цистит;

Цефалоспорины 3-го поколения назначают при назокамиальной и уличной пневмонии (цефтриаксон), заболеваниях мочевыделительной системы и желчевыводящих путей, менингите, при воспалительном процессе, вызванном синегнойной палочкой (цефтазидим, цефоперазон).

Цефалоспорины 4 –го поколения обладают широчайшим спектром и назначаются при нозокомиальной пневмонии, перитоните, сепсисе, бактериальном эндокардите.

Цефалоспорины 5-го поколения назначаются при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей.

Защищенные цефалоспорины: Цефтриаксон/сульбактам, цефоперазон/сульбактам, цефотаксим/сульбактам, цефепим/сульбактам, цефтолазан/тазобактам, цефтазидим/авибактам. Последний активен в отношении грамотрицательных возбудителей, вырабатывающих сериновые карбапенемазы.

Ограничения к применению препаратов группы цефалоспоринов:

- энтерококки не чувствительны к этой группе антибиотиков;
- активность в отношении MRSA является не достаточной (за исключением цефтаролина и цефтобипролола);
- низкая активность в отношении анаэробных грамотрицательных микроорганизмов.

Нежелательные реакции цефалоспоринов.

Наиболее частыми нежелательными реакциями группы цефалоспоринов являются:

- Псевдомембранозный колит в следствие дисбактериоза (Clostridium difficile)
- Угнетение кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения)
- Аллергические реакции
- Сенсibilизация эритроцитов аутоантителами (положительная проба Кумбса).

Противопоказания к назначению цефалоспоринов.

Не назначают пациентам, у которых ранее отмечалась непереносимость цефалоспоринов. При выборе препаратов из группы цефалоспоринов, нужно учитывать возможность перекрестных аллергических реакций с пенициллинами и другими антибиотиками, содержащими бета-лактамовое кольцо. Противопоказаны пациентам, у которых в анамнезе наблюдался анафилактический шок, отек Квинке на фоне применения антибиотиков бета-лактамов. С осторожностью назначаются цефалоспорины больным с аллергическими реакциями в прошлом при применении антибиотиков из других групп.

Существуют противопоказания в отношении цефтриаксона: не применяют парантерально в/в в комплексе с препаратами кальция у новорожденных; цефтриаксон нельзя назначать новорожденным на фоне гипербилирубинемии, так как это может привести к развитию билирубиновой энцефалопатии.

Назначение во время беременности и кормления грудью: считается, что цефалоспорины безопасны для использования во время беременности. Цефалоспорины могут проникать в грудное молоко и могут изменить флору кишечника младенца. Таким образом, назначение во время кормления грудью зачастую не одобряется.

2.4. Клиническая фармакология препаратов группы карбапенемов.

К лекарственным препаратам группы карбапенемов относят: дорипенем, эртапенем, имипенем, меропенем, биапенем.

Тип действия: бактерицидный.

Механизм действия: нарушают синтез пептидогликана и синтез клеточной стенки бактерий. Карбапенемы обладают способностью быстро проникать через мембрану грамотрицательных бактерий.

Спектр действия: Они активны против: *Haemophilus influenzae*, анаэробов, большинства энтеробактерий (включая тех, которые продуцируют *ampC* бета-лактамазу и бета-лактамазу расширенного спектра действия, хотя у *Proteus mirabilis* имеется тенденция к более высокой минимальной ингибирующей концентрации (МИК) имипенема), МРЗС и стрептококков, в том числе *Streptococcus pneumoniae* (за исключением возможных штаммов с пониженной чувствительностью к пенициллину).

Большинство *Enterococcus faecalis* и многие штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, в том числе микроорганизмы, резистентные к пенициллинам широкого спектра и цефалоспорином, являются восприимчивыми к имипенему, меропенему и дорипенему, но резистентны к эртапенему. Тем не менее, меропенем и дорипенем менее эффективны по отношению к *E. faecalis*, чем имипенем. Карбапенемы являются активными в синергизме с аминогликозидами против *P. aeruginosa*. Однако, *E. faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia*, и метициллин-резистентные стафилококки являются резистентными.

Многие резистентные к большому количеству препаратов внутрибольничные бактерии восприимчивы только к карбапенемам. Имипенем и меропенем проникают в спинномозговую жидкость, когда наблюдается воспаление мягких мозговых оболочек.

Показания к применению:

Меропенем, имипенем и дорипенем назначаются при грамотрицательном бактериальном менингите. Карбапенемы назначаются при тяжелой пневмонии, перитоните, сепсисе, бактериальном эндокардите, осложненные инфекции кожи и мягких тканей.

Эртапенем показан при тяжелых внегоспитальных инфекциях нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей, интраабдоминальных и гинекологических инфекциях.

Противопоказания к применению: аллергическая реакция на карбапенемы.

Побочные эффекты:

- ЦНС: головная боль, головокружение, тремор, судороги. Появление судорог характерно при применении имипенема. В связи с чем, имипенем противопоказан при менингите. Чаще всего приступы судорог возникают при применении высоких доз препаратов или при эпилепсии в анамнезе.
- Аллергические реакции (анафилактический шок, отек Квинке, аллергический дерматит, бронхоспазм).
- ЖКТ: тошнота, рвота, гиперсаливация, редко - псевдомембранозный колит.

Применение у беременных и лактирующих женщин являются препаратами глубокого резерва и назначаются только в случае, когда польза от применения превышает потенциальный риск для плода. Также нежелательно применение карбапенемов у лактирующих женщин, так препараты проникают в грудное молоко и рассматривать их применение можно только в случае крайней необходимости.

2.5. Клиническая фармакология препаратов группы тетрациклинов.

Специфическими тетрациклинами являются: доксициклин, тетрациклин, миноциклин.

В стоматологии тетрациклины применяются для лечения большей части анаэробных и пародонтопатогенных и сопутствующих им инфекций, чувствительных к тетрациклинам.

Тип действия: бактериостатический.

Механизм действия: нарушают синтез белка бактерией на субъединице рибосомы 30S.

Тетрациклины проникают в большинство тканей и жидкостей организма. Все они концентрируются в свободной желчи. Однако уровни в спинномозговой жидкости не являются достоверно терапевтическими. Миноциклин – единственный тетрациклин, который достигает высоких концентраций в слезах и слюне. Тетрациклин и миноциклин выводятся в основном с мочой. Доксициклин выводится прежде всего через желудочно-кишечный тракт.

Спектр действия: тетрациклины активны против инфекций, вызванных следующими микроорганизмами: риккетсии, спирохеты (например, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*), *Helicobacter pylori*, *Vibrio spp*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Brucella spp*, *Bacillus anthracis*, *Brucillus anthracis*.

Приблизительно 5–10% штаммов пневмококка и многие бета-гемолитические стрептококки группы А, многие грамотрицательные бациллярные уропатогены и пенициллиназа-продуцирующие гонококки являются резистентными. Тетрациклины являются взаимозаменяемыми при большинстве показаний к назначению, хотя миноциклин изучен лучше всего при инфекциях, обусловленных MRSA. Доксициклин назначается при инфекциях, вызываемых риккетсиями или *Anaplasma*, *Chlamydia*, *Chlamydomphila*, обострении хронического бронхита, болезни Лайма, бруцеллезе, сибирской язве, чуме, венерической гранулеме, сифилисе, с целью профилактики малярии, вызванной хлорохин-резистентным *P. Falciparum*.

Показания к применению: в стоматологии тетрациклины применяются для лечения большей части анаэробных и пародонтопатогенных и сопутствующих им инфекций чувствительных к тетрациклинам. Положительными сторонами при применении тетрациклина в стоматологии являются следующие моменты: концентрация тетрациклинов в зубодесневой жидкости намного выше, чем в крови во время перорального приема; накапливаются в тканях, прилегающих к корню зуба, сохраняя при этом длительно антимикробную активность; ингибирующая активность на протеиназы проявляется в существенно более низких концентрациях, чем антибактериальная; повышают адгезию фибробластов к поверхности дентина зуба, способствуя регенерации тканей пародонта.

Противопоказания к назначению тетрациклинов:

1. Пациенты с наличием в анамнезе аллергической реакции на эти препараты.
2. Дети младше 8 лет
3. Беременность, лактация.

Побочное действие тетрациклинов: желудочно-кишечные расстройства, диарея, вызванная *Clostridioides difficile* (псевдомембранозный колит), кандидоз, фоточувствительность, выраженная гепатотоксичность, жировая дистрофия печени, вестибулярная дисфункция (при применении миноциклина).

Светочувствительность, вызванная приемом тетрациклинов, может проявиться как слишком сильная реакция при загорании.

Влияние на кости и зубы включает окрашивание зубов, гипоплазию зубной эмали и неправильный рост костей у детей младше 8 лет и у плода. У младенцев тетрациклины могут вызывать идиопатическую внутричерепную гипертензию и выпирание родничка.

Чрезмерные уровни в крови из-за использования больших доз или почечной недостаточности могут привести к смертельной острой жировой дистрофии печени, особенно во время беременности.

Назначение во время беременности и кормления грудью: тетрациклины проходят через плаценту, проникают в эмбриональную циркуляцию, накапливаются в костях плода и при использовании в течение 2-го или 3-го триместра могут вызывать перманентное обесцвечивание зубов плода.

Гепатотоксичность может проявляться у беременных женщин, особенно после внутривенного применения и у пациентов с азотемией или пиелонефритом. Прием больших доз во время беременности может привести к жировой дистрофии печени, которая может стать смертельной.

Тетрациклины проникают в грудное молоко, но обычно в небольших количествах (особенно тетрациклин). Не рекомендуется назначать тетрациклины беременным и лактирующим женщинам.

Рекомендации по дозированию тетрациклинов.

Доксициклин выводится преимущественно через желудочно-кишечный тракт и не требует снижения дозы при наличии почечной недостаточности, в то время как при приеме тетрациклина и миноциклина необходимо проводить коррекцию дозы у пациентов со сниженной функцией почек.

Тетрациклины могут снизить эффективность пероральных контрацептивов и усилить эффект пероральных антикоагулянтов.

2.6. Клиническая фармакология препаратов группы линкозамидов.

Представители: Линкомицин и Клиндамицин.

Тип действия: бактериостатический.

Механизм действия: нарушают синтез белка бактерией 50S - субъединицей рибосомы.

Спектр действия: пневмококки, стрептококки, стафилококки (кроме MRSA), пептострептококки, фузобактерии.

Показания к назначению линкозамидов.

Эффективны при инфекциях, обусловленных анаэробами (особенно вида *Bacteroides*, включая *Bacteroides fragilis*), внебольничным MRSA и макролид-резистентным, восприимчивым к клиндамицину, *Streptococcus pneumoniae*. Недостаточно активен против микоплазм, хламидий, видов *Chlamydomphila* и легионелл. Аэробные грамотрицательные бациллы и энтерококки являются резистентными.

Клиндамицин является препаратом выбора при лечении инфекций, вызванных анаэробными бактериями. Крайне редко, но встречается устойчивость к клиндамицину.

Местно клиндамицин используется для лечения акне. Широко применяется в стоматологии, т.к. обладает высокой степенью проникновения в костную ткань, создает высокую концентрацию в десневой жидкости и плазме крови. Спектр активности Клиндамицина превосходит активность Линкомицина.

В стоматологии препараты группы линкозамидов используются при лечении воспалительных заболеваний пародонта, остеомиелите челюсти, для периоперационной профилактики.

Противопоказания к назначению клиндамицина.

Клиндамицин противопоказан пациентам, в анамнезе которых отмечались аллергические реакции на него. С осторожностью назначают клиндамицин больным с такими заболеваниями, как язвенный колит, энтероколит, болезнь Крона.

Побочные эффекты клиндамицина.

Опасным и часто встречающимся осложнением при применении клиндамицина является псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridioides difficile*. Клинически это проявляется диареей, которая может быть ассоциирована также с *C. Difficile*. Возможно развитие аллергических реакций.

Назначение во время беременности и кормления грудью.

В некоторых случаях клиндамицин может применяться во время беременности. В клинических испытаниях с участием беременных женщин клиндамицин показал себя, как безопасный для плода. При применении у женщин в 2-м и 3-м триместрах беременности не было зафиксировано появления врожденных дефектов плода. Не рекомендуется применение во время кормления грудью, так как клиндамицин проникает в грудное молоко.

2.7. Клиническая фармакология препаратов группы макролидов

Классификация макролидов (в зависимости от количества групп, входящих в состав молекулы):

- 14-членные: эритромицин, олеандомицин, рокситромицин, кларитромицин;
- 15-членные: азитромицин;
- 16-членные: спирамицин, мидекамицин.

Тип действия: преимущественно бактериостатический.

Механизм действия: нарушение синтеза белка на рибосомах микробной клетки. Макролиды также проявляют противовоспалительную активность и являются иммуномодуляторами.

Для макролидов важным свойством является наличие постантибиотического эффекта (ПАЭ), что подразумевает продолжающееся подавление роста бактерий *in vitro* при удалении антибиотика из инкубационной среды. В клинических условиях ПАЭ – это проявление активности при более длительных интервалах дозирования, чем период их полувыведения. На этом эффекте основано проведение коротких (3-4 дня) курсов лечения, а также однократное введение суточной дозы. В период ПАЭ микроорганизмы более подвержены бактерицидному действию нейтрофилов.

Спектр действия макролидных антибиотиков включает грамположительные и грамотрицательные кокки, *Parvobacteriaceae*, виды *Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma urealyticum*, *Listeria monocytogenes*.

Азитромицин и кларитромицин активны в отношении *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, *Toxoplasma gondii*. Спирамицин активен в отношении токсоплазмоза. Натамицин активен к по отношению к грибам, например, *Candida albicans*.

Существенна разница концентраций макролидов в крови и других жидкостях организма по сравнению с создаваемым в тканях, макрофагах и полинуклеарных клетках. Накапливаясь в клетках ткани, как в резервуаре, они обладают пролонгированным действием.

Преимущества макролидов:

- высокая биодоступность при приеме внутрь (перорально),
- возможность использования при необходимости ступенчатой терапии (вначале парентерально, затем - перорально);
- хорошее проникновение в ткани и клетки организма, в том числе в миндалины и лимфоидный аппарат шеи (рокситромицин, ровамицин и др.);
- хорошая переносимость препаратов и небольшая частота побочных явлений (особенно у рокситромицина и ровамицина);
- отсутствие отрицательного (иммуносупрессивного) воздействия на иммунную систему организма в отличие от большинства других групп антибиотиков;
- возможность использования выраженного иммуномодулирующего эффекта у больных с хроническими одонтогенными процессами, актиномикозом, опухолями челюстно-лицевой области;
- длительный период полувыведения, позволяющий сократить частоту применения (2 раза в сутки - кларитромицин, рокситромицин, 1 раз в сутки - азитромицин); возможность рационального использования постантибиотического эффекта.

Наиболее агрессивный представитель микрофлоры полости рта - **Prevotella melaninogenica** - высокочувствительна ко всем макролидным препаратам: наибольшая чувствительность штаммов анаэробных бактерий была выявлена к кларитромицину, рокситромицину и спирамицину.

Макролидные антибиотики не обладают перекрестными аллергическими реакциями с антибиотиками, содержащими бета-лактамовое кольцо (пеницилины и цефалоспорины).

Кларитромицин, в отличие от других макролидов, устойчив к действию соляной кислоты, поэтому его пероральные формы позволяют достигать более высокие концентрации в сыворотке и тканях. Практически отсутствует подавление гемопоэза. Редки случаи дисбактериоза кишечника.

Высокое поступление макролидов отмечается в ткани следующих органов: миндалины, придаточные пазухи, десна, альвеолярные отростки, слюнные железы, легкие, бронхи, лимфатические узлы, грудное молоко. Достаточно слабо макролиды проникают в ликвор, ткани глаза.

Показания к применению: хламидиоз, микоплазмоз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, внебольничная пневмония, хронический бронхит, инфекции кожи.

Противопоказания к применению:

Беременность, кормление грудью, аллергическая реакция в анамнезе на макролиды.

Побочное действие:

Побочные эффекты при назначении макролидов встречаются редко.

ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, дискомфорт в животе.

Со стороны печени: повышение активности трансаминаз, лекарственный гепатит.

Редко - головная боль, головокружение, нарушения слуха.

Назначение беременным и лактирующим женщинам: низкая токсичность позволяет их использовать при беременности, в педиатрии для лечения недоношенных новорожденных и детей более старшего возраста. Джозамицин разрешен в любые сроки беременности. Спирамицин с 1953 г. официально разрешен к применению у беременных - безопасен на любом сроке беременности.

Преимущества макролидов: хорошая переносимость, отсутствие влияния на нормальную микрофлору кишечника, низкая аллергенность, наличие неантибактериальных эффектов.

К недостаткам эритромицина можно отнести низкую эффективность при тяжелых инфекциях, низкие показатели всасывания – не превышают 30%, выведение с желчью, возможность развития холестатического гепатита, эритромицин является ингибитором микросомальных ферментов, в результате чего взаимодействует с некоторыми лекарственными препаратами, оказывает гастрокинетическое действие, гепатотоксичен – за счет образования токсических метаболитов хорошо проникает в грудное молоко.

2.8. Клиническая фармакология препаратов группы аминогликозидов

Аминогликозиды — антибиотики, имеющие в своем составе молекулы аминосахаридов.

Получены природные аминогликозиды: неомицин, канамицин, тобрамицин (продуцируемые лучистыми грибами *Actinomyces*), гентамицин (*Micromonospora*). Полусинтетические аминогликозиды: амикацин (получен из канамицина А). В эту же группу входит природный аминоциклитольный антибиотик спектиномицин, не содержащий аминосахаридов, но имеющий сходную структуру.

Классификация аминогликозидных антибиотиков по поколениям:

- 1 поколение: стрептомицин, неомицин, канамицин;
- 2 поколение: гентамицин, тобрамицин, нетилмицин;
- 3 поколение: амикацин.

Тип действия: бактерицидный.

Механизм действия: необратимо угнетают синтез белка в рибосомах микроорганизмов. Оказывают противомикробное действие как на покоящиеся, так и размножающиеся бактериальные клетки. Бактерицидный эффект зависит от их концентрации в сыворотке крови (чем выше концентрация, тем сильнее антимикробное действие). Проникновение аминогликозидов в клетки бактерий происходит за счет пассивной диффузии.

Спектр действия: - широкий. Проявляют высокую активность против грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli.*, *Proteus spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Providencia spp.*, *Serratia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Brucella spp.*, *Staphylococcus aureus*). В отношении грамположительных микроорганизмов активность незначительная, на анаэробы совсем не действуют. Не чувствительны к действию аминогликозидов: *Streptococcus pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* и анаэробов (*Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.* и др.).

Показания к применению: инфекции, вызванные грамотрицательной флорой (сепсис, остеомиелит, септический эндокардит, тяжелые инфекции кожи и дыхательных путей, терапия, когда возбудитель неизвестен). Назначаются также для лечения туберкулеза, чумы, бруцеллеза, туляремии.

В связи с тем, что аминогликозиды имеют быстрый бактерицидный дозозависимый эффект, а после применения, проявляют длительный постантибиотический эффект, эти антибиотики назначаются 1 раз в сутки внутривенно капельно. При назначении аминогликозидов следует соблюдать следующие правила: до назначения оценить функцию слуха и почек, дозы необходимо рассчитывать на 1 кг массы тела (долженствующий вес), суточную дозу разрешено вводить однократно, контроль функции слуха и почек необходимо осуществлять через 3 дня после начала лечения, курс лечения не должен превышать 10 дней. Повторный курс разрешается через 4-6 недель.

Побочные эффекты:

- Ототоксичность (звон в ушах, снижение остроты слуха вплоть до полной потери слуха).
- Вестибулотоксичность (нарушение координации движений, головокружение).

- Нефротоксичность (проявляется повышенной жаждой, повышением уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови).
- Нервно-мышечная блокада - угнетение дыхания вплоть до полного паралича дыхательных мышц.

Применение у беременных и лактирующих женщин:

Применение у беременных крайне нежелательно и возможно только по жизненным показаниям. Аминогликозиды проходят через плаценту и могут вызвать врожденную необратимую глухоту у новорожденного или оказывать нефротоксическое действие на плод. Лактирующим женщинам противопоказаны антибиотики из группы амигликозидов, так как они проникают в грудное молоко и оказывают влияние на микрофлору кишечника ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

2.9. Клиническая фармакология препаратов группы гликопептидов

К гликопептидам относятся природные антибиотики - ванкомицин и тейкопланин. Антибиотики из этой группы оказывают выраженное бактерицидное действие в отношении грамположительных микроорганизмов. В связи с этим гликопептиды являются препаратами выбора при инфекциях, вызванных метициллинрезистентным золотистым стафилококком (MRSA), метициллинрезистентным эпидермальным стафилококком (MRSE), а также энтерококками, резистентными к ампициллину и аминогликозидам.

Тип действия: бактерицидное действие, в отношении энтерококков, некоторых стрептококков действуют бактериостатически.

Механизм действия: гликопептиды нарушают синтез пептидогликана клеточной стенки бактерий.

Спектр действия: узкий, гликопептиды активны в отношении грамположительных аэробных и анаэробных микроорганизмов: стрептококков, стафилококков (включая MRSA, MRSE), пневмококков, листерий, энтерококков, пептострептококков, коринебактерий, клостридий (включая *C. difficile*). Не активны в отношении грамотрицательных микроорганизмов.

Показания к применению: тяжелые инфекции, вызванные полирезистентными грамположительными кокками, включая MRSA, энтерококки и пенициллин-резистентные пневмококки.

Противопоказаниями к применению являются аллергические реакции на гликопептиды.

Побочное действие: выраженная нефротоксичность отмечается в 10-50% случаев. Изменения со стороны почек обратимы и проявляются в виде анурии и повышения креатинина и мочевины в крови. Проявление нефротоксичности при применении гликопептидов чаще отмечают у пожилых пациентов, при сочетании гликопептидов с фуросемидом или с аминогликозидами. При использовании тейкопланина нарушение функции почек отмечается значительно реже (менее 1%). При быстром введении может развиваться гистаминовая реакция «синдром красного человека»,

Применение у беременных и лактирующих женщин.

Ванкомицин не рекомендуется применять в 1 триместре беременности. Гликопептиды в небольших количествах проникают в грудное молоко. Могут вызывать изменения кишечной микрофлоры и сенсibilизацию ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

2.10. Клиническая фармакология препаратов группы хинолонов и фторхинолонов

Классификация хинолонов и фторхинолонов по поколениям:

1 поколение (нефторированные хинолоны) — налидиксовая, оксолиновая, пипемидовая кислоты;

2 поколение (грамотрицательные фторхинолоны) ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин;

3 поколение (респираторные фторхинолоны) левофлоксацин, спарфлоксацин;

4 поколение (респираторно- антианаэробные фторхинолоны) - моксифлоксацин.

Тип действия: бактерицидный.

Механизм действия: ингибирование двух важных ферментов микробной клетки ДНК-гиразы (мишень при действии на грамотрицательные микроорганизмы) и топоизомеразы IV (мишень при действии на грамположительные микроорганизмы) → нарушение репликации ДНК и образования РНК.

Для фторхинолонов характерна высокая биодоступность, которая достигает 80-100% (исключением является норфлоксацин). Всасываясь в желудочно-кишечном тракте, достигают максимальных концентраций в крови через 1–3 ч. Прием пищи несколько замедляет всасывание, не влияя на полноту всасывания. Благодаря своим свойствам фторхинолоны нашли широкое применение при лечении различных инфекций.

Спектр действия: для нефторированных хинолонов характерно избирательное действие на грамотрицательные бактерии (*E. coli*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Haemophilus* spp. и *Neisseria* spp.) В настоящее время к нефторированным хинолонам развилась резистентность у большинства микроорганизмов и они практически не применяются.

У фторхинолонов отмечается широкий спектр действия и зависит от поколения. Препараты II поколения проявляют высокую активность в отношении грамотрицательных микробов (*Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Citrobacter* spp., *M.morganii*, *Vibrio* spp., *Haemophilus* spp.) и низкую активностью в отношении грамположительных микробов – пневмококков.

Фторхинолоны III поколения (респираторные) отличаются сбалансированным спектром антимикробной активности и активны не только в отношении грамотрицательной микрофлоры, но и проявляют повышенную активность в отношении пневмококков. Фторхинолоны III и IV поколения высокоактивны в отношении пневмококков и в отношении внутриклеточных возбудителей (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *M.tuberculosis*, быстрорастущих атипичных микобактерий (*M.avium* и др.), анаэробных бактерий (моксифлоксацин). При этом сохраняется активность в отношении грамотрицательных бактерий.

Показания к применению. Фторхинолоны являются препаратами выбора при инфекциях, вызванных в первую очередь грамотрицательными микробами и внутриклеточными возбудителями *Chlamydia* spp. и *Mycoplasma* spp. В отношении лечения инфекционных заболеваний, вызванных грамположительными бактериями фторхинолоны рассматриваются, как резервные и применяются при развитии резистентности к антибиотикам других групп. В настоящее время фторхинолоны применяются в клинической медицине при лечении больных с различной локализацией инфекций: кишечные инфекции, инфекции мочевыводящих путей, инфекции, передаваемые половым путем, инфекции дыхательных путей, туберкулез, хламидиоз, сепсис, хирургические инфекции, лепра, эндокардит и в стоматологической практике. Фторхинолоны применяются с целью профилактики инфекций при оперативных вмешательствах, преимущественно на органах мочеполовой системы и различных инвазивных манипуляциях. Отмечается относительно низкая частота развития резистентности бактерий, хорошая переносимость.

Некоторые фторхинолоны (офлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) могут применяться как энтерально, так и парентерально в/в, что важно при назначении «ступенчатой терапии», когда лечение начинают с внутривенного введения с последующим переходом на прием препаратов внутрь, что наряду с удобством применения имеет большое экономическое значение.

Побочные эффекты фторхинолонов: сонливость, тремор, судороги диспепсия, диарея, фотосенсибилизация, аллергические реакции, кардиотоксичность – аритмии, транзиторный нефрит, артропатия, тендовагинит.

Противопоказания к применению фторхинолонов: беременность, кормление грудью детский возраст до 18-ти лет, аллергические реакции.

Применение у беременных и лактирующих женщин.

Хинолоны и фторхинолоны противопоказаны беременным и лактирующим женщинам. В небольших количествах проникают в грудное молоко и могут вызвать гемолитическую анемию у новорожденных или деструкцию хрящевой ткани.

2.11. Клиническая фармакология производных 5-нитроимидазола (НИМЗ) и нитротиазола

Представители группы: метронидазол, тинидазол, орнидазол, ниморазол.

Тип действия: в отношении анаэробных бактерий бактерицидное действие проявляется в высоких концентрациях, превышающих МПК в два раза.

Механизм действия: нарушают синтез белка и репликацию ДНК в микробной клетке, ингибируют тканевое дыхание.

Спектр действия: активны в отношении Гр.(+) и Гр.(-) анаэробных бактерий и простейших.

К препаратам данной группы крайне редко развивается резистентность. Они хорошо проникают во все органы и ткани, в спинномозговую жидкость, в грудное молоко. Достаточно хорошо всасываются при ректальном и интравагинальном применении в виде суппозиторией (при лечении трихомоноза). После приема средней терапевтической дозы достаточная концентрация препарата в органах и тканях сохраняется в течение 2 дней, так как они медленно выводятся из организма. Препараты выводятся почками (главным образом) и с желчью. Препараты группы НИМЗ применяются для лечения анаэробных инфекций, включая тяжелые генерализованные формы и особенно инфекцию ЦНС. При тяжелых формах анаэробной или смешанной аэробно-анаэробной инфекции лечение следует начинать с внутривенного введения НИМЗ, а при улучшении состояния больного переходить на пероральную терапию. Метронидазол, орнидазол и тинидазол проявляют высокую активность против простейших и широко применяются для лечения протозойных инфекций. Они высокоэффективны при трихомонозе у мужчин и женщин; отмечается их хорошая переносимость, практически не развивается устойчивость к ним трихомонад. Все три препарата показаны при лечении различных форм амебиаза. Нужно отметить их преимущество при лечении внекишечных форм, особенно при амебных гепатитах. Быстрая всасываемость из ЖКТ снижает возможности препаратов при хронической амебной дизентерии и цистосистелльстве.

Показания к применению.

Применяются в стоматологии, однако к ним устойчивы *Propionibacterium* и *Actinomicetes*, а также *Actinobacillus actinomicetemcommittans*, что следует учитывать при лечении прогрессирующих форм пародонтитов.

Использование в виде монотерапии нецелесообразно, так как спектр действия покрывает только 55-60% возможных возбудителей одонтогенной инфекции. Их назначают в сочетании с иными антибиотиками, что существенно повышает эффективность антибактериального воздействия.

Противопоказания к применению.

I триместр беременности, кормление грудью, аллергическая реакция в анамнезе на прием нитроимидазолов, органические заболевания ЦНС.

Побочные эффекты: сухость во рту, тошнота, рвота, металлический привкус, аллергические реакции, головная боль, судороги, антабусоподобный эффект (кроме орнидазола). Замедляют реакцию превращения ацетальдегида, образуемого из алкоголя,

в уксусную кислоту, накапливая в организме человека ацетальдегид. Развитие так называемой антабусоподобной реакции: покраснение кожных покровов, шум в голове, учащенное сердцебиение и падение артериального давления, сдавленность в груди, тошнота и рвота. Могут возникать судороги, необоснованное чувство страха и даже психозы.

Применение у беременных и лактирующих женщин.

Противопоказаны в I триместре беременности, во II и III триместрах их применение допустимо только по жизненным показаниям. Нитроимидазолы хорошо проникают через плаценту, создавая высокие концентрации в тканях плода. В эксперименте выявлены мутагенный и канцерогенный эффекты. Нитроимидазолы проникают в грудное молоко. Применение в период кормления грудью не рекомендуется [7,8,9].

**Контрольные тестовые вопросы по теме «Клиническая фармакология
противомикробных средств»**

1. Основными принципами антибактериальной фармакотерапии являются перечисленные, кроме:

- А. Рациональный выбор препарата
- Б. Выбор оптимальных доз, путей и ритмов введения
- В. Курсовое применение
- Г. Раннее начало лечения

Д. Комбинирование бактерицидных с бактериостатическими препаратами

2. Укажите критерии оценки эффективности антибактериальной фармакотерапии:

- А. Положительная динамика бактериологических и иммунологических показателей
- Б. Положительная динамика лабораторно-инструментальных показателей
- В. Положительная динамика в клинических проявлениях

Г. Все перечисленные

3. Об адекватности проводимой антимикробной терапии можно судить через:

- А. 10-12 часов
- Б. 18-24 часа
- В. 48-72 часа**
- Г. 10-14 дней

Д. Индивидуально, в зависимости от препарата и пути его введения

4. Под ступенчатой антибиотикотерапией понимают:

- А. Повышение дозы антибактериального препарата в случае неэффективности
- Б. Смена антибактериального препарата через 3 суток, при его неэффективности
- В. С парентерального применения в начале терапии переход на пероральный путь введения препарата**
- Г. Последовательное назначение антибактериальных препаратов разных групп при необходимости проведения длительной антибактериальной терапии
- Д. Переход монотерапии антибактериальным препаратом на комбинированную терапию

5. Условиями комбинации ЛС при проведении комбинированной антибиотикотерапии является все, за исключением:

- А. Подбор препаратов с разнонаправленными побочными эффектами
- Б. Расширение спектра антимикробной терапии
- В. Комбинированный прием препаратов с разным типом действия**
- Г. Комбинированный прием препаратов с разным механизмом действия
- Д. Необходимость соблюдения всех перечисленных условий

6. Антибиотиками, обладающими бактерицидным типом действия, являются все перечисленные, кроме:

- А. Пенициллины
- Б. Цефалоспорины
- В. Карбапенемы
- Г. Левомецитин**
- Д. Аминогликозиды

7. Основными свойствами биосинтетических пенициллинов являются перечисленные, кроме:

- А. Угнетают синтез стенки микробной клетки

- Б. Действуют бактерицидно
- В. Устойчивы к пенициллиназе**
- Г. Разрушаются в кислой среде желудка
- Д. Имеют узкий спектр действия

8. Для лечения инфекций у беременных наиболее безопасными (ЛС категории В) АБ препаратами являются все, кроме:

- А. Пенициллины
- Б. Карбапенемы (кроме имипинема)
- В. Левомецетин**
- Г. Цефалоспорины
- Д. Макролиды (кроме кларитромицина и телитромицина)

9. Укажите группу антибактериальных средств для лечения заболеваний, инициированных атипичной флорой (микоплазма, хламидии):

- А. Макролиды**
- Б. Пенициллины
- В. Аминогликозиды
- Г. Цефалоспорины
- Д. Сульфаниламиды

10. Остеотропными являются все антибактериальные средства, за исключением:

- А. Метронидазол**
- Б. Полусинтетические пенициллины
- В. Фторхинолоны
- Г. Рифампицины

11. Назовите антибактериальный препарат, обладающий высокой активностью против синегнойной палочки

- А. Амоксиклав
- Б. Амикацин**
- В. Цефотаксим
- Г. Кларитромицин
- Д. Метронидазол

12. Укажите причину запрета применения фторхинолонов у детей до 18 лет

- А. Нарушение формирования сердечно-сосудистой системы
- Б. Нарушение формирования дыхательной системы
- В. Нарушение формирования опорно-двигательной системы**
- Г. Нефротоксическое действие
- Д. Гепатотоксическое действие

13. Из перечисленных антибиотиков для лечения остеомиелита препаратом выбора будет являться:

- А. Линкомицин**
- Б. Полимиксин
- В. Кларитромицин
- Г. Пенициллин
- Д. Гентамицин

14. Какой препарат из группы противомикробных средств противопоказан детям до 8 лет?

- А. Амоксициллин/клавуланат
- Б. Гентамицин
- В. Цефтриаксон
- Г. Ампициллин
- Д. Тетрациклин**

15. Назовите антибактериальный препарат, активный против MRSA

- А. Моксифлоксацин
- Б. Ванкомицин**
- В. Метронидазол
- Г. Спирамицин
- Д. Флуконазол

Контрольные задачи по теме «Клиническая фармакология противомикробных средств»

Задача 1. Больная К. 36 лет. Обратилась к ЛОР - врачу с жалобами на повышение температуры до 38,7 градусов, головную боль, усиливающуюся при наклоне головы вниз, выделения из носа слизисто-гнойного характера, чувство тяжести и распирания в области верхней челюсти, слезотечение. Больная отмечает, что три дня назад была на приеме у стоматолога по поводу нагноившейся кисты в верхней челюсти. Врачом выставлен диагноз: острый одонтогенный верхнечелюстной синусит.

Проведите рациональную antimicrobial терапию (выбор антибактериального лекарственного средства, пути введения, дозы, кратность). Объясните механизм действия.

Задача 2. К стоматологу обратился пациент Р. 17 лет с жалобами на наличие косметического дефекта зубной эмали (зубная эмаль неоднородная, желтого цвета). Из анамнеза стало известно, что подобные изменения возникли с момента прорезывания. Так же выяснилось, что мать пациента во время беременности принимала антибактериальные препараты по поводу лечения пневмонии.

В чем вероятная причина данного состояния, какую группу антибактериальных средства могла принимать мать пациента, Какие еще осложнения могут возникать при приеме этой группы антибактериальных средств?

Задача 3. В хирургическое отделение больницы госпитализирован 42 летний пациент, с жалобами на слабость, сильные боли в нижней челюсти слева, потерю чувствительности в левой половине нижней губы, высокую температуру (по вечерам до 39-40°C), ознобы, профузный пот при резком снижении температуры. Состояние оценено как тяжелое. Ухудшение наступило 2 дня назад с острым началом (озноб, температура 39°C). При осмотре отмечается значительная припухлость мягких тканей и гиперемия кожных покровов лица слева. При пальпации определяется инфильтрат. При осмотре полости рта определяется разрушение 6, его подвижность, соседние зубы так же подвижны, реагируют на перкуссию. Нижний свод преддверия рта сглажен. Диагноз: острый одонтогенный остеомиелит нижней челюсти слева.

Б-ному в 1-е сутки пребывания в стационаре проведено хирургическое лечение, назначен бензилпенициллин в/м 2 млн. ЕД 6 р/сут и сделан посев содержимого раны. В последующие трое суток, несмотря на антибактериальную терапию, высокая лихорадка, явления воспаления и интоксикации не исчезли. По результатам микробиологического исследования отмечается рост *Staph. aureus* и *Ps.aerogenosae*.

Какова причин неэффективности первичной антибактериальной терапии? Ваши предложения по фармакотерапии данного пациента. Какие препараты будут противопоказаны при сопутствующем нарушении выделительной функции почек?

Задача 4. Пациентке, обратившейся к стоматологу с явлениями острого одонтогенного абсцесса необходимо назначить антибактериальный препарат. В процессе сбора анамнеза выяснилось, что пациентка состоит на учете по поводу беременности (срок 6 недель).

Назовите группы антибактериальных лекарственных средств допустимых к использованию при беременности. Составьте программу рациональной антимикробной терапии в сложившейся ситуации (выбор препарата, дозы, пути введения, кратность).

Задача 5. Больная М, 63 лет, в течение 6 лет болеет сахарным диабетом средней степени тяжести. Постоянно принимает глибенкламид. В течении недели отмечает зубную боль, усиливающуюся в ночное время, к стоматологу не обращалась. В последнее время боль усилилась, появился отек нижней челюсти слева, повышение температуры тела до 38,8 градусов. На приеме у стоматолога диагностирован периостит нижней челюсти.

Составьте схему лечения. Проведите рациональную антимикробную терапию (выбор антибактериального лекарственного средства, пути введения, дозы, кратность), объясните механизм действия.

Глава 3. Клиническая фармакология противовирусных и противогрибковых препаратов

Вирусы представляют собой облигатные внутриклеточные паразиты, которые используют для репликации биосинтетический аппарат клеток организма-хозяина. Вирусы проникают в организм человека через носоглотку, слизистые оболочки, ЖКТ, кровь.

Процесс репликации вируса протекает в несколько стадий:

1. Адсорбция вируса на оболочки клеток хозяина.
2. Проникновение вируса внутрь клетки хозяина путем эндоцитоза и депротенинизация.
3. Синтез составных частей вируса на рибосомах клетки хозяина.
4. Сборка вирусов и выход их из клетки.

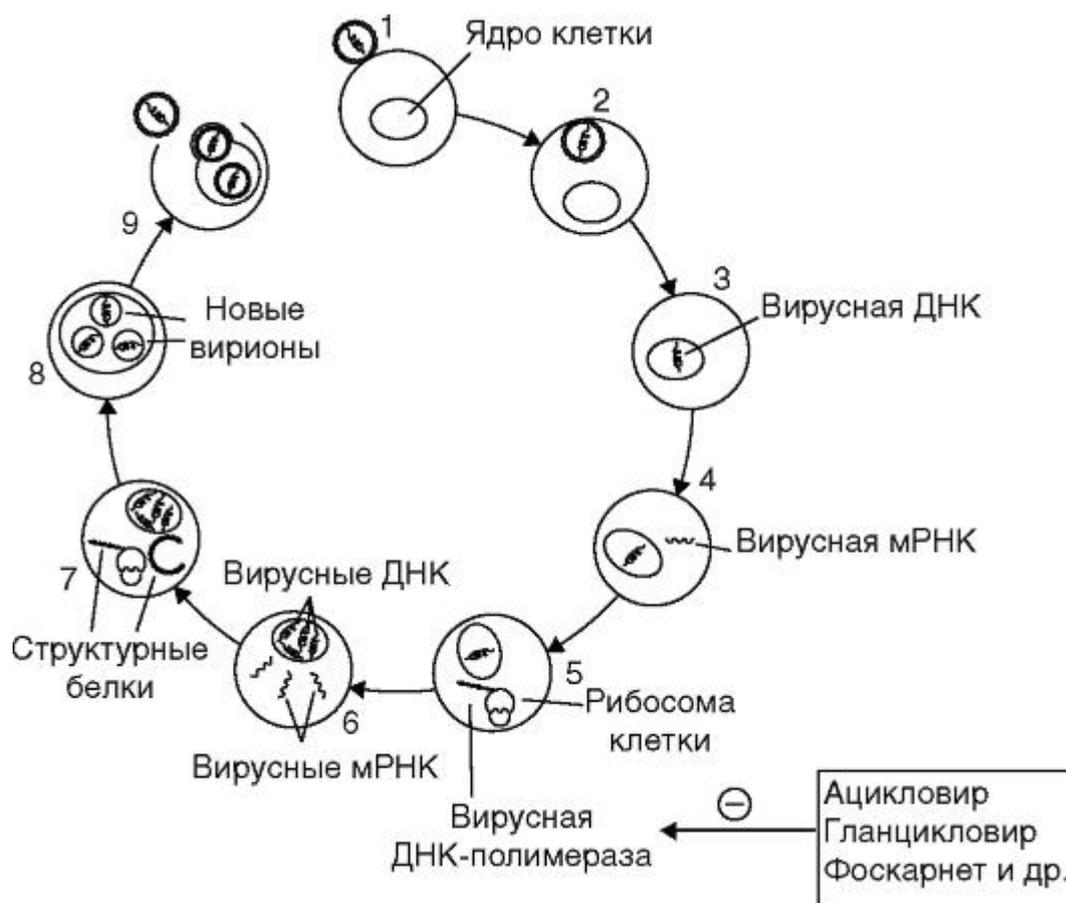


Рис. 3. Схема репродукции ДНК-содержащего вируса (вируса герпеса): 1 - адсорбция на поверхности клетки; 2 - пенетрация (проникновение в клетку); 3 - депротенинизация (потеря белковой оболочки) и высвобождение генома (у вирусов герпеса происходит в ядре); 4 - ранняя транскрипция (образование вирусной мРНК на раннем этапе); 5 - ранняя трансляция вирусной мРНК (синтез вирусных ферментов - ДНК-полимеразы); 6 - синтез вирусных ДНК (репликация генома) и поздняя транскрипция ДНК в вирусные мРНК; 7 - поздняя трансляция (синтез структурных белков вирусов); 8 - сборка вирусных частиц - вирионов (у вирусов герпеса происходит в ядре); 9 - выход вирионов из клетки (у вирусов герпеса происходит путем почкования) [7].

Средства, которые используются для профилактики и лечения вирусных инфекций, называются противовирусными. Они повышают резистентность организма к вирусам и приостанавливают одну из стадий репродукции вирусов: прикрепление к поверхности

клетки макроорганизма, проникновение в клетку, депротенинизацию, синтез вирусных компонентов, выход вирусного генома из клетки и др.

Классификация противовирусных препаратов:

1) Противогриппозные:

- вакцины
- интерфероны: гриппферон, виферон;
- интерфероногены: тилорон, умифеновир;
- блокаторы M_2 -канала (M_2 -белка): римантадин;
- ингибиторы нейраминидазы: осельтамивир, занамивир;
- ингибиторы РНК-полимеразы: фавипиравир.

2) Противогерпетические и противоицикотомегаловирусные препаратов: ацикловир, валацикловир, фамцикловир, ганцикловир.

3) Антиретровирусные:

- нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
- нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
- ингибиторы протеазы
- ингибиторы интегразы
- ингибиторы слияния

Препараты расширенного спектра противовирусного действия: *интерфероны, ламивудин, рибавирин* [7,8].

3.1. Клиническая фармакология противогриппозных препаратов.

Противовирусные препараты, которые используются для лечения вируса гриппа подразделяют на 2 группы: средства, блокирующие M_2 -каналы и ингибиторы фермента нейраминидазы, отдельно выделяют такие препараты, как фавипиравир, рибавирин (проявляет активность в отношении респираторно-синцитиального вируса), интерфероны, индукторы интерферона (тилорон, умифеновир, кагоцел).

Блокаторы M_2 -каналов.

Амантадин (мидантан) – один из первых препаратов, который был внедрен в практику лечения гриппа и который доказал свою клиническую эффективность. Сейчас препарат редко используется в лечении болезни Паркинсона в связи с влиянием на дофаминергическую систему, а как противовирусное средство не применяется. На основе амантадина был создан **римантадин**, который был одобрен к применению около 20 лет назад, данный препарат показал более высокую активность в лечении вируса гриппа А и по сравнению с амантадином была выявлена меньшая токсичность. Эффективность римантадина составляет 70-90% при применении в качестве препарата для профилактики

Противовирусное действие связано с блокадой ионных каналов (M_2) вируса, что приводит к нарушению его способности проникать в клетки и вследствие основного механизма действия нарушается высвобождение рибонуклеопротеида.

Римантадин при приеме внутрь хорошо всасывается и хорошо проникает в секрет слизистой дыхательных путей по сравнению с амантадином. При высоких концентрациях (до 50% в плазме) римантадин накапливается в слизи носовых ходов, подвергается метаболизму в печени, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Выводится почками, период полувыведения составляет 24-36 часов, при почечной недостаточности увеличивается до 2 - 2,5 суток. Римантадин не влияет на сероконверсию и не снижает эффективность вакцинации. При совместном применении римантадина с такими препаратами, как H_1 -гистаминоблокаторы и M -холиноблокаторы, повышается риск развития реакций со стороны центральной нервной системы.

Применяют для профилактики и лечения гриппа, который вызван вирусом типа А. Начинать в первые сутки с момента появления клинических симптомов.

Дозирование. Профилактика гриппа: внутрь - по 100 мг каждые 12 ч не меньше 2 недель, прием должен быть продолжен в течении 1 недели после окончания эпидемии. Лечение гриппа: внутрь - по 100 мг каждые 12 ч в течении 5 дней.

У пациентов с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин необходимо снижение дозы в 2 раза. Римантадин не рекомендуется назначать при беременности, при грудном вскармливании и детям до 1 года.

Побочные эффекты. Со стороны центральной нервной системы: раздражительность, бессонница, нарушения концентрации внимания; со стороны желудочно-кишечного тракта: диспептические расстройства. При передозировке могут развиваться судороги, кома, нарушается сердечный ритм. Римантадин следует применять с осторожностью при тяжелых нарушениях функции печени, а также у лиц с повышенной судорожной готовностью (например, при эпилепсии), у пожилых людей.

Ингибиторы нейраминидазы

Одними из первых представителей данной группы являются **занамибир и осельтамивир.**

Занамибир – один из первых представителей ингибиторов вирусной нейраминидазы, который назначается для лечения гриппа, вызванного вирусами типа А и В. Занамибир ингибирует ферменты нейраминидазы, которые представляют собой гликопротеины, находящиеся на поверхности вириона. Активность фермента вирусной нейраминидазы важна как для проникновения вируса в неинфицированные клетки, так и для высвобождения недавно образовавшихся вирусных частиц из инфицированных клеток, а также для дальнейшего распространения инфекционного вируса в организме. Также снижается устойчивость вирусов гриппа А и В к защитному действию секрета слизистой дыхательных путей.

Занамибир используется ингаляционно, так как его биодоступность при приеме внутрь низкая. От 4% до 17% введенной дозы препарата подвергается системной абсорбции и проникает в трахеобронхиальное дерево и легкие. Через 1-2 часа после введения развивается максимальная концентрация в сыворотке крови. Данный препарат с белками плазмы не связывается, метаболизму не подвергается. Препарат полностью выводится почками, выделяется в неизменном виде с мочой. Период полувыведения составляет 2,5 - 5 часов, в случае тяжелой почечной недостаточности может составить 18 часов. Эффективность противогриппозной вакцинации не снижается при одновременном применении с занамибиром. Клинически значимого фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия с другими препаратами занамибира не выявлено.

Занамибир применяется для лечения гриппа, вызванного вирусами А и В, у лиц старше 5 лет, лечение следует начинать как можно раньше. Применяется только в виде пероральной ингаляции (с помощью прилагаемого устройства дискхалера) - по 2 ингаляции (2 x 5 мг) 2 раза в день в течение 5 дней.

Характерными нежелательными реакциями являются: психоневрологические симптомы, диспептические расстройства, у пациентов с сопутствующими заболеваниями дыхательных путей возможно развитие бронхоспазма.

Осельтамивир - сходный по своей химической структуре и действию с занамибиром препарат, применяющийся внутрь.

Осельтамивир хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта после перорального приема осельтамивира фосфата (пролекарства) и в значительной степени преобразуется преимущественно печеночными эстеразами в активный метаболит (осельтамивира карбоксилат). По меньшей мере 75 % пероральной дозы попадает в системный кровоток в виде активного метаболита. Концентрации в плазме как пролекарства, так и активного метаболита пропорциональны дозе и не зависят от одновременного приема с пищей. Средний объем распределения карбоксилата осельтамивира составляет примерно 23 литра, что соответствует объему внеклеточной жидкости организма. Поскольку нейраминидазная активность является внеклеточной,

карбоксилат осельтамивира хорошо распределяется в места распространения гриппозной инфекции, создавая высокие концентрации в слизистой носа, среднем ухе, трахее, легких, промывных водах бронхов. Абсорбированный осельтамивир в основном (>90 %) выводится путем превращения в карбоксилат осельтамивира. Он не подвергается дальнейшему метаболизму и выводится с мочой. Пиковые концентрации осельтамивира карбоксилата в плазме снижаются с периодом полувыведения от 6 до 10 часов у большинства пациентов. Активный метаболит полностью выводится почками. Клинически значимых взаимодействий осельтамивира с другими препаратами не зарегистрировано.

Назначается для профилактики и лечения гриппа на ранних стадиях у взрослых и у детей от года. Эффективность осельтамивира была продемонстрирована в клинических исследованиях, когда лечение было начато в течение двух дней после первого появления симптомов. Препарат достоверно снижает продолжительность объективных и субъективных симптомов заболевания, тяжесть течения, частоту осложнений заболевания. При применении для профилактики эффективность осельтамивира составляет около 75%.

Для лечения гриппа применяется по 75-150 мг два раза в день в течение 5 дней. Для профилактики гриппа - по 75 мг один или два раза в день в течение 4-6 недель. У пациентов с клиренсом креатинина 30 мл/мин и менее доза снижается в 2 раза.

У взрослых/подростков наиболее частыми нежелательными реакциями были тошнота и рвота в исследованиях применения осельтамивира для лечения гриппа и тошнота в исследованиях для профилактики. Данные побочные реакции разрешались спонтанно в течение 1-2 дней. У детей наиболее часто сообщаемой побочной реакцией была рвота. В большинстве случаев нежелательные реакции не требуют отмены препарата.

Фавипиравир обладает противовирусной активностью против лабораторных штаммов вирусов гриппа А и В. Фавипиравир ингибирует вирус SARS-CoV-2, вызывающий новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). Фавипиравир метаболизируется в клетках до рибозилтрифосфата фавипиравира и избирательно ингибирует РНК-зависимую РНК полимеразу, участвующую в репликации вируса гриппа. Применяют в условиях стационара. В доклинических исследованиях фавипиравира в дозах, сходных с клиническими, или в меньших дозах, наблюдалась гибель эмбриона на ранней стадии и тератогенность. Фавипиравир противопоказан детям до 18 лет, беременным, а также мужчинам и женщинам во время планирования беременности.

Рибавирин - аномальный нуклеозид, аналог пурина. В клетках превращается в моно- и трифосфат. Рибамидил-5'-монофосфат конкурентно ингибирует дегидрогеназу инозинмонофосфата и тормозит синтез вирусных ДНК и РНК. Подавляет репликацию многих РНК- и ДНК-содержащих вирусов, в том числе вирусы гриппа, респираторного синцитиального вируса и вируса гепатита С. Рибавирин быстро всасывается путем активного транспорта с помощью нуклеозидных переносчиков (биодоступность составляет 45-65%). Биодоступность рибавирина в дозе 600 мг повышается при одновременном приеме пищи с высоким содержанием жиров, рекомендуется принимать во время еды. Рибавирин эффективен при инфекциях, вызванных такими вирусами, как вирус герпеса, вирусы гриппа А и В, аденовирусы, вирусы кори, однако в настоящее время для лечения этих инфекций он используется редко и в основном в тяжелых случаях. Рибавирин в виде аэрозоля назначают для лечения бронхиолитов и пневмонии у детей, которые вызваны респираторным синцитиальным вирусом. У больных с иммуносупрессией рибавирин назначают совместно с внутривенным введением глобулина. При геморрагической лихорадке с почечным синдромом, при геморрагической лихорадке Крым-Конго, лихорадке Ласса рибавирин назначается внутривенно. Рибавирин может вызвать раздражение слизистой оболочки, хрипы, ухудшение функции легких при введении в виде аэрозоля. При введении внутрь возможны анемия, нейтропения, тромбоцитопения,

бессонница, брадикардия. В доклинических исследованиях были выявлены тератогенные и эмбриотоксические эффекты рибавирина и его онкогенное действие.

Интерфероны - эндогенные вещества, биологическая активность которых проявляется противовирусным, иммуномодулирующим и противовоспалительным свойствами. Интерфероны относятся к группе цитокинов, синтезируются различными клетками под воздействием определенных стимулов, каковыми могут быть вирусы и некоторые биологически активные вещества эндогенного и экзогенного происхождения. Лейкоцитарный человеческий интерферон (ИНФ) получают из донорской крови человека в виде лиофилизированного порошка. Применяется интраназально в виде инстилляций в нос. Более сильным действием обладает рекомбинантный ИФН α 2 β (гриппферон). При инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей применяются суппозитории ректальные, гель, мазь, спрей назальный в состав которых входит ИФН α -2 β . При использовании этих препаратов нежелательных реакций не выявлено, могут возникать аллергические реакции.

Тилорон стимулирует выработку всех видов эндогенного интерферона и применяется для профилактики и лечения многих вирусных заболеваний: острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), гриппа, герпеса, гепатитов, энцефаломиелита и др.

Кагоцел назначается для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ и герпетической инфекции.

Умифеновир. Индукцию интерферона вызывает препарат умифеновир, противовирусное средство, которое повышает клеточный и гуморальный иммунитет, и обладающее иммуномодулирующей активностью. Специфически подавляет процесс слияния вирусной оболочки с клеточной мембраной *in vitro* вирусов гриппа А и В, взаимодействуя с гемагглютинином. Умифеновир активен в отношении коронавирусов, которые вызывают тяжелый острый респираторный синдром и некоторых других вирусов. Применяется для профилактики и лечения у взрослых и детей старше 6 лет: гриппа А и В, других ОРВИ, для комплексной терапии рецидивирующей герпетической инфекции и острых кишечных инфекций ротавирусной этиологии. Назначают внутрь, до приема пищи. Препарат умифеновир относится к малотоксичным препаратам и обычно хорошо переносится, возможны редко аллергические реакции.

3.2. Клиническая фармакология противогерпетических препаратов.

Представителями этой группы являются ацикловир, валацикловир, пенцикловир и фамцикловир.

Ацикловир

Противовирусная активность ацикловира обусловлена внутриклеточным превращением ацикловира трифосфат в активную форму, которая ингибирует синтез и репликацию вирусной ДНК путем ингибирования фермента ДНК-полимеразы вируса герпеса, а также включения в вирусную ДНК. Формируется "дефектная" вирусная ДНК, и это приводит к подавлению репликации вирусов.

Наиболее восприимчивым является вирус простого герпеса 1-го типа, затем вирус 2-го типа, за которым следует вирус ветряной оспы. Вирус Эпштейна-Барра и цитомегаловирус также в меньшей степени чувствительны к ацикловиру. Ацикловир не обладает активностью в отношении латентных вирусов, однако имеются данные о том, что он ингибирует латентный вирус простого герпеса на ранней стадии реактивации.

У пациентов с иммунодефицитом при длительном лечении или при повторных курсах терапии могут появиться резистентные к ацикловиру штаммы герпесвирусов.

Ацикловир медленно и плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта, время достижения максимальной концентрации составляет от 1,5 до 2 часов. Биодоступность составляет от 13 до 21% и, по-видимому, снижается с увеличением дозы. У взрослых

пациентов с нормальной функцией почек период полувыведения из плазмы составляет 3,3 часа.

Ацикловир хорошо распределяется в тканях и жидкостях организма, хорошо проникает в головной мозг, почки, легкие, печень, мышцы, селезенку, матку, слизистую оболочку влагалища, вагинальный секрет, спинномозговую жидкость и жидкость герпетических пузырьков. Проходит через ГЭБ, плацентарный барьер, обнаруживается в грудном молоке.

Показания.

Лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса (ВПГ), включая начальный и рецидивирующий генитальный герпес (за исключением неонатального ВПГ и тяжелых инфекций ВПГ у детей с ослабленным иммунитетом). Подавление рецидивирующих инфекций, вызванных вирусом простого герпеса. Профилактика инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, у пациентов с ослабленным иммунитетом. Лечение опоясывающего герпеса.

Дозировка

При приеме внутрь - по 200 мг 4 раза в сутки или по 400 мг г 2 раза в сутки в течение 5 дней, но может быть продлен при тяжелых первичных инфекциях; пациенты с иммунодефицитом – по 400 мг 4 раза в сутки в течение 5 дней; при инфекциях *Varicella zoster*– по 800 мг 5 раз, курс лечения составляет 7 дней. Лечение следует начинать как можно раньше и не позднее трех дней после появления первых признаков опоясывающего герпеса.

При тяжелых поражениях вводят внутривенно - по 5 мг/кг каждые 8 ч в течение 7 дней; при герпетическом энцефалите – по 10–15 мг/кг каждые 8 ч в течение 2–3 недель; при инфекциях *Varicella zoster* у пациентов с иммунодефицитом – по 10 мг/кг каждые 8 ч в течение 7–10 дней. Новорожденным вводят внутривенно – по 10–15 мг/кг каждые 8 ч в течение 14 дней. Внутривенное введение ацикловира должно осуществляться медленно, не менее 1 ч.

Крем или глазная мазь наносятся местно на пораженные участки кожи и слизистых 5–6 раз, курс лечения 7 дней. Ацикловир менее эффективен при местном применении, чем при системном, не предупреждает развитие рецидивов, поэтому не применяется при рецидивирующем течении инфекции. Крем, который применяется для лечения заболеваний кожи (5%), нельзя использовать при поражении глаз.

Побочные эффекты.

Ацикловир, как правило переносится хорошо. В ряде случаев могут появляться следующие нежелательные реакции:

- диспепсические явления;
- гематотоксичность (тромбоцитопения, анемия, лейкопения)
- нейротоксичность (наиболее часто при внутривенном введении) – возбуждение, спутанность сознания, тремор, атаксия, дизартрия, галлюцинации, психотические симптомы, судороги, сонливость, энцефалопатия, кома;
- нефротоксичность – кристаллурия; обструктивная нефропатия;
- местные – при нанесении на слизистые жжение, в том числе фотосенсибилизация; при внутривенном введении флебиты;

Валацикловир представляет собой L-валиновый эфир ацикловира, применяется внутрь, быстро и почти полностью превращается у человека в ацикловир и валин, вероятно, с помощью фермента, называемого гидролазой валацикловира.

Валацикловир является пролекарством ацикловира. Биодоступность ацикловира из валацикловира примерно в 3,3–5,5 раза выше, чем для перорального ацикловира. После перорального приема валацикловир хорошо всасывается и быстро и практически полностью превращается в ацикловир и валин. Биодоступность ацикловира из 1000 мг валацикловира составляет 54% и не снижается при приеме пищи.

Показания.

Инфекции, вызванные ВПГ

- ВПГ кожи и слизистых;
- генитальный герпес.

Лечение и профилактика инфекционных заболеваний, вызванных *Herpes zoster*.

Профилактика цитомегаловирусной инфекции, развивающейся при трансплантации органов.

Дозировка

При слизисто-кожном герпесе внутрь по 500 мг 2 раза в день в течение 7–10 дней, при рецидиве по 500 мг каждые 12 ч в течение 3–5 дней; при генитальном герпесе и опоясывающем лишае по 1000 мг каждые 8 ч, курс 7 дней. При длительной супрессивной терапии рецидивирующих форм – по 500 мг каждые 24 ч в течение 2–3 месяцев. Для профилактики цитомегаловирусной инфекции – рекомендуемая доза составляет 2000 мг 4 раза в сутки, назначается как можно раньше после трансплантации.

У пациентов с иммуносупрессией иногда вызывает тромболитическую микроангиопатию.

Пенцикловир - препарат близок по своей химической структуре и спектру действия к ацикловиру. В клетках, которые поражены вирусом, активируясь, превращается в пенцикловир трифосфат, тормозит синтез ДНК и репликацию вируса.

Данный препарат активен в отношении некоторых резистентных к ацикловиру штаммов вирусов, имеет более длительный внутриклеточный период полувыведения (7–20 ч), что обеспечивает более стойкий противовирусный эффект. Применяется только местно.

Показания. Герпетические поражения кожи и слизистых, вызванные ВПГ у пациентов с сохраненным иммунитетом.

Крем, 1%, наносится на пораженные участки каждые 2 ч (в дневное время) в течение 4 дней.

Фамцикловир

Фамцикловир является пероральным пролекарством противовирусного активного соединения пенцикловира. Фамцикловир быстро превращается *in vivo* в пенцикловир, который обладает активностью *in vitro* против вирусов простого герпеса (ВПГ 1 и 2 типов), вируса ветряной оспы, вируса Эпштейна-Барр и цитомегаловируса.

Фармакокинетика. После перорального приема фамцикловир быстро и хорошо абсорбируется, и превращается в пенцикловир. Биодоступность пенцикловира после перорального приема фамцикловира составляет 77%. Выводится преимущественно почками 70% в активной форме. Период полувыведения составляет два часа, при клиренсе креатинина < 30 мл/мин увеличивается в 10 раз.

Показания. Инфекции, вызванные вирусом *Varicella zoster* (опоясывающий лишай, включая опоясывающий лишай с глазными осложнениями); инфекции, вызванные ВПГ (первичная инфекция, обострение хронической инфекции, супрессия рецидивирующей инфекции).

Дозировка. При опоясывающем лишае по 500 мг три раза в день в течение 7 дней; при слизистокожном герпесе применяют внутрь – по 500 мг два раза в день, курс лечения 7 дней; при генитальном герпесе по 250 мг три раза в день в течение 5 дней. При длительной супрессивной терапии рецидивирующих форм – по 500 мг три раза в день в течение 2 месяцев.

Побочные эффекты. Диспептические расстройства. Нейротоксичность – головная боль, головокружение, заторможенность, чаще возникает у пожилых [8-12].

3.3. Клиническая фармакология антиретровирусных средств

Антиретровирусные препараты (АРП) применяются в лечении инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). ВИЧ относится к ретровирусам. Лекарственные препараты, относящиеся к антиретровирусным препаратам, не являются лекарством от ВИЧ. Они уменьшают вирусную нагрузку, защищают иммунную систему от повреждения и улучшают качество жизни пациентов с ВИЧ. Препараты из данной группы не назначаются в виде монотерапии, только в комбинации, как минимум два АРП назначаются.

Классификация антиретровирусных препаратов:

1. Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ):

Абакавир, эмтрицитабин, ламивудин, тенофовир, зидовудин

Механизм действия данной группы препаратов заключается в блокировании обратной транскриптазы ВИЧ и способности избирательно ингибировать репликацию вирусной ДНК

2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ):

Эфавиренз, этравирин, невирапин, рилпивирин

3. Ингибиторы протеазы (ИП):

Атазанавир, дарунавир, лопинавир, ритонавир

Препятствуют синтезу белков вируса вследствие чего образуется незрелый и неспособный к инфицированию вирус.

4. Ингибиторы интегразы:

Ралтегравир, элвитегравир, долутегравир

Нарушают встраивание провирусной ДНК в геном клетки-мишени.

5. Ингибиторы слияния вируса с клеткой:

Энфувиртид, маравирок, фостемсавир

Нарушают последний этап проникновения ВИЧ в клетку.

6. Комбинация препаратов

Кобицистат+Тенофовира алафенамид+Элвитегравир+Эмтрицитабин

Доравирин+Ламивудин+Тенофовир

Абакавир+Ламивудин

Тенофовир+Эмтрицитабин+Эфавиренз

Показания. Лечение и профилактика ВИЧ инфекции.

Нежелательные реакции. Плохая переносимость АРП одна из самых важных причин низкой приверженности лечению и высокой частоты отмены АРП. Для НИОТ более характерны митохондриальная токсичность, лактоацидоз, периферическая нейропатия, миелосупрессия, гиперчувствительность; для ННИОТ - поражения ЦНС, аллергические реакции; для ИП – возможны нарушения липидного обмена при длительном применении липодистрофия, гиперлипидемия, нефролитиаз.

Необходимо учитывать взаимодействия и обращать внимание на то является ли АРП индуктором, ингибитором или субстратом системы цитохрома P450.

3.4. Клиническая фармакология противогрибковых средств

Противогрибковыми средствами называют ЛВ, которые применяют для лечения микозов - заболеваний, вызываемых патогенными или условно-патогенными грибами. Основными факторами развития грибковых заболеваний являются снижение иммунитета и применение антибиотиков.

Все грибковые заболевания можно разделить на 3 группы (табл. 1).

Таблица 1. Классификация противогрибковых средств по клиническому применению

Системные микозы	Дерматомикозы	Кандидамикозы
-------------------------	----------------------	----------------------

		(поверхностный)
Амфотерицин В Миконазол Кетоконазол Флуконазол Итраконазол Флуцитозин Вориконазол Каспофунгин	Гризеофульвин Тербинафин Клотримазол Миконазол Эконазол Кетоконазол Нафтифин	Нистатин Леворин Флуконазол Клотримазол

При системных (глубоких) микозах поражаются внутренние органы и ЦНС. К таким микозам относят аспергиллез, кокцидиоидомикоз, криптококкоз, гистоплазмоз, бластомикоз и др.

Поверхностные микозы (дерматомикозы) - грибковые поражения кожи, ногтей, волос, вызванные дерматофитами. К дерматомикозам относят трихофитию, микроспорию, эпидермофитию и др.

Наиболее распространенный возбудитель кандидамикозов - *Candida albicans*. По локализации выделяют поверхностный (поражения слизистых оболочек ротовой полости, пищеварительного тракта, бронхов, половых органов, кожи) и системный (поражения легких, мочеполовой системы, ЦНС, суставов, иногда - септицемия) кандидамикоз.

Для лечения грибковых заболеваний используют антибиотики (амфотерицин В, нистатин, натамицин, леворин, гризеофульвин) и синтетические средства (кетоконазол, миконазол, флуконазол, тербинафин, нафтифин, аморолфин, деквалиния).

Синтетические противогрибковые средства

Механизм действия азолов (производные имидазола и триазола) связан с нарушением образования эргостерола в грибковой клетке.

Имидазолы

Кетоконазол – один из первых из азолов, который эффективен при приеме внутрь для лечения системных микозов. *In vitro* и *in vivo* кетоконазол активен в отношении следующих микроорганизмов: *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*. Кетоконазол ингибирует биосинтез эргостерола, что приводит к изменению состава липидных компонентов мембраны грибов и нарушению проницаемости клеточной стенки грибов. Активен в лечении поверхностных (дермато- и кандидамикозов) и системных микозов (кандидозах, гистоплазмозах, кокцидиоидомикозах и бластомикозах), отрубевидного лишая, лейшманиоза, себорейной экземы, не эффективен в лечении аспергиллеза. Кетоконазол хорошо всасывается из ЖКТ, проникает во многие органы и ткани, не проникает через ГЭБ. Подвергается метаболизму в печени, является ингибитором изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Выводится преимущественно через кишечник в неизменном виде и в виде неактивных метаболитов. Применяют внутрь по 1-ой таблетке (200 мг) 1 раз в сутки, местно в виде крема, раствора или шампуня. Из-за риска гепатотоксичности кетоконазол внутрь следует применять только в тех случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск, принимая во внимание наличие других эффективных противогрибковых средств. Высоко токсичен, поэтому чаще используется местно.

Эконазол применяют местно в лечении вульвовагинальных микозов.

Клотримазол, противогрибковый препарат широкого спектра действия для наружного применения. Эффективен в отношении возбудителя разноцветного лишая *Pityriasis versicolor (Malassezia furfur)*. Помимо противогрибкового действия, клотримазол оказывает антимикробное действие в отношении грамположительных (стафилококки, стрептококки) и грамотрицательных бактерий (*Bacteroides*, *Gardnerella vaginalis*). *In vitro* клотримазол подавляет размножение *Corynebacteria* и грамположительных кокков, за исключением энтерококков, в концентрациях 0,5-10 мкг/мл субстрата. Клотримазол не

оказывает влияния на лактобациллы. Применяют для лечения таких заболеваний, как дерматомикозы, вульвит и баланит, разноцветный лишай.

Триазолы

Флуконазол - противогрибковый препарат из группы производных триазола, который содержит два атома фтора и широко используется в настоящее время. Применяют для лечения системных микозов, а также при дерматомикозах. *In vitro* флуконазол проявляет противогрибковую активность в отношении грибов вида *Candida* (включая *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* демонстрирует низкую чувствительность к флуконазолу, тогда как *C. krusei* и *C. auris* устойчивы к флуконазолу. Минимальная ингибирующая концентрация и эпидемиологическое пороговое значение флуконазола для *C. guilliermondii* выше, чем для *C. albicans*. Флуконазол также проявляет активность *in vitro* в отношении *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*, а также эндемичных видов грибов *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*. Флуконазол хорошо проникает в спинномозговую жидкость и обладает низкой токсичностью, при системном кандидозе и криптококковом менингите является препаратом выбора. Применяют внутрь и внутривенно. После перорального приема флуконазол хорошо всасывается, а его уровни в плазме (и системная биодоступность) составляют более 90%. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию препарата при приеме внутрь. Флуконазол хорошо проникает во все жидкости организма. Уровни флуконазола в слюне и мокроте аналогичны уровням в плазме. У пациентов с грибковым менингитом уровень флуконазола в спинномозговой жидкости составляет примерно 80% от соответствующего уровня в плазме. Основной путь выведения – почками, при этом примерно 80% введенной дозы выводится с мочой в неизмененном виде. К флуконазолу быстро развивается резистентность, наиболее быстрая устойчивость развивается у вида грибов *Candida*. При атрофическом кандидозе полости рта, который связан с ношением зубных протезов, в сочетании с местными антисептиками для обработки протеза препарат назначают внутрь в дозе 50 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней. Взаимодействует с большим количеством лекарственных средств. Например, флуконазол увеличивает содержание галофантрина, ламборексента, амитриптилина, алфентанила, антикоагулянтов кумаринового и индандионового ряд, мидозолома, карбамазепина, фентанила, метадона, ибрутиниба, рифабутина. Побочные эффекты: диспептические расстройства, гепатотоксичность, обратимая алопеция при длительном приеме внутрь. Выявлены редкие случаи эксфолиативных поражений кожи, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Итраконазол. Современный противогрибковый препарат с несколько отличным от флуконазола спектром действия. Определенное значение имеет активность итраконазола в отношении аспергилл. Всасывается из желудочно-кишечного тракта хорошо. Прием итраконазола внутрь сразу после еды увеличивает биодоступность. При кандидозе слизистой оболочки полости рта - 100 мг 1 раз в сут в течение 15 дней (в некоторых случаях у иммунокомпрометированных лиц биодоступность итраконазола может снижаться, что иногда требует удвоения дозы).

Тербинафин. Противогрибковое средство для перорального и местного применения (в виде крема) для лечения дерматомикозов. Оказывает действие на дерматофиты, дрожжеподобные и плесневые грибы. Поражает цитоплазматические мембраны грибковых клеток, специфически ингибирует скваленэпоксидазу и нарушает синтез эргостерина, обуславливая фунгицидный эффект. Период полувыведения препарата составляет примерно 30 ч, так как тербинафин может накапливаться в коже, ногтях и жировых клетках. Внутрь препарат назначают при грибковых поражениях кожи, ногтей, волос, кандидозе кожи и слизистых оболочек, для лечения разноцветного лишая. Тербинафин противопоказан пациентам с почечной или печеночной недостаточностью, а также при беременности. При приеме внутрь побочные эффекты: диспептические

расстройства, кожные реакции. Очень редко форма препарата для приема внутрь приводит к лекарственному поражению печени, синдрому Стивенса-Джонсона, гематотоксичности, обострению псориаза или подострой кожной красной волчанке.

Нафтифин, ингибитор скваленэпоксидазы, обладает широким спектром противогрибкового действия для наружного применения. Нафтифин применяют местно в виде крема или геля для лечения дерматомикоза стоп, дерматомикоза кожи, вызываемые микроорганизмами *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*, плесневыми и дрожжевыми грибами. Препарат хорошо переносится. Побочные эффекты проявляются в виде местных реакций: сухость и гиперемия, жжение.

Аморолфин - производное морфолина, противогрибковый препарат для наружного применения. Оказывает фунгистатическое или фунгицидное действие, обусловленное повреждением цитоплазматической мембраны. Применяют для лечения грибковых поражений ногтей. В месте нанесения может вызвать зуд, покраснение кожи, жжение.

При лечении кандидомикозов местно применяют бисчетвертичное аммониевое соединение - *декваиния хлорид*, которое оказывает антибактериальное и фунгицидное действия. Применяют в виде 0,5 и 1% мази в лечении грибковых заболеваний кожи, а также при воспалительных заболеваниях полости рта (тонзиллит, фарингит) и кандидозном стоматите в виде карамели (каждая карамель содержит 0,15 мг препарата). Входит в состав комбинированных препаратов «Лизак» и «Ларипронт». Препарат может вызывать аллергические реакции.

При кандидозе слизистых оболочек и кожи в комплексной терапии используют натрия гидрокарбонат и натрия тетраборат. Эти препараты создают щелочную среду, размягчают эпидермис, оказывают очищающее и антисептическое действие [9-11].

Противогрибковые антибиотики

Обладают фунгицидным действием, связываясь с эргостеролом - основным компонентом клеточной стенки гриба.

Амфотерицин В

Амфотерицин В – полиеновый противогрибковый антибиотик, активный против широкого спектра дрожжевых и дрожжеподобных грибов, включая *Candida albicans*, активен в отношении некоторых простейших. Кристаллический амфотерицин В нерастворим в воде; поэтому представляет собой препарат только для парентерального введения. Оказывает фунгицидное или фунгистатическое действие в зависимости от концентрации в биологических жидкостях и от чувствительности возбудителя. Связывается со стеролами (эргостеролами), находящимися в клеточной мембране чувствительного к препарату гриба. В результате нарушается проницаемость мембраны и происходит выход внутриклеточных компонентов во внеклеточное пространство и лизис гриба.

Фармакокинетика. Назначается только внутривенно капельно. Проникает во многие органы и ткани, но плохо проникает через ГЭБ. Выделяется из организма почками. $T_{1/2}$ составляет около 24 часов.

Дозировка

При хорошей переносимости рекомендуемая суточная доза – 0,25-0,3 мг/кг в зависимости от степени тяжести заболевания.

Амфотерицин В должен применяться преимущественно для лечения прогрессирующих и жизнеугрожающих грибковых инфекций.

Препарат высоко токсичен и вызывает много побочных эффектов: аллергические реакции; диспептические расстройства; лихорадка, озноб; артериальная гипотензия, нейротоксичность (парезы, тремор, судороги); нефротоксичность; электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомагниемия); анемия; тромбофлебит в месте введения. Противопоказан при заболеваниях печени и почек.

Нистатин и леворин активно действуют на дрожжеподобные грибы рода *Candida* и некоторых простейших.

Леворин применяют внутрь, он практически не всасывается из ЖКТ, оказывает местное действие, полностью выводится с каловыми массами.

Показаниями к применению являются кандидамикоз кожи, слизистых оболочек ЖКТ, влагилица.

Нежелательные реакции: диспепсические расстройства; аллергические реакции.

Дозировка

Взрослые: леворин внутрь 500 тыс.-1 млн. ЕД каждые 4 раза в день независимо от приема пищи. При кандидозе полости рта и пищевода – рассасывать таблетки каждые 6 ч после еды. Нистатин вагинально по одному суппозиторию два раза в день. Курс терапии составляет 10 дней.

Натамицин

Является противогрибковым полиеновым антибиотиком из группы макролидов. Активен при местном применении. К натамицину чувствительны дрожжевые и плесневые грибы рода *Candida*, *Aspergillus*, *Cephalosporium*, *Fusarium* и *Penicillium*, оказывает фунгицидное действие. Практически не всасывается из ЖКТ при приеме внутрь, не оказывает системного действия. Применяют для лечения кандидамикозов кожи, слизистых оболочек полости рта и глотки, кишечника, влагилица при кандидозных вагинитах, вульвитах.

Гризеофульвин

Обладает узким спектром действия и активен только в отношении грибов дерматофитов (*Trichophyton*, *Mycrosporium*, *Epidermophyton* и др.). Подавляет митоз грибов. В микротрубочках грибов препарат взаимодействует с тубулином и белком, связанным с микротрубочками, нарушает структуру митотического веретена и синтеза клеточной стенки у хитинсодержащих грибов. Препарат также ингибирует синтез РНК и ДНК грибов, оказывает фунгистатическое действие.

Фармакокинетика: у препарата хорошая абсорбция в ЖКТ, прием жирной пищи усиливает всасывание. Накапливается в роговом слое кржи и ее придатках. Вновь образуемый во время лечения кератин содержит гризеофульвин и поэтому устойчив к грибковой инвазии. Гризеофульвин подвергается метаболизму в печени с образованием неактивных метаболитов, выводится почками и через кишечник. Период полувыведения составляет 24 часа, не изменяется при почечной недостаточности. Побочные эффекты: ЖКТ – диспептические расстройства; нейротоксичность: головная боль, головокружение, периферическая нейропатия, дезориентация; волчаночноподобный синдром, фотосенсибилизация, токсический эпидермальный некролиз.

Эхинокандины

Эхинокандины – противогрибковые препараты, препятствующие синтезу глюканов в клеточной стенке. Каспофунгин, микафунгин и анидулофунгин являются синтетическими производными эхинокандина, которые нашли практическое применение из-за их растворимости, противогрибкового спектра и фармакокинетических свойств.

Обладают фунгистатической активностью в отношении грибов *Aspergillus* и фунгицидным действием по отношению к большинству представителей рода *Candida*, включая флуконазол-резистентные штаммы.

Каспофунгин применяется в лечении фебрильной нейтропении и в качестве неотложной терапии при лечении инвазивного аспергиллеза. Микафунгин применяется для профилактики кандидозной инфекции у пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Побочные эффекты: часто - повышение уровня аминотрансфераз и щелочной фосфатазы.

**Контрольные тестовые вопросы по теме «Клиническая фармакология
противовирусных и противогрибковых препаратов»**

1. Укажите противовирусный препарат, угнетающий синтез нуклеиновых кислот:

- А. Интерферон
- Б. Арбидол
- В. Римантадин
- Г. Ацикловир**
- Д. Осельтамивир

2. Определите препарат: обладает противовирусной активностью в отношении аденовирусов и вирусов герпеса. Применяют наружно для профилактики и лечения аденовирусных и герпетических поражений кожи, слизистых оболочек и глаз, а также для профилактики гриппа

- А. Ацикловир
- Б. Римантадин
- В. Оксолин**
- Г. Умифеновир
- Д. Осельтамивир

3. Средство, применяемое для профилактики и лечения гриппа А:

- А. Изониазид
- Б. Римантадин**
- В. Ацикловир
- Г. Мебендазол
- Д. Флуконазол

4. Препарат для перорального введения при остром герпетическом стоматите в период высыпаний

- А. Ацикловир**
- Б. Тетрациклин
- В. Сульфадиметоксин
- Г. Нистатин
- Д. Ампициллин

5. В отделении новорожденных резко возросла заболеваемость детей ОРВИ, вызванной разными группами вирусов. С целью предупреждения распространения инфекции рекомендовано назначение человеческого лейкоцитарного интерферона. Укажите путь введения этого препарата.

- А. Подкожно
- Б. В носовые ходы**
- В. Перорально
- Г. Ингаляционно
- Д. Внутримышечно

6. С какого возраста разрешено применение ацикловира в таблетках у детей

- А. С 1 года
- Б. С трех лет**
- В. С 18 лет
- Г. С 14 лет
- Д. С 12 лет

7. Умефеновир (Арбидол) обладает следующими свойствами, кроме:

- А. Обладает антибактериальной активностью**
- Б. Обладает свойствами индуктора интерферона
- В. Применяется для лечения вируса гриппа А
- Г. Повышает активность Т-лимфоцитов
- Д. Применяется для лечения вируса COVID-19

8. Для обработки полости рта при кандидозе необходимо

- А. Обезболить слизистую оболочку, провести антисептическую обработку и аппликацию маслом шиповника
- Б. Удалить верхний рыхлый слой налета, обработать 1-2% раствором гидрокарбоната натрия, а затем клотримазолом**
- В. Провести антисептическую обработку, затем смазать неомициновой, синтомициновой мазями.
- Г. Обезболить слизистую оболочку, смазать мазью ацикловир
- Д. Все вышеперечисленное

9. Укажите частоту применения крема Ацикловир для лечения герпеса губ:

- А. 5 раз в день**
- Б. 10 раз в день
- В. 8 раз в день
- Г. 3 раза в день
- Д. 1 раз в день

10. Укажите средство, которое используют для лечения вируса COVID-19

- А. Ацикловир
- Б. Римантадин
- В. Леворин
- Г. Фавипиравир**
- Д. Оксолин

11. Фавипиравир противопоказан

- А. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью
- Б. Детям до 18 лет
- В. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью
- Г. Беременным
- Д. Все вышеперечисленное**

12. Для лечения кандидомикоза используют:

- А. Миконазол
- Б. Гризеофульвин
- В. Итраконазол
- Г. Тербинафин
- Д. Нафтифин**

13. При тяжелом системном кандидозе применяют:

- А. Нафтифин;
- Б. Леворин;
- В. Амфотерицин В;**
- Г. Миконазол;
- Д. Клотримазол.

14. У ребенка диагностирован кандидомикоз полости рта. Какой лекарственный препарат используется для лечения этого заболевания?

А. Тетрациклин

Б. Нистатин

Г. Эритромицин

Д. Пенициллин

Е. Гентамицин

Контрольные задачи по теме «Клиническая фармакология противовирусных и противогрибковых препаратов»

Задача 1. При осмотре ротовой полости у больной 25 лет выявлен белый налёт, покрывающий слизистые оболочки ротовой полости, творожистой структуры и легко снимается, открывая гиперемизированные участки, напоминающие небольшие раневые поверхности. При цитологическом исследовании соскоба слизистой ротовой полости обнаружено значительное количество грибов *Candida albicans*. Каким противогрибковым препаратом необходимо проводить лечение?

Задача 2. Больной В., 23 года, был установлен диагноз опоясывающий лишай. Посоветуйте больной местную терапию противовирусными средствами.

Задача 3. Пациент, 18 лет, обратился с жалобами на резкую боль при приеме пищи, разговоре, обильное слюноотделение, на множественные высыпания в полости рта. Заболевание сопровождается повышением температуры тела до 38,5 градуса, недомоганием, головной болью. Анамнез: считает себя больным 4 дня, высыпания появились в день обращения к врачу; ранее заболевание рецидивировало 1-2 раза в год; две недели назад перенес грипп.

Объективно: поднижнечелюстные лимфатические узлы увеличены и болезненны. На красной кайме губ наблюдаются эрозии и корочки желтоватого цвета. На коже в области верхней и нижней губы – отдельные пузырьки с желтоватым содержимым.

1. Поставьте диагноз.

2. Предложите рациональную фармакотерапию противовирусными препаратами в данной клинической ситуации.

Задача 4. Больной обратился к стоматологу с жалобами на болезненность слизистой оболочки щек и десен. Из анамнеза известно, что больной в течение 14 дней принимал антибиотик широкого спектра действия.

1. Поставьте диагноз

2. Предложите рациональную фармакотерапию в данной клинической ситуации для профилактики и лечения.

Задача 5. Больной 40 лет обратился к врачу поликлиники на 3-й день болезни с жалобами на головную боль в лобно-височных областях, сухой кашель, небольшой насморк, чувство першения за грудиной, высокую температуру (38,9°C), ломоту в мышцах, костях. Заболевание началось остро с высокой температуры и головной боли, а на 2-й день присоединились кашель и насморк. Дома не лечился. Свое заболевание связывает с переохлаждением.

Эпидемиологический анамнез. Отмечает контакт с лихорадящими больными. Правила личной гигиены соблюдает.

1. Поставьте диагноз

2. Ваша тактика лечения.

3. Противоэпидемические мероприятия в очаге.

Раздел 4. Клиническая фармакология антисептических препаратов

Дезинфицирующие средства (дезинфектанты) – антимикробные препараты, которые неизбирательны по своему действию, применяются для предотвращения распространения инфекции на инертных поверхностях. Используются для обработки медицинских инструментов, поверхностей в помещениях, наружных поверхностей приборов и аппаратов, выделений пациентов, предметов ухода за больными.

Антисептические средства (антисептики) – препараты, которые применяются для уничтожения или подавления роста бактерий для обеззараживания кожных покровов, слизистых оболочек, раневых и ожоговых поверхностей. Могут использоваться для деконтаминации ЖКТ, мочевыделительной системы

Антисептики используются как дезинфицирующие и антисептические средства при лечении заболеваний челюстно-лицевой области:

- заболеваний слизистой оболочки полости рта, языка, десен и губ: стоматит, глоссит, гингивит, хейлит;
- болезней зубов: кариес, периодонтит, пульпит;
- заболевания пародонта,
- заболевания слюнных желез;
- воспалительных заболеваний и травм тканей челюстно-лицевой области, абсцессы, флегмона, периостит; остеомиелит;
- обработке ортодонтических и ортопедических конструкций.

По химической природе и происхождению выделяют: галогены, окислители, кислоты и щелочи, соли тяжелых металлов, альдегиды, соединения ароматического ряда, красители, детергенты, производные нитрофурана и растительного происхождения.

1) Галогены и галогеносодержащие соединения: натрия гипохлорит; тозилхлорамид натрия; моналазон динатрия (пантоцид); раствор йода спиртовой; йодофоры.

2) Окислители: водорода пероксид; калия перманганат.

3) Соли тяжелых металлов: ртути дихлорид; ртути окись желтая; серебра нитрат; ртути амидохлорид; серебра протеинат (протаргол); серебро коллоидное (колларгол); цинка сульфат; меди сульфат; висмута субгаллат; висмута трибромфенолят; висмута оксида комплекс.

4) Кислоты и щелочи: кислота салициловая; кислота борная; натрия гидрокарбонат; аммиак; натрия тетраборат; кальция гидроокись.

5) Альдегиды и спирты: раствор формальдегида; гексаметилентетрамин (уротропин); поликрезулен; этанол (спирт этиловый); хоспизепт.

6) Соединения ароматического ряда: деготь березовый; фенол; ихтаммол (ихтиол); резорцинол (резорцин); триклозан.

7) Красители: метилтиониния хлорид (метиленовый синий); бриллиантовый зеленый; этакридин (этакридина лактат).

8) Детергенты: бензалкония хлорид (роккал); церигель; мирамистин; этоний; дегмицид.

9) Производные нитрофурана: хинифурил; нитрофурал (фурацилин).

10) Препараты растительного происхождения: календулы лекарственной цветки; зверобоя продырявленного травы экстракт (новоиманин); эвкалипта листья; эвкалипта шарикового листьев экстракт (хлорофиллипт); эвкалимин; сангвиритрин [7,8].

Галогены и галогеносодержащие соединения

К группе галогеносодержащих препаратов и галогенов относятся вещества, имеющие в своей структуре хлор, йод. Препараты быстро действуют, обладают бактерицидным действием и являются сильными окислителями. Механизм действия основан на выделение галогенов хлора и йода, что способствует разрушению белков

микроорганизмов, возможно повреждающее влияние не только на микроорганизмы, но и ткани организма из-за быстрого высвобождения галогена.

Агрессивность и активность галогенов убывают с увеличением молекулярной массы: фтор - хлор - бром - йод.

Соединения хлора

Соединения хлора (*тозилхлорамид натрия, натрия гипохлорит, хлорная известь*) являются традиционными средствами для дезинфекции, которые используются в нашей стране в любой отрасли, хотя в других странах мира они не применяются. Эти средства токсичны, негативно влияют на живые ткани, разрушают материалы, являются источником образования диоксинов, которые являются чрезвычайно опасным классом токсичных соединений.

В стоматологии применяются как в качестве дезинфектантов, так и в качестве антисептиков.

Механизм действия: при растворении хлорактивных соединений в воде происходит образование хлорноватистой кислоты с последующим высвобождением свободного хлора и активного кислорода, вызывающих денатурацию белков и нуклеиновых кислот, а также подавляющих некоторые ферментные реакции в микробной клетке.

Фармакодинамические эффекты. Соединения хлора обладают бактерицидным, фунгицидным, вирулицидным, в больших концентрациях и спороцидным действием; обладают дезинфицирующим эффектом.

Фармакокинетика. Возможно всасывание с поверхности кожи и слизистых оболочек.

Побочное действие: раздражают слизистые оболочки глаз и верхних дыхательных путей, резкий запах; вызывают коррозию металлов, обесцвечивают окрашенные изделия.

Лекарственные взаимодействия: инактивируются органическими соединениями.

Препараты

Тозилхлорамид натрия (хлорамин Б). Обладает бактерицидным эффектом в отношении грам (+) кокков, менее активен против грам (-) бактерий, спор и вирусов, не уничтожает цисты *Entamoeba histolytica*. Содержит 25-29% активного хлора. Применяется в виде растворимых таблеток. Применяется для обработки неметаллического инструментария, помещений, каналов корня зуба (4-5% раствор), полостей (0,1% раствор), обработки инфицированных ран (1,5-2% раствор), рук персонала (0,5% раствор).

Натрия гипохлорит (паркан, хлорокс) является неорганическим соединением, аtrieвой солью хлорноватистой кислоты, применяется в виде 0,5-3% раствора. Может использоваться для дезинфекции и очистки загрязненных ран. Растворенный в воде натрий гипохлорит – это очень сильный окислитель, при соприкосновении с белками тканей распадается, высвобождается атомарный хлор, который соединяется с аминогруппами и образует хлорамин. Пептидные связи разрываются вследствие протекающих с белками химических реакций, белки растворяются. Это объясняет то, что препарат обладает не только дезинфицирующим действием, но и необычным свойством растворять органическое содержимое корневых каналов: некротические ткани, продукты распада, гной или обрывки экстирпированной пульпы.

Моналазон динатрия - хлорсодержащий препарат, который в водных растворах освобождает хлор, коагулирующий белки (образует хлорамины). Применяется для обеззараживания воды. При применении воды с моналазон динатрием возможно ощущение дискомфорта в эпигастральной области, ощущение жжения.

Соединения йода

В стоматологии используют препараты элементарного йода (*йода раствор спиртовой* и др.) и органические соединения йода (йодиол и т. п.)

Механизм действия. При нанесении на кожу медленно и равномерно высвобождается активный йод, который окисляет аминокислоты ферментов и трансмембранные белки патогенных микроорганизмов. Раствор йода в соотношении 1: 20 000 вызывает гибель микроорганизмов в течение 1 мин, а спор – в течение 15 мин. Противомикробное действие органических соединений йода проявляется только при контакте с тканями и микроорганизмами, которые восстанавливают связанный йод до элементарного.

Фармакодинамические эффекты. Антисептическое действие достигается за счет антибактериального, фунгицидного и противовирусного эффектов. Препараты йода обладают также местным раздражающим, отвлекающим, противовоспалительным и анальгетическим эффектами; препараты элементарного йода вызывают прижигающий эффект в больших концентрациях.

Фармакокинетика. При контакте с кожей и слизистыми оболочками 30% йода превращается в йодиды, а остальная часть в активную форму. Возможно всасывание с поверхности кожи и слизистых. Всасываясь, йод проникает в ткани и органы, избирательно накапливаясь в щитовидной железе. Йод участвует в синтезе тироксина, влияет на липидный обмен, уменьшает свертываемость крови. Выделяется из организма почками, частично кишечником, потовыми и молочными железами.

Побочное действие

Местные: раздражающее действие; высокие концентрации могут вызвать денатурацию белков в месте обработки, окрашивание поверхностей.

Системные: йодизм – ринит, крапивница, ангионевротический отек, кашель, слезотечение, саливация, головная боль, тошнота, рвота, угреподобная сыпь; токсическое поражение щитовидной железы. Возможно развитие дерматита у лиц с повышенной индивидуальной чувствительностью к йоду.

Органические соединения йода менее токсичны.

Лекарственные взаимодействия. Фармацевтически не совместим с растворами аммиака, эфирными маслами. Щелочная или кислая среда, присутствие гноя, жира, крови снижает антисептическую активность йода.

Противопоказания: Гиперчувствительность, возраст до 5 лет. Не рекомендуется с 3 мес. беременности и в период грудного вскармливания. Тяжелые заболевания печени и почек.

Основные препараты

Препараты элементарного йода

Йода раствор спиртовой 5% содержит элементарный йод, калия йодид воду и 95% спирт этиловый. Местное действие обусловлено способностью элементарного йода осаждать тканевые белки. Характерно значимое местнораздражающее действие, в высоких концентрациях обладает прижигающим эффектом. Применяется наружно для обработки кожи и слизистых оболочек при оперативных вмешательствах, пораженные участки кожи обрабатывают ватными тампонами по краям раны.

Йод+Калия йодид+Глицерол (Люголя раствор с глицерином) представляет собой раствор йода в водном растворе йодида калия. При контакте со слизистыми оболочками на 30% превращается в йодиды. Используется для обработки слизистых оболочек полости рта и глотки при инфекционно-воспалительных заболеваниях у взрослых и детей.

Органические соединения йода

Йодиол содержит элементарный йод, калия йодид, поливиниловый спирт и воду. Выпускается в виде 1% раствора для местного и наружного применения. Комплексное соединение содержит поливиниловый спирт, который является высокомолекулярным соединением и замедляет в йодиоле выделение элементарного йода, также удлиняет его взаимодействие с тканями организма. Вследствие этого уменьшается раздражающее действие на ткани и антисептическое действие препарата удлиняется. Обладает широким спектром действия, оказывает бактерицидное действие как на грам (+), так и на грам (-)

флору (наиболее активно на стрептококки и кишечную палочку), также на патогенные грибы и дрожжи. Более устойчивой флорой являются стафилококк, однако при длительном применении препарата в 80 % случаев отмечается подавление стафилококковой флоры. Синегнойная палочка устойчива. Назначается для лечения периодонтита, обработки корневых каналов, гнойных хирургических заболеваний.

Йодонат – препарат, который содержит йод, калия йодид, кислоту ортофосфорную, эмульгатор и воду. Обладает высокой бактерицидной активностью в отношении как грамположительной, так и грамотрицательной флоры (активнее всего в отношении стрептококковой флоры и кишечной палочки, протей), оказывает фунгицидное действие в отношении грибов и дрожжей. Вызывает гибель спор возбудителя сибирской язвы. Применяется при хроническом периодонтите, для обработки операционного поля при хирургических вмешательствах, только в условиях стационара. 1 % раствор (по активному йоду) готовят путем разведения стерильной или кипяченой очищенной водой в соотношении 1 : 4,5. Разведенный раствор длительному хранению не подлежит, Активный раствор имеет темно-коричневый цвет, при изменении окраски (обесцвечивании) эффективность лекарственного средства снижается.

Повидон-йод (бетадин) – водорастворимый комплекс поливинилпирролидона и йода (концентрация свободного йода составляет 0,1-1%). Относится к антисептическим средствам. Высвобождаясь из комплекса йода с поливинилпирролидоном, йод постепенно равномерно высвобождается при контакте с кожей и слизистыми оболочками, образует с белками бактерий йодамины, коагулирует их, что вызывает гибель микроорганизмов. Оказывает противомикробное действие в отношении большого количества микроорганизмов при местном применении, за исключением микобактерий туберкулеза. Эффективен в отношении грибов, вирусов, простейших. Эффект лекарственного препарата развивается быстро (15-60 сек). Повидон-йод обладает более продолжительным действием по сравнению с раствором неорганического йода. В месте применения образуется окрашенная пленка, сохраняющаяся до высвобождения всего количества активного йода, что означает прекращение действия препарата. Не совместим с восстанавливающими веществами, солями алкалоидов, дубильной кислотой, салициловой кислотой, серебром, солями ртути и висмута, с другими дезинфицирующими и антисептическими средствами, содержащими щелочи.

Повидон-йод+калия йодид (йодопирон, сульйодопирон, йодопионовая мазь). Используется для обработки операционного поля, рук и лечения гнойных ран (I фаза раневого процесса). Выпускается в виде порошка для приготовления растворов (используются 0,1%, 0,5% и 1% растворы), мази, аэрозоли.

Окислители

При распаде окислителя выделяется атомарный, который окисляет различные биологические молекулы, вызывая гибель микроорганизмов.

Водорода пероксид используется в виде 3% водного раствора для дезинфекции и дезодорации кожи, ран; для полосканий рта при стоматите применяется 0,25% раствор (3 % раствор разводят водой в соотношении 1:11). Неразбавленный раствор не применяют для обработки слизистых оболочек. Для предстерилизационной обработки стоматологического оборудования используют 3% раствор. При контакте перекиси водорода с поврежденной кожей или слизистыми оболочками высвобождается активный кислород, при этом происходит механическое очищение и инактивация органических веществ (белки, кровь, гной) Это особенно актуально при обработке гнойных затеков, флегмон и других гнойных ран, глубоких ран. Обильное пенообразование способствует тромбообразованию и остановке кровотечений из мелких сосудов.

Выпускается в виде 3% раствора во флаконах по 40, 50, 100, 150, 200 мл, в бутылках по 500 мл, 1000 мл, в канистрах для стационаров по 5, 10, 20 л.

Калия перманганат применяется в виде 0,01-0,1% водного раствора как антисептик для промывания ран и полоскания полости рта, при язвенно-некротических гингивитах и стоматитах для ускорения отторжения некротизированных тканей. В малых концентрациях оказывает вяжущее действие вследствие образования альбуминатов, в высоких концентрациях – раздражающее, прижигающее и дубящее действие. Также лекарственный препарат обладает дезодорирующим действием. При катаральном воспалении слизистой оболочки рта и в период эпителизации эрозивно-язвенных поверхностей препарат не назначается, так как может повредить вновь образующиеся эпителиальные клетки. В разведении 1:10000 вызывает гибель большинства микроорганизмов в течение 1 ч.

Выпускается в виде порошка для приготовления раствора для местного и наружного применения в пакетах, флаконах по 3, 5, 15 г.

Препарат относится к списку IV прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации.

Побочное действие. Резистентность микрофлоры, контаминация рабочих растворов были выявлены при частом использовании. Попадание калия перманганат внутрь у пациентов с пониженной кислотностью желудочного сока может привести к гемотоксическому действию (метгемоглобинемии).

Лекарственные взаимодействия. Водорода пероксид нестабилен в присутствии солей металлов, щелочной среде. При взаимодействии калия перманганата с органическими соединениями (уголь, сахар, танин, спирт, глицерин, органические кислоты) или легкоокисляющимися веществами может произойти взрыв.

Кислоты и щелочи

Кислота борная коагулирует белки клетки микроорганизмов, нарушая проницаемость клеточной стенки обладает антибактериальным и противогрибковым (фунгистатическим) действием. Спиртовой раствор кислоты борной применяют для лечения наружного отита (острого и хронического) без повреждения барабанной перепонки, недопустимо применение на слизистые оболочки, открытые раны. Кислота борная входит в состав многих готовых лекарственных средств (бороментол, фукорцин).

Натрия тетраборат обладает бактериостатической активностью, эффективен при кандидозе. Не обладает фунгицидным или фунгистатическим действием, не является противогрибковым средством. При нанесении на поверхностные ткани взаимодействует с белками эпидермиса кожи или слизистой оболочки полости рта, образует рыхлые альбуминаты, размягчает эпидермис, растворяет муцин, слизь, обладает очищающим, антисептическим, противовоспалительным действиями.

Раствор аммиака применяется для рефлекторной стимуляции дыхательного центра.

Соли тяжелых металлов

В современной стоматологии соли некоторых тяжелых металлов применяются в высоких концентрациях в качестве прижигающих средств. С этой целью назначают соединения серебра, меди и реже – цинка. Использование средств данной группы ограничено из-за их повреждающего действия на окружающие ткани.

Соли тяжелых металлов способны реагировать с белками тканей в высоких концентрациях. В результате такого взаимодействия белки денатурируют и образуют с ионами металлов альбуминаты. Местное действие металлов может быть вяжущим, раздражающим или прижигающим в зависимости от характера металла, кислотного остатка, концентрации соли, степени диссоциации и растворимости.

Побочное действие: резорбтивное действие, некроз тканей, привыкание.

Лекарственные взаимодействия: несовместимы с органическими соединениями (разлагаются), с хлоридами, бромидами, йодидами (образуется осадок). На свету разлагаются.

Нитрат серебра – назначаются 3-5% водные р-ры для импрегнации корневых каналов при лечении периодонтитов; свежеприготовленные 0,25-2% водные р-ры для обработки слизистых оболочек. Входит в состав жидкости *аргенат*, предназначенной для антисептической обработки инфицированных и труднопроходимых каналов, зубов, пораженных пришеечным кариесом и кариозных молочных зубов у детей.

Серебра протейнат – активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, применяется для симптоматической терапии острого назофарингита, острого ринита (насморка), синусита.

Сульфадиазин серебра относится к сульфаниламидным препаратам местного действия. Обладает широким спектром антибактериального действия, в который входят все грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, к нему также чувствительны некоторые виды грибов и дрожжей. Применяется в виде 1% мази на инфицированные поверхностные раны и ожоги со слабой экссудацией.

Сульфат или хлорид цинка – назначается для прижигания 20% водный р-р. Входит в состав пасты, которая применяется для стерилизации каналов зуба (*крэзонт-паста*).

Цинка оксид применяют наружно при легких повреждениях кожи (порезы, ссадины, опрелости). Является противовоспалительным средством, которое оказывает подсушивающее, адсорбирующее, вяжущее и антисептическое действие.

Альдегиды и спирты

Вещества этой группы обладают способностью дегидратировать (обезвоживать) микробные клетки, вызывая денатурацию белка и нуклеиновых кислот и как следствие этого гибель микроорганизмов.

Раствор формальдегида оказывает сильное противомикробное действие и на вегетативные формы, и на споры бактерий. Оказывает дезодорирующее, дезинфицирующее действие. При местном действии на кожу формальдегид оказывает дубящий эффект, при этом уменьшает потоотделение. Раствор формальдегида применяют при повышенной потливости кожи.

Фенолформальдегидная смола оказывает ранозаживляющее, антисептическое действие. Применяется для обработки микротравм, послеоперационных швов.

Этанол оказывает антисептическое, дезинфицирующее, местно-раздражающее, выраженное противомикробное действия. Обладает дубящим действием на кожу и слизистые оболочки. Эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и вирусов. Антисептическая активность повышается с увеличением концентрации этанола. Применяют для дезинфекции инструментов (90-95% раствор), обработки рук хирурга и операционного поля (70% раствор), а также как наружное антисептическое и раздражающее средство для компрессов, обтираний.

Побочное действие.

Местные: при частом использовании – ожоги кожи и слизистых, гиперемия в месте наложения компресса.

Системные: всасывается с обработанных поверхностей и может оказывать системное действие, вызывая угнетение ЦНС.

Лекарственные взаимодействия. В присутствии воды активность спиртов повышается; добавление биоцидов за счет снижения летучести спиртов увеличивает антисептический эффект. Соединение спирта с повидон-йодом усиливает повреждающее действие (возможны глубокие химические ожоги кожи), соединения с хлоргексидином – некрозы кожи. Фиксируют органические загрязнения, вызывают повреждение изделий из пластмассы и резины.

Соединения ароматического ряда

Фенол был исторически первым примененным в хирургической практике антисептиком в 1867 году Листером. В настоящее время применение фенола и его производных ограничено из-за неприятного едкого запаха, канцерогенного действия, раздражающего и sensibilizing действия некоторых из них.

Побочное действие: рвота, диарея, расстройства дыхания, отек легких, нарушения функции сердца, печени, почек, возбуждение с последующим угнетением ЦНС, ацидоз, гемолиз эритроцитов, метгемоглобинемия, полиорганная недостаточность.

Лекарственные взаимодействия: не описаны. В кислой среде активность выше.

Фенол (карболовая кислота) обладает сильным противомикробным действием в отношении вегетативных форм микроорганизмов; на споры почти не влияет. Его применяют для дезинфекции предметов домашнего и больничного обихода, белья, инструментов, помещений. Фенол и близкие к нему соединения содержатся в дегте березовом и ихтаммоле.

Деготь березовый – продукт перегонки коры березы, содержит фенол и его производные. Препарат обладает инсектицидным (противопедикулезным), кератопластическим, антимикробным, подсушивающим, противовоспалительным действиями. Назначают для лечения таких заболеваний кожи, как экзема, псориаз, нейродермит, себорея. Деготь березовый входит в состав линимента бальзамического по Вишневскому.

Ихтаммол (ихтиол[♦]) получают при перегонке сланцев. Обладает противомикробным, местноанестезирующим, противовоспалительным, кератопластическим, антисептическим эффектами. Применяют в составе мазей и паст при ожогах и некоторых кожных заболеваниях (рожистое воспаление, экзема, пиодермия и др.). При заболеваниях органов малого таза (хронических заболеваниях прямой кишки и воспалительных поражениях женских половых органов) ихтаммол используют ректально в виде суппозитория.

Резорцинол - мета-диоксибензол, вызывает коагуляцию белков, гибель вегетативных форм микроорганизмов. Применяют при бактериальных и грибковых кожных заболеваниях (экзема, себорея, зуд).

Триклозан - хлорсодержащее производное фенола, антисептик с выраженной антибактериальной активностью. За счет действия на эноил-редуктазу, за синтез которой отвечает ген *fabI*, триклозан угнетает биосинтез липидов. При мутации этого гена возможно развитие устойчивости к этому антисептику. Применяют для обработки кожи пациента перед операцией и рук хирурга, при лечении ран. Используют в качестве антимикробного ингредиента при изготовлении мыла («Сейфгард» и др.), зубных паст («Маклинз» и др.), шампуней, используемых в медицине пластических материалов.

Поликрезулен в стоматологии используют как местное антисептическое и прижигающее средство при вялозаживающих ранах с грануляциями, стоматите, афтозном стоматите, при гипертрофическом гингивите. При небольших хирургических стоматологических вмешательствах может применяться с гемостатической целью. С осторожностью при кариесе во время проведения стоматологических операций.

Красители

Микроорганизмы сильно различаются по способности окрашиваться теми или иными красителями и сродству к некоторым из них. Многие красители оказались антисептиками.

К препаратам этой группы относятся бриллиантовый зеленый, этакридина лактат, метилтиониния хлорид (*метиленовый синий*), которые обладают бактериостатическим, а при высоких концентрациях и бактерицидным действием. Их назначают в качестве наружных антисептических средств при обработке кожи и слизистых.

Механизм действия связан с задержкой роста бактерий за счет сродства к фосфорноокислым группам нуклеопротеидов.

Бриллиантовый зеленый – наиболее активный антисептик из группы красителей. Он проявляет антибактериальные свойства по отношению к грамположительным бактериям. Водные и спиртовые растворы бриллиантового зеленого применяют при свежих постоперационных и посттравматических рубцах, блефарите, мейбомите, пиодермий, для обработки ссадин, порезов, нарушений целостности кожных покровов. Несовместим с антисептиками, которые содержат хлор, йод и щелочами.

Метилтиониния хлорид (метиленовый синий), обладает бактериостатическим эффектом, применяют наружно при ожогах, пиодермии, фолликулитах, заболеваниях мочевыводящих путей, при уретрите и цистите в качестве антисептика.

Этакридина лактат используют в качестве противомикробного средств, главным образом, при инфекциях, вызванных стрептококками. Применяют в виде спиртовых растворов, присыпок, мазей и паст как наружное профилактическое и лечебное антисептическое средство в хирургической, урологической, отоларингологической, гинекологической, офтальмологической, дерматологической практике. Этакридина лактат используют в виде полосканий в стоматологии при воспалении слизистой оболочки полости рта и зева. Положительным свойством риванола является его низкая токсичность и отсутствие раздражающего действия на ткани.

Поверхностно-активные вещества (ПАВ)

Поверхностно-активные вещества (детергенты) разделяются по способности ионизироваться в водных растворах и их разделяют на анионные, катионные, амфолитные (амфотерные) и неионогенные. В качестве самостоятельных биоцидов, как наиболее активных, используют только катионные и амфолитные ПАВ.

К катонным ПАВ относятся:

1) Четвертичные аммониевые соединения (ЧАС): цетилпиридиния хлорид, бензалкония хлорид, деквалиния хлорид, Этилендецилоксикарбонилметилдиметиламмония дихлорид, Бензилдиметилмиристоиламино-пропиламмония хлорида моногидрат.

2) Бигуаниды: хлоргексидина биглюконат, полигексаметиленгуанидин, алексидин.

3) Диамидины: гексамидин, пропамидин – используются только в комбинациях с другими препаратами.

4) Гексагидропиридины: гексетидин.

Четвертичные аммониевые соединения (ЧАС)

Показания к применению: используются для обработки предметов обстановки, санитарно-технического оборудования, помещений, кожи рук, обработки гнойных ран, воспалительных заболеваний полости рта и т.д.

Механизм действия: обусловлен изменением поверхностного натяжения воды, тем самым способствуя очищению кожи и различных предметов от жира, инородных частиц и микроорганизмов. Также ЧАС денатурируют белки, изменяют проницаемость клеточных мембран и инактивируют ферменты. Препараты эффективны в отношении вегетативных форм бактерий, грибов и оболочечных вирусов. Но при этом не действуют на споры бактерий, туберкулезную палочку и многие вирусы. При нанесении на кожу они образуют пленку, под которой могут остаться живые микроорганизмы. Дезинфицирующий эффект наступает через 0,5-1 ч.

Фармакологические эффекты: моющий, антисептический, дезинфицирующий, преимущественно фунгицидный. Некоторые из них стимулируют ранозаживление, обладают местноанестезирующими действием.

Побочное действие: аллергические реакции в виде кожного зуда, дерматита.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами. Эффект ЧАС уменьшается поверхностно-активными веществами, поэтому они не совместимы с мылами. Адсорбируются волокнистыми и пористыми материалами и из раствора удаляются такими материалами.

Препараты

Бензалкония хлорид (катамин Б, инцидин ликвид, роккал, фарматекс). В виде 1% водного раствора для первичной или первично-отсроченной обработки ран, профилактики инфицирования госпитальными штаммами, для лечения гнойных ран, дренирования костных полостей при остеомиелите. Применяется наружно. Дезинфекция предметов обстановки, помещений, санитарно-технического оборудования и изделий медицинского назначения проводится 1-12% водными растворами. Применяется как интравагинальный контрацептив (фарматекс), обладает спермацидным эффектом. Используется как консервант при приготовлении многих ЛС.

Цетилпиридиния хлорид применяется в стоматологии в виде комбинированных препаратов: для обработки рук медицинского персонала перед хирургическими вмешательствами и другими манипуляциями – *церигель* (цетилпиридиний 0,2 г, поливинилбутирал 4 г этанол 96%); при болевом синдроме при прорезывании зубов у детей – *калгель* (с лидокаином).

Деквалиния хлорид (декамин) обладает антибактериальным действием в отношении грам (+), так и грам (-) бактерий, обладает противовирусным, противогрибковым, противовоспалительным, гемостатическим действиями. Назначается при кандидозе слизистой оболочки полости рта; воспалительных процессах в полости рта и глотки (тонзиллит, стоматит, афтозный стоматит, фарингит, глоссит) сублингвально или за щеку по 0,15-0,3 мг каждые 3-5 ч, при тяжелом течении инфекций - каждые 2 ч.

Этилендецилоксикарбонилметилдиметиламмония дихлорид (этоний) – бисчетвертичное аммониевое соединение. Характерно антисептическое, обезболивающее действия, стимулирует процессы регенерации. Активен в отношении стрептококков, стафилококков и др. микроорганизмов. Для лечения гингивитов, стоматитов применяется в виде 0,5-1% мази, для лечения пульпитов, кариеса зубов применяется в виде пасты. При хроническом рецидивирующем афтозном стоматите, декубитальных язвах и лучевых поражениях слизистой оболочки полости рта, герпетических поражениях, эрозивно-язвенных формах красного плоского лишая и лейкоплакии применяют в виде 1% гель этония на гидрофильной основе. При гнойных и гангренозных формах пульпитов препарат противопоказан.

Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония хлорида моногидрат (*мирамистин*) – 0,01% оказывает антимикробное действие на грамположительную и грамотрицательную, аэробную и анаэробную, спорообразующую и аспорогенную микрофлору, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам. Благодаря широкому спектру антимикробного действия препарат эффективно предотвращает инфицирование ран и ожогов, активизируя процессы регенерации. Применяется при лечении периодонтита, гнойных ран в виде орошений, для гигиенической обработки съемных протезов.

Бигуаниды

Бигуаниды. В Российской Федерации в основном применяется хлоргексидин в виде глюконата (гебитан) и биглюконата и полигексаметиленгуанидин.

Показания к применению: используются для обработки медицинского и санитарно-технического оборудования, помещений, обработки гнойных ран, при гнойно-воспалительных заболеваниях слизистой полости рта и пародонта, операционного поля и рук хирурга, дезинфекции съемных протезов и др.

Механизм действия связан с повреждением клеточной мембраны за счет сильноосновной группы, связанной с липофильными участками, нарушением АТФазного комплекса, а также коагуляцией содержимого микробной клетки.

Побочное действие: преходящие сухость и зуд кожи, аллергические реакции, возможны дерматит.

У детей применяют с осторожностью.

Лекарственные и другие взаимодействия. Спирты усиливают дезинфицирующий эффект. С повышением температуры бактерицидное действие усиливается. Эффективность резко падает в кислой среде. С осторожностью во избежание развития дерматитов одновременное применение препаратов йода.

Препараты

Хлоргексидин – по своей химической структуре он может быть отнесен к хлорсодержащим, производным ЧАС бигуанида и катионным антисептикам.

В зависимости от используемой концентрации проявляет как бактериостатическое, так и бактерицидное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, вирусов. Антимикробная активность распространяется на большинство важных видов, встречающихся в микрофлоре полости рта. Бактериостатическое действие (как водных, так и спиртовых растворов) проявляется в концентрации 0,01% и менее; бактерицидное – в концентрации более 0,01% при температуре 22⁰С и воздействии 1 мин. Фунгицидное действие – при концентрации 0,05%, температуре 22⁰С и воздействии 10 мин. Вирулицидное действие – проявляется при концентрации 0,01-1%. Не действует на кислотоустойчивые формы бактерий, микробные споры, вирусы, грибы. После обработки кожи (рук, операционного поля) сохраняется на ней в некотором количестве, достаточном для проявления бактерицидного действия. Сохраняет свою активность (хотя немного сниженную) в присутствии гноя, крови, различных секретов и органических веществ. Систематическое использование хлоргексидина приводит к накоплению этого вещества на коже и усилению антимикробного действия.

В стоматологии для полоскания, орошения и аппликаций при стоматитах, гингивитах, альвеолите, парадонтите применяют 0,05%, 0,2% и 0,5% водные растворы. 5-10 мл раствора хлоргексидин наносят на пораженную поверхность слизистых оболочек с экспозицией 1-3 мин 3 раза в сутки. Раствор хлоргексидина глюконата (0,2%) уменьшает образование зубного налета. Также применяется гель с хлоргексидином 1% (*элюгель*).

Обработку рабочих поверхностей и медицинских инструментов проводят чистой губкой, смоченной 0,5% раствором антисептика, или путем замачивания. Обработка операционного поля проводится 0,5% раствором в 70% этаноле в течение 5 мин; обработка рук – 0,5% раствор в 70% этаноле или 1% водный раствор.

Хлоргексидин выпускается в виде готовых лекарственных форм для антисептики и дезинфекции (*гибискраб, пливасепт и др.*).

Побочное действие: аллергические реакции (кожная сыпь), зуд, сухость кожи, дерматит, фотосенсибилизация, липкость кожи рук (в течение 3-5 мин).

При применении дентального геля или растворов для полоскания может изменяться цвет зубов, языка и пломбировочного материала, возможно отложение зубного камня, отек слюнных желез и десквамация слизистой оболочки ротовой полости, нарушения вкуса.

Себидин (соединение хлоргексидина с аскорбиновой кислотой) назначается для лечения гингивитов и других воспалительных заболеваний полости рта.

Спиртовые растворы (0,5%, 1,5% р-ры в 70% этиловом спирте) применяются для обработки рук хирурга.

Цитеал – пенообразующий антисептический раствор для наружного применения. В состав препарата входят: *гексамидин* (100 мг) – катионный антисептик из группы диамидинов, *хлоргексидин* (20% р-р 0,5 мл), *хлорокрезол* (300 мг) – антисептик из группы

галогенофенолов. Применяется для обработки слизистых оболочек и кожи в разведении 1:10.

Полигексаметиленгуанидин (анавидин, полисепт) обладает местным противомикробным, противогрибковым, противовирусным действием, применяется в качестве дезинфицирующего средства в медицинских учреждениях для обработки помещений, рабочих поверхностей.

Гексагидропиридины

Основным представителем является *гексетидин* (*гексорал, стопангин*).

Показания к применению: инфекционно-воспалительные и грибковые заболевания полости рта и гортани, фарингит, тонзиллит, стоматит, гингивит, глоссит, пародонтоз, пародонтопатии, альвеолит, кровоточивость десен, афты, травмы и операции (пред- и послеоперационный период) области рта и гортани, профилактика суперинфекции; у лежачих и нуждающихся в уходе больных в качестве гигиенического и дезодорирующего средства.

Противомикробный и антисептический препарат широкого спектра действия для местного применения, активен в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов и грибов.

Назначается для полосканий или промываний в течение 30 сек в виде 0,1% раствора или наносят с помощью палочки с ватой на поврежденные места; 0,2% раствором в виде спрея в течение 1–2 сек обрабатывают пораженные участки.

Побочное действие: аллергические реакции, нарушение вкусовых ощущений, снижение аппетита; изменение окраски зубов (при длительном применении).

Противопоказан при гиперчувствительности, детям до 4 лет.

Производные нитрофурана

Производные нитрофурана характеризуются высокой антимикробной активностью и относительно низкой токсичностью для человека. Бактериальные флавопротеины, восстанавливая 5-нитрогруппу, образуют высокореактивные аминокислотные производные, способные вызвать конформационные изменения белков (в т.ч. рибосомальных) и др. макромолекул, приводя к гибели бактерий. Производные нитрофурана активны в отношении многих грам (+) и грам (-) микроорганизмов, лямблий, трихомонад. Устойчивость микроорганизмов к ним медленно развивается. Наибольшее распространение в качестве антисептика из группы нитрофуранов получил препарат нитрофуран (Фурацилин), который в виде водного раствора применяют для обработки гнойных ран, ожогов, пролежней, язв, мелких повреждений кожи, слизистых оболочек. В стоматологии при инфекционно-воспалительных заболеваниях полости рта назначается в виде полосканий. Препарат не вызывает раздражения тканей.

Препараты растительного происхождения

Многие виды растительного сырья обладают противомикробными свойствами и назначаются для лечения и профилактики инфекционных заболеваний. Их антимикробная активность связана с наличием ряда биологически активных веществ: фенолов, органических кислот, эфирных масел, антрахинонов, смол, дубильных веществ и т. п.

Выраженную противомикробную активность проявляют календула, ромашка, тимьян, чистотел, зверобой, брусника, все хвойные, эвкалипт и многие другие растения.

Календулы лекарственной цветки (ноготки) оказывают антисептическое, бактерицидное, желчегонное, кардиотоническое, успокаивающее, ранозаживляющее и противовоспалительное действия. Применяют в виде настойки или настоев для полосканий при заболеваниях полости рта (ангины, тонзиллиты, пародонтоз, гингивит,), при кровоточивости десен. Наружно применяют в виде мази при фурункулезе, ожогах, порезах, ушибах, мелких ранах. Назначают при язвенной болезни желудка и

двенадцатиперстной кишки, энтероколитах и гастритах; в качестве желчегонного при заболеваниях желчевыводящих путей внутрь экстракт и таблетки календулы.

Эвкалипта листья содержат вещества, действующие на грам (+), грам (-) бактерии, грибы и простейшие (амебы, трихомонады), обладают выраженным антисептическим, противовоспалительным, отхаркивающим и слабым седативным действиями. Отвар, настой, настойки листьев эвкалипта применяют наружно в виде полосканий, при гингивитах, стоматитах, ангинах; в виде ингаляций при острых респираторных заболеваниях, ларингитах, трахеитах; при гнойно-воспалительных заболеваниях кожи (карбункулы, фурункулы, флегмоны, трофические язвы) и лечении отморожений, ожогов применяют влажные тампоны, примочки с препаратом; в виде спринцеваний - при гинекологических заболеваниях (вагиниты, кольпиты, эрозии и язвы шейки матки).

Хлорофиллипт содержит смесь хлорофиллов из листьев эвкалипта. Препарат обладает антибактериальной активностью и стимулирует регенеративные процессы. Назначают местно при лечении трофических язв и ожогов, при стоматитах, пародонтите, в виде смазывания при эрозии шейки матки. Внутрь препарат назначают при стафилококковых инфекциях в кишечнике, холециститах, пиелонефрите. При использовании хлорофиллипта возможны аллергические реакции.

Эвкалимин - спиртовой раствор, который состоит из суммы альдегидофенольных соединений эвкалипта прутовидного. Эвкалимин обладает противовоспалительным, антибактериальным и слабым фунгистатическим действиями. *Сангвиритрин* выделен из маклеи сердцевидной и мелкоплодной, состоит из комбинации бисульфатов алкалоидов сангвинарина и хелеритрина. Эффективен в отношении грам (+), грам (-) бактерий и грибов (*Candida* и дерматофиты) и может назначаться не только при гнойно-воспалительных, но и при грибковых заболеваниях [7-10].

**Контрольные тестовые вопросы по теме «Клиническая фармакология
антисептических препаратов»**

1. Укажите требования, предъявляемые к антисептикам:

- А. Отсутствие раздражающего и алергизирующего действия
- Б. Минимальная всасываемость с места нанесения
- В. Низкая токсичность
- Г. Широкий спектр действия
- Д. **Все вышеперечисленное**

2. Зачем перед введением в канал гуттаперчевый штифт должен быть помещен в течение 5 минут в 5 % р-р гипохлорита натрия, либо в 3 % р-р перекиси водорода, либо в 2 % р-р хлоргексидина биглюконата?

- А. Для препятствия окислению
- Б. Для размягчения гуттаперчи
- В. Для лучшего пропитывания штифта силером
- Г. **Для антисептической обработки**
- Д. Для улучшения рентгенконтрастности

3. Какая концентрация растворов красителей (метиленовый синий, бриллиантовый зеленый) используется для обработки кожи?

- А. **1-2%**
- Б. 3-4%
- В. 5-6%
- Г. 0,5%
- Д. 10%

4. Выберите антисептик, который относится к группе красителей:

- А. Ихтиол
- Б. Хлоргексидин
- В. Нефть нафталанская
- Г. Перекись водорода
- Д. **Бриллиантовый зеленый**

5. В стоматологической практике спирт этиловый используется в качестве

- А. Препарата, вызывающего наркоз
- Б. **Антисептика**
- В. Стимулятора ЦНС
- Г. Местнораздражающего средства
- Д. Окислителя

6. Перекись водорода

- А. Расщепляется каталазой с выделением молекулярного кислорода, оказывает антисептическое действие
- Б. Является красителем
- В. **Отщепление атомарного кислорода, который оказывает антисептическое действие**
- Г. Относится к галогенсодержащим антисептикам
- Д. Относится к детергентам

7. Детергенты по своим свойствам являются:

- А. Анионными мылами с поверхностно-активными свойствами

Б. Катионными мылами с поверхностно-активными свойствами

- В. Комбинацией катионных и анионных мыл с поверхностно-активными свойствами
- Г. Продуцентами молекулярного кислорода
- Д. Продуцентами атомарного кислорода

8. Какой из антисептиков обладает наибольшей токсичностью:

- А. Этоний
- Б. Ртуты дихлорид (сулема)**
- В. Калия перманганат
- Г. Перекись водорода
- Д. Повидон-йод

9. Укажите, какой из антисептиков используется для остановки кровотечения при раскрытии полости зуба:

- А. Этанол
- Б. Калия перманганат
- В. Нитрофурал
- Г. Перекись водорода
- Д. Раствор йода спиртовой**

10. Что используется для антисептической обработки корневых каналов?

- А. 3 % раствор гипохлорита натрия, 0,5 % раствор фурацилина**
- Б. Нашатырный спирт, эфир
- В. 4 % раствор гидрохинона, 10 % р-р едкого натра
- Г. 40 % раствор формалина, резорцин
- Д. Все вышеперечисленное

Контрольные задачи по теме «Клиническая фармакология антисептических средств»

Задача 1. Определить антисептические средства 1-5 по применению в стоматологии (1-калия перманганат, 2-йодиол, 3-нитрофура, 4-серебра нитрат, 5-этанол)

Средство	Механизм действия	Применение
1	Денатурация белков протоплазмы микробов (замещение атомов водорода в аминоклуппах белка)	Обработка ран, корневых каналов, лечение афтозных, грибковых стоматитов
2	Дегидратация и денатурация белков микробной клетки	Дезинфекция инструментов, обработка рук стоматолога, операционного поля, твердых тканей зуба
3	Окисление органических компонентов протоплазмы микробов	Обработка ран, ожоговых поверхностей, полоскания, спринцевания, промывание желудка
4	Акцепторы водорода; угнетение клеточного дыхания, образование комплексов с нуклеиновыми кислотами	Обработка ран, кожи, слизистых оболочек, промывание серозных и суставных полостей
5	В низких концентрациях – блокада тиоловых ферментов микробов; в высоких – денатурация белков (рыхлые альбуминаты)	Лечение гиперэстезии эмали, импрегнация корневых каналов зуба, прижигание афт, язвенных поражений

Задача 2. Пациент В., 56 лет, обратился в поликлинику к стоматологу-хирургу по поводу острого гнойного периостита нижней челюсти слева. У пациента 3 дня назад появилась боль в зубе 3.6 при накусывании, затем появился отек мягких тканей. Накануне вечером в дежурной поликлинике в экстренном порядке пациенту была проведена периостеотомия в области нижней челюсти слева, удален зуб 3.6, даны рекомендации принимать анальгетики при болях, полоскать рот солевым раствором каждые 2 часа.

Укажите препараты, которые могут быть использованы местно для инстилляций послеоперационной раны при перевязках и для полоскания полости рта пациенту после проведения первичной хирургической обработки гнойного очага по поводу острого гнойного периостита.

Задача 3. Пациент Е., 47 лет, находится на лечении в отделении септической челюстно-лицевой хирургии по поводу острого одонтогенного остеомиелита нижней челюсти слева от зуба 3.7, осложненного абсцессом челюстно-язычного желобка. После проведения адекватной первичной хирургической обработки гнойного очага пациенту лечащим врачом была назначена комплексная противовоспалительная терапия, включающая антибактериальные, нестероидные противовоспалительные и антигистаминные лекарственные средства, а также ежедневные перевязки.

Какие виды антисептиков при местном лечении гнойной раны должны применяться в фазе воспаления?

Задача 4. Родители пациента 3,5 лет обратились с жалобами на четко выраженные симптомы токсикоза и поражения слизистой оболочки рта (СОР). В период развития заболевания ребенок был бледен, апатичен, жаловался на головные боли, тошноту, отсутствие аппетита, t до $38-39^{\circ}C$. За стоматологической помощью не обращались,

лечились дома отварами трав. Объективный статус: СОР гиперимированна, резко отечна, патологические образования во рту в количестве 15 – 25, округлой формы, покрыты белесоватым налетом, резко болезненны при пальпации, без тенденции к сливанию. Высыпания многократные, длительность периода развития 1 – 2 дня. Симптоматический КГ.

Укажите лекарственные средства из группы антисептиков, применяемые при местном лечении патологии в 1 стадии.

Задача 5. При обработке кариозной полости у пациента Н., 26 лет, произошло случайное вскрытие пульповой камеры. Ваши действия.

Раздел 5. Клиническая фармакология противовоспалительных средств

5.1. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных препаратов

Боль - неприятное физическое и эмоциональное ощущение, которое вызывается повреждением тканей реальным или потенциальным, а также описанием такого повреждения [13]. Источником боли могут являться экстракция зуба, оперативные вмешательства на пародонте и мягких тканях челюстно-лицевой области, дентальная имплантация, эндодонтическое лечение. Поэтому задачей врача в процессе стоматологического вмешательства является и предупреждение, и/или устранение боли [14]. Одно из ведущих мест в медикаментозной терапии стоматологической боли занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). На сегодняшний день НПВП относятся к одним из самых распространенных и широко применяемых лекарственных средств в клинической практике врача-стоматолога [3].

Механизм действия НПВП. Общим в механизме действия НПВП является подавление синтеза из арахидоновой кислоты простагландинов (ПГ) вследствие ингибирования фермента циклооксигеназы.

Существует два изофермента циклооксигеназы (ЦОГ):

- циклооксигеназа-1 (ЦОГ-1) – физиологическая (конститутивная). Данный изофермент ЦОГ присутствует практически во всех органах и тканях, также стимулирует выработку ПГ, которые регулируют целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, агрегацию тромбоцитов, тонус матки, почечный кровоток;
- циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) - патологическая (индуцибельная). Данный изофермент под влиянием цитокинов появляется в очаге воспаления, также участвует в синтезе провоспалительных ПГ [4].

Фармакологические эффекты НПВП

Основные

Дополнительные

<p>1. Противовоспалительный эффект – проявляется торможением перекисного окисления липидов, торможением агрегации нейтрофильных гранулоцитов, стабилизацией мембран лизосом;</p> <p>2. Анальгезирующий эффект – угнетение синтеза ПГ (ПГЕ₂, ПГФ₂, ПГI₂), вызывающих гипералгезию путем повышения чувствительности ноцицепторов к химическим и механическим стимулам;</p> <p>3. Жаропонижающий эффект – обусловлен расширением периферических сосудов, угнетением теплопродукции (НПВП снижают только повышенную температуру тела, на нормальную – не влияют).</p>	<p>1. Антиагрегантный эффект (характерен для ацетилсалициловой кислоты) – обусловлен подавлением синтеза эндогенного тромбосана за счет ингибирования ЦОГ-1 в тромбоцитах;</p> <p>2. Иммунодепрессивное действие - индометацин, ибупрофен, напроксен ингибируют трансформацию лимфоцитов, которая может быть вызвана различными антигенами.</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Фармакокинетика: большинство препаратов являются органическими кислотами, хорошо абсорбируются в ЖКТ, достаточно хорошо связываются с альбуминами плазмы, при этом могут вытеснять другие ЛС из связи с белками, что у новорожденных может привести в билирубиновой энцефалопатии за счет вытеснения билирубина из связи с

альбумином. Гипоальбуминемия ведет к повышению концентрации свободного препарата в сыворотке крови и может обуславливать увеличение токсичности. Хорошо проникают в синовиальную жидкость суставов. Большинство препаратов метаболизируются в печени. Экскреция осуществляется почками.

Классификация НПВП по их активности к изоформам ЦОГ:

1. Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 (в большей степени) и ЦОГ-2 – нарушают образование не только патологических, но и физиологических ПГ: индометацин, диклофенак, ибупрофен, напроксен, теноксикам, лорноксикам; пироксикам, кетопрофен, декскетопрофен, кеторолак, ацеклофенак;
2. Селективные ингибиторы ЦОГ-1 (\downarrow ЦОГ-1 > чем ЦОГ-2 в 175 раз) – ацетилсалициловая кислота в малых дозах;
3. Селективные ингибиторы ЦОГ-2:
 - ингибиторы ЦОГ-2: нимесулид, мелоксикам, этодолак, набуметон;
 - высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы): целекоксиб, эторикоксиб, рофекоксиб, парекоксиб.
4. Селективный ингибитор ЦОГ-3: парацетамол (ацетаминофен).

Классификация НПВП по силе противовоспалительной активности:

1. НПВП с выраженной противовоспалительной активностью – ацетилсалициловая кислота, индометацин, сулиндак, этодолак, диклофенак, пироксикам, лорноксикам, мелоксикам, ибупрофен, напроксен, кетопрофен, нимесулид, целекоксиб, рофекоксиб.
2. НПВП со слабой противовоспалительной активностью – метамизол-натрий, парацетамол.

Применение неселективных ингибиторов ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (декскетопрофен, диклофенак, индометацин, кетопрофен, кеторолак, лорноксикам) приводит к развитию сильного анальгетического эффекта, что позволяет их использовать при острой боли [15]. У селективных ингибиторов ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам, целекоксиб, парекоксиб) более выражено противовоспалительное действие, в связи с чем их чаще используют при хронической боли.

Показания к применению НПВС: ревматические заболевания (ревматоидный артрит, спондилоартрит, системная красная волчанка), остеоартроз, алкилозирующий спондилоартрит, бурсит, тендовагинит, миозит, бытовые травмы, спортивные травмы, болевые синдромы со стороны позвоночника (невралгия, ишиалгия, люмбаго, оссалгия, артралгия), почечная, печеночная колика, головная и зубная боль, послеоперационный и посттравматический болевой синдром, лихорадка, альгодисменорея. Ацетилсалициловая кислота применяется в качестве антиагреганта.

Показания к применению в стоматологической практике: боль во время манипуляций, послеоперационная боль, инфекционно-воспалительные заболевания зубочелюстной системы, лицевые боли (невралгии, невриты), онкологические боли, артрозы височно-нижнечелюстного сустава различного генеза, обострение хронического периодонтита и альвеолита, консервативное лечение пульпита, купирование болевого синдрома после препаровки твердых тканей зубов, воспаление тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта, обезболивание после проведения пародонтологических операций [3,16].

Таблица 2. Рекомендации по дозированию и частоте применения НПВП в стоматологической практике

Международное непатентованное наименование НПВС	Основные торговые названия	Разовая доза, мг	Длительность действия, ч	Частота приема в сутки	Диапазон суточных доз, мг

Неселективные НПВС, действующие на ЦОГ-1 и ЦОГ-2					
Ибупрофен	Бруфен, Нурофен	200-400	6-8	3-6 раза	1200-3200
Декскетопрофен	Дексалгин	12,5-25	4-6	1-6 раз	50-75
Кеторолак	Кеторол	10-30	4-6	4 раза	15-90
Индометацин	Индометацин, Метиндол	25-100	6-12	2-4 раза	50-200
Кетопрофен	Кетонал, ОКИ	50-100	6-12	2-3 раза	100-200
Диклофенак	Вольтарен, Ортофен	50-100	8-12	2-3 раза	75-150
Лорноксикам	Ксефокам	8-16	12	2 раза	16
Напроксен	Налгезин форте	250-1000	12	1-2 раза	500-1000
Пироксикам	Пироксикам	10-20	24	1 раз	10-20
Кетопрофен лизиновая соль	Артрозилен	320	24	1 раз	320
НПВС, преимущественно действующие на ЦОГ-2					
Нимесулид	Найз, Нимесил	100-200	12	2 раза	200-400
Мелоксикам	Мовалис	7,5-15	24	1-2 раза	15
Селективные ЦОГ-2 НПВС					
Целекоксиб	Целебрекс	100-400	12-24	1-2 раза	200-400
Эторикоксиб	Аркоксиа	90	24	1 раз	90

Нежелательные реакции:

1) **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** диспепсия, повреждение слизистой оболочки желудка и кишечника (НПВП-гастропатия и НПВП-энтеропатия), изжога, эзофагит, неприятные ощущения в эпигастрии, развитие эрозий и язв желудка и луковицы 12-перстной кишки (ульцерогенное действие).

Перечисленные нарушения со стороны ЖКТ обусловлены, в первую очередь, ингибированием изофермента ЦОГ-1, что приводит возникновению дефицита простагландина I₂, ухудшая кровоснабжение в стенке желудка, снижения синтез ПГ E₂, приводя к увеличению синтеза соляной кислоты и уменьшению секреции бикарбонатов, слизи. Наибольшим риском развития ульцерогенного действия обладает ацетилсалициловая кислота, пироксикам, индометацин, наименьшим – ибупрофен, напроксен, сулиндак. Препараты диклофенак и кетопрофен занимают промежуточное положение.

Важно! НПВП-гастропатии часто протекают бессимптомно, установление диагноза возможно только при проведении фиброгастроуденоскопии.

Факторы риска развития НПВП-гастропатий: женский пол, пожилой и старческий возраст, курение, прием алкоголя, язва желудка в анамнезе, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, прием лекарственных препаратов (глюкокортикостероидов, иммунодепрессантов, антикоагулянтов), длительная терапия НПВП, прием нескольких НПВП одновременно, применение больших доз НПВП.

Возможности преодоления гастротоксичности при невозможности отмены НПВП:

- Одновременное назначение с НПВП препаратов группы гастропротекторов – ребамипид (повышает синтез простагландинов), мизопростол (аналог простагландинов);
- Одновременное назначение с НПВП препаратов группы ингибиторов протонной помпы (H⁺-K⁺-АТФазы) – омепразол, лансопризол, пантопризол;

- Применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам, набуметон);

- Переход на парентеральное, ректальное или местное введение препаратов;

- Назначение кишечнорастворимых форм лекарственных форм

2) **Нарушения со стороны почек:** ухудшение почечного кровотока вследствие блокады синтеза простагландинов в почках и как следствие сужение сосудов, что сопровождается развитием ишемических изменений в почках, приводит к задержке жидкости в организме (особенно характерно для бутадиона, индометацина), гипернатриемии, гиперкалиемии, повышению уровня АД.

Метамизол – натрий оказывает прямое повреждающее действие на паренхиму почек, что может привести к развитию интерстициального нефрита, некроза почечных сосочков, почечной недостаточности.

3) **Нарушения со стороны печени:** преходящее повышение уровня печеночных ферментов аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, развитие токсического гепатита (парацетамол, нимесулид, диклофенак, индометацин).

4) **Нарушения со стороны системы кроветворения:** токсическое влияние НПВП на костномозговое кроветворение проявляется развитием апластической анемии, тромбоцитопении (индометацин, метамизол-натрия), лейкопении, агранулоцитоза (метамизол-натрия).

5) **«Аспириновая» астма** – возникает при применении ацетилсалициловой кислоты, сопровождается развитием удушья, полипоза слизистой носа, ринитом, крапивницей.

6) **Нарушения со стороны кожных покровов** – проявляются развитием генерализованной или локальной крапивницы, гиперемией, зудом, возможно развитие отека Квинке, синдрома Стивенса-Джонсона, фотосенсибилизации, узловатой эритемы, многоформной эритемы, эксфолиатного дерматита;

7) **Нарушения со стороны ЦНС:** головные боли, головокружение, галлюцинации, ухудшение памяти, спутанность сознания, депрессия, сонливость, редко – судороги.

8) **Ототоксичность** - характерна для производных салициловой кислоты.

9) **Нарушения со стороны органа зрения:** кератопатии и ретинопатии (характерно для индометацина и его метаболитов вследствие их отложения в сетчатке и роговице глаза).

10) **Синдром Рейе (синдром Рея):** острая энцефалопатия с отёком мозга и жировой инфильтрацией органов (преимущественно, печени), возникает у ранее здоровых новорождённых, детей и подростков (чаще в возрасте 4–12 лет), часто связан с предшествующей вирусной инфекцией (например, ветряная оспа или грипп А) и приёмом препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту. В связи с чем прием препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов до 15 лет противопоказан [18].

11) **Тератогенное действие НПВП.** Препаратом выбора у беременных на любых сроках беременности может являться парацетамол в терапевтических дозах. В I и II триместрах беременности в качестве противовоспалительных средств можно использовать также ибупрофен и диклофенак. Начиная с 20-й недели, следует воздержаться от их применения из-за риска преждевременного закрытия артериального протока у плода, возникновения олигогидрамниона и нарушения функции почек у новорожденного. Применение метамизола-натрия, индометацина, фенилбутазона противопоказано на любом сроке беременности [19].

В целом, частота развития осложнений при применении НПВП напрямую зависит от дозы и длительности применения препаратов, в связи с чем не рекомендуется применять НПВП при лихорадке более 3 дней, а в качестве анальгетика – более 10 дней [20].

Противопоказания к применению НПВП

Индивидуальная непереносимость препаратов, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения, желудочно-кишечное кровотечение, воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения (язвенный колит, болезнь Крона), кровотечения, гемофилия, геморрагический диатез, гипопротромбинемия, расслаивающая аневризма аорты, печеночная недостаточность тяжелой степени, активные заболевания печени, портальная гипертензия, тяжелая почечная недостаточность (КК <30 мл/мин), беременность (за исключением парацетамола), период грудного вскармливания (за исключением парацетамола), детский возраст (для отдельных препаратов) [21].

Таблица 3. Взаимодействие НПВП с другими группами лекарственных препаратов

Препарат	НПВП	Эффект
Алюминийсодержащие антациды	Все НПВП	Снижение биодоступности НПВП
Прокинетики	Все НПВП	Повышение скорости всасывания НПВП
Непрямые антикоагулянты	Ацетилсалициловая кислота, кеторолак, возможно другие НПВП	Вытеснение антикоагулянтов из связи с белками плазмы, увеличение их концентрации и повышение риска кровотечений
Пероральные сахароснижающие средства	Ацетилсалициловая кислота, кеторолак, возможно другие НПВП	Вытеснение сахароснижающих средств из связи с белками плазмы, увеличение их концентрации и повышение риска гипогликемии
Дигоксин	Ацетилсалициловая кислота, возможно, другие НПВП	Повышение концентрации дигоксина в крови, риск развития дигиталисной интоксикации
Блокаторы бета-адренорецепторов	Все НПВП	Снижение гипотензивного действия
Ингибиторы АПФ	Все НПВП	Снижение гипотензивного действия, гиперкалиемия
Диуретики	Все НПВП	Снижение диуретического и гипотензивного действия, гиперкалиемия, возрастание нефротоксичности
Аминогликозиды	Все НПВП	Повышение риска развития нефро- и ототоксичности
Фторхинолоны	Все НПВП	Повышение риска развития головных болей, нарушений сна, судорожного синдрома
Флюконазол	Целекоксиб	Увеличение T _{1/2} и повышение концентрации целекоксиба в крови
Опиоиды	НПВП	Усиление обезболивающего эффекта

Контрольные тестовые вопросы по теме «Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных препаратов»

1. Для НПВП правильны все утверждения, кроме:

- А. Снижение повышенной температуры тела
- Б. Анальгезирующий эффект слабее, чем у опиоидов
- В. **Противовоспалительный эффект сильнее, чем у глюкокортикоидов**
- Г. Не угнетают дыхательный центр
- Д. Хорошо всасываются в ЖКТ

2. Какие нежелательные эффекты НПВП встречаются наиболее часто?

- А. Иммунодепрессивное.
- Б. **Гастропатии и ulcerогенное действие.**
- В. Ототоксическое.
- Г. Гематотоксическое.
- Д. Канцерогенное.

3. Какое утверждение неправильно относительно НПВП?

- А. Быстро всасываются при приеме внутрь.
- Б. Обладают жаропонижающим действием
- В. Обладают ulcerогенным действием.
- Г. **Обладают иммунодепрессивным действием**
- Д. Ингибируют ЦОГ. **4. Какой НПВП относится к группе высокоселективных ингибиторов ЦОГ?**

- А. Кеторолак.
- Б. Ибупрофен.
- В. **Целекоксиб.**
- Г. Кетопрофен.
- Д. Напроксен.

5. Какой из перечисленных НПВП обладает наибольшим угнетением костномозгового кроветворения?

- А. Нимесулид
- Б. **Метамизол натрий.**
- В. Декскетопрофен.
- Г. Пироксикам.
- Д. Ибупрофен.

6. Для ацетилсалициловой кислоты правильны все утверждения, кроме:

- А. Дозозависимый эффект
- Б. Может вызывать синдром Рея
- В. **Безопасен у пациентов с бронхиальной астмой**
- Г. Повышает риск кровотечения
- Д. Высокая гастротоксичность

7. Какой НПВП используют как антиагрегант?

- А. Диклофенак натрия
- Б. Ибупрофен
- В. Мелоксикам
- Г. Целекоксиб
- Д. **Ацетилсалициловую кислоту.**

8. Каким из нижеуказанных эффектов не обладают НПВП?

- А. Противовоспалительным
- Б. Обезболивающим
- В. Иммуномодулирующим**
- Г. Жаропонижающим
- Д. Ульцерогенным

9. Для НПВП характерны все следующие лекарственные взаимодействия, кроме

- А. Седативные препараты усиливают анальгезирующее действие НПВП
- Б. НПВП ослабляют эффект диуретиков
- В. НПВП усиливают действие антикоагулянтов
- Г. НПВП ослабляют действие пероральных гипогликемических средств**
- Д. Антациды ухудшают всасывание НПВП в ЖКТ

10. Для суперселективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов) характерно:

- А. Увеличение риска поражения слизистой желудка
- Б. Увеличение риска поражения слизистой кишечника
- В. Увеличение риска тромбообразования**
- Г. Увеличения риска возникновения опухолей
- Д. Представители этой группы абсолютно безопасны

Контрольные задачи по теме «Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных препаратов»

Задача 1. На следующий день после удаления зуба пациент обратился к стоматологу с жалобами на неприятные ощущения во рту, боль и отек на месте удаленного зуба. Пациент просит назначить ему средство помощи. Какова тактика стоматолога?

Задача 2. При осмотре ротовой полости у пациента обнаружено покраснение и отечность десны в области четырех зубов, отмечаются отложения зубного камня. При пальпации увеличены подчелюстные узлы на стороне воспаления. Поставьте диагноз. Подберите лекарственный препарат, обладающий противовоспалительным эффектом.

Задача 3. В стоматологическую поликлинику обратилась женщина 30 лет с жалобами на острые, приступообразные колющие боли, усиливающиеся и возникающие от холодного, горячего, кислого, соленого, от надавливания во время еды на зуб, а также самопроизвольно ночью по 20-30 мин. Между приступами болей по много часов отмечает безболезненность. Объективно: кариозная полость средней глубины, резко болезненная при зондировании на глубину и чувствительная к холоду, к перкуссии нечувствительна. Поставлен диагноз: острый очаговый пульпит. Назначено консервативное лечение. Задание: составьте программу лечения с сохранением жизнеспособности пульпы.

Задача 4. Ребенку 2 лет с вирусной инфекцией мать давала в качестве жаропонижающего средства препарат X. В результате течение заболевания осложнилось синдромом Рея. Какой препарат мог его спровоцировать? Какие еще возможны нежелательные реакции при приеме данного средства?

Задача 5. Б-ной обратился к стоматологу с жалобами на резкое покраснение нижней губы, чувство жжения и зуд в губе. При осмотре наблюдаются гиперемия, отек губы, трещины и пузырьки на слизистой и коже губы. Диагноз: экзематозный хейлит. Задание: назначьте противовоспалительную фармакотерапию и обоснуйте ее применение.

5.2. Клиническая фармакология стероидных противовоспалительных препаратов (глюкокортикостероидов)

Глюкокортикоиды (ГК) – группа лекарственных препаратов, в которую входят естественные глюкокортикостероиды, и синтетические аналоги природных глюкокортистероидов.

Регуляция синтеза естественных глюкокортикоидов в организме.

В коре надпочечников синтезируются два глюкокортикоида: кортизон и гидрокортизон (кортизол). Кортизон - биологически неактивное соединение, которое в печени превращается в гидрокортизон.

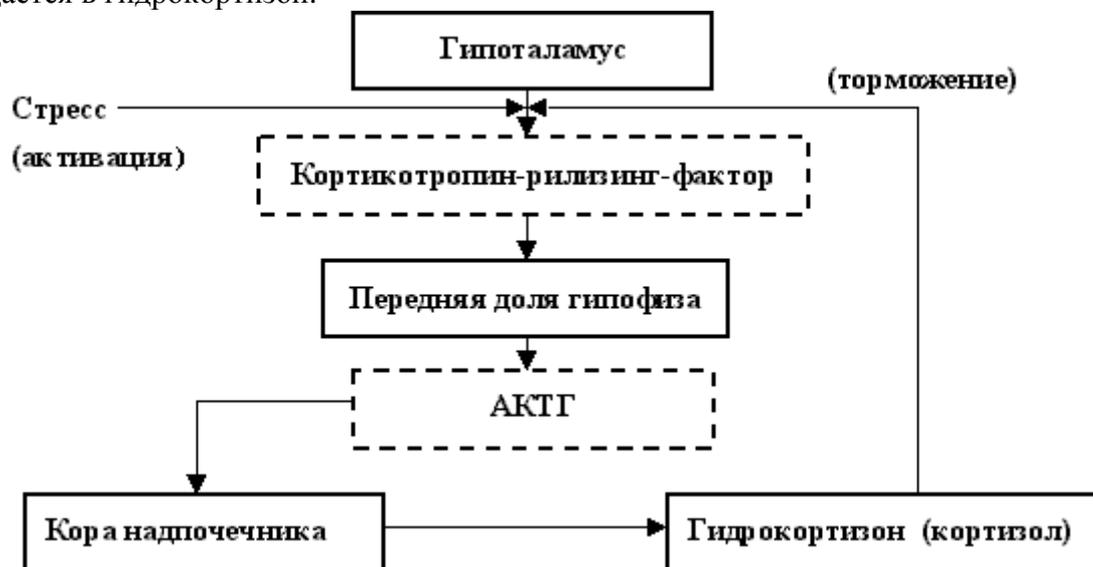


Рисунок 3. Регуляция функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС).

Контроль за уровнем и продукцией глюкокортикоидов осуществляется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой. Гипоталамус является ключевым органом в регуляции синтеза глюкокортикоидов, который регулируется двумя импульсами: пониженным уровнем гидрокортизона в плазме крови и стрессом. При низком уровне глюкокортикоидов крови или стрессовом воздействии (травма, инфекция, физическое напряжение и другие) гипоталамус вырабатывает кортикотропин-рилизинг-фактор (кортиколиберин), который стимулирует выброс адренокортикотропного гормона (АКТГ) из гипофиза. Под действием АКТГ в надпочечниках синтезируются глюкокортикоиды и минералокортикоиды. При избытке глюкокортикоидов в крови гипоталамус прекращает продуцировать кортикотропин-рилизинг-фактор. Таким образом, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система функционирует по принципу «отрицательной обратной связи».

У взрослого человека в обычных условиях в сутки вырабатывается 10-30 мг гидрокортизона, но при стрессе продукция его может возрасти до 250 мг. У детей суточная выработка гидрокортизона составляет около 12 мг/м² поверхности тела. Выход глюкокортикоидов из надпочечников в кровь в течение суток происходит не равномерно, а в виде 8-12 импульсов, которые подчиняются циркадному ритму. Особенностью циркадного ритма глюкокортикоидов является то, что максимальная секреция гидрокортизона происходит в ранние утренние часы (**5-7 часов**) с резким ее снижением в вечерние и ночные часы.

Механизм действия ГКС

После прохождения через мембрану клетки ГКС в цитоплазме связываются со специфическим стероидным рецептором. Активированный комплекс "глюкокортикоид-рецептор" проникает в ядро клетки, который вызывает экспрессию или депрессию матричной РНК, что влияет на синтез регуляторных белков на рибосомах. Одним из

важнейших является липокортин, который ингибирует фермент фосфолипазу-А₂ и, тем самым, подавляет синтез ПГ и лейкотриенов, играющих ключевую роль в развитии воспалительной реакции.

Фармакологические эффекты ГК

1) Противовоспалительный эффект – обусловлен в первую очередь ингибированием фосфолипазы-А₂ и связанного с этим нарушением образования ПГ и лейкотриенов (основных медиаторов, обеспечивающих экссудативную фазу воспаления). ГКС дополнительно стабилизируют клеточные и субклеточные (лизосомальные) мембраны, что ограничивает выход протеолитических ферментов и предупреждает деструктивные процессы, препятствуя альтерации и снижая распространение воспалительного процесса. ГКС уменьшают проницаемость капилляров, тормозят миграцию нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления и их фагоцитарную активность, угнетают пролиферацию фибробластов и активность коллагеназы – протеолитического фермента, разрушающего интерстициальный коллаген и вызывающего деструкцию хрящевой ткани и костей.

2) Иммунодепрессивный эффект – обусловлен способностью ГК снижать синтез Т-лимфоцитов (преимущественно Т-хелперов), вызывать лимфопению и депрессию клеточных иммунологических реакций, подавлять функции лейкоцитов и тканевых макрофагов. ГКС также уменьшают синтез и стимулируют распад компонентов системы комплемента, препятствуют взаимодействию иммуноглобулинов с тучными клетками, макрофагами, ингибируя высвобождение из них биологически активных веществ.

3) Противоаллергический эффект – ГК снижают количество циркулирующих базофилов, что приводит к уменьшению выделения медиаторов аллергических реакций немедленного типа, в первую очередь, гистамина.

4) Пермиссивный эффект – ГК вызывают увеличение количества рецепторов и их чувствительность к физиологически активным веществам, например, катехоламинам, тиреоидным гормонам.

Фармакокинетика ГК

При приеме внутрь глюкокортикоиды всасываются быстро и практически полностью в верхних отделах тощей кишки. Максимальная концентрация в крови отмечается через 0,5-1,5 часа. Пища несколько замедляет скорость их всасывания.

В плазме глюкокортикоиды связываются с белками - транскортином и альбумином. (природные ГК связываются с белком на 90%, полусинтетические ГК – на 40-60%).

Глюкокортикоиды метаболизируются микросомальными ферментами печени с образованием неактивных метаболитов (глюкуронидов или сульфатов). Природные препараты метаболизируются быстрее, чем полусинтетические, и имеют более короткий период полувыведения. Кортизон и преднизон вначале подвергаются пресистемному метаболизму, при котором происходит превращение их в активные метаболиты - гидрокортизон и преднизолон, соответственно. Фторированные глюкокортикоиды (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) метаболизируются медленнее, чем другие, и имеют в 2-3 раза больший период полувыведения.

Экскреция метаболитов осуществляется почками. При почечной недостаточности коррекция дозы не производится.

Классификации ГК

Системные ГК классифицируются по происхождению на:

1. Природные – гидрокортизон
2. Синтетические – преднизолон, метилпреднизолон, преднизон, дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон.

По продолжительности действия системные ГК классифицируются на препараты:

1. Короткого действия – гидрокортизон;

2. Средней продолжительности действия - преднизолон, метилпреднизолон, преднизон;

3. Длительного действия - дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон.

Отдельного внимания заслуживает **классификация системных ГК по минералокортикоидной активности**, что позволяет заранее предположить риски развития отеков и повышения уровня АД у пациентов:

1. ГК, обладающие выраженной минералокортикоидной активностью – гидрокортизон (1 у.е.)

2. ГК, обладающие средней минералокортикоидной активностью – преднизолон (0,8 у.е.), метилпреднизолон (0,5 у.е.)

3. ГК, обладающие слабой минералокортикоидной активностью – дексаметазон (0 у.е.), бетаметазон, триамцинолон.

Ингаляционные глюкокортикоиды (ИГК), применяющиеся в качестве базисной фармакотерапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, классифицируются на негалогенированные и галогенированные препараты:

1. Негалогенированные препараты: будесонид, циклесонид

2. Галогенированные препараты делятся на фторированные и хлорированные:

- фторированные ИКГС: флунисонид, триамцинолона ацетонид, флутиказона пропионат [22].

Таблица 4. Классификация местных ГКС по степени активности

Класс (степень активности)	Лекарственные препараты
IV (очень сильные)	<i>Клобетазол</i> : 0,05% крем и мазь
III (сильные)	<i>Бетаметазон</i> (бетаметазона валерат, бетаметазона дипропионат): 0,05 и 0,1% крем и мазь <i>Гидрокортизон</i> (гидрокортизона бутират): 0,1% мазь, крем, эмульсия, раствор <i>Метилпреднизолона ацепонат</i> : 0,1% жирная мазь, мазь, крем, эмульсия <i>Мометазон</i> (мометазона фураат): 0,1% мазь, крем, раствор <i>Триамцинолона ацетонид</i> : 0,1% мазь <i>Флуоцинолона ацетонид</i> : 0,025% мазь, крем, гель, линимент <i>Флутиказон</i> (флутиказона пропионат): 0,005% мазь, 0,05% крем
II (средней силы)	<i>Алклометазон</i> (алклометазона дипропионат): 0,05% мазь и крем
I (слабые)	<i>Гидрокортизон</i> (гидрокортизона ацетат): 0,5 и 1% мазь <i>Преднизолон</i> : 0,5% мазь

Показания к системному применению ГК

- 1) Первичная и вторичная надпочечниковая недостаточность;
- 2) Ревматические заболевания: ревматизм, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Бехтерева, дерматомиозит, синдром Шегрена, системная склеродермия;
- 3) Аллергические реакции (ангионевротический отек, анафилактический шок, крапивница, контактный дерматит, аллергический ринит);
- 4) Заболевания легких (бронхиальная астма, аспирационная пневмония, саркоидоз, респираторный дистресс-синдром);
- 5) Злокачественные новообразования (рак молочной железы, лимфомы, лейкозы).
- 6) Заболевания ЖКТ (болезнь Крона, язвенный колит).
- 7) Другие аутоиммунные заболевания (гломерулонефрит, гепатит, тиреоидит, рассеянный склероз, миастения).

Показания к применению ГКС в стоматологической практике

- 1) лечение артрита височно-нижнечелюстного сустава (внутриуставно при одностороннем процессе);
- 2) лечение афтозного стоматита (местно);
- 3) лечение немикробного поражения слизистой оболочки полости рта – мультиформной экссудативной эритемы, пемфигуса, красного плоского лишая, десквамативного гингивита и др. (местно, длительно, а при тяжелых изъязвлениях слизистой - возможно и системное введение препаратов);
- 4) анафилактический шок, острая надпочечниковая недостаточность (системно).

Схемы применения ГКС

Непрерывная схема фармакотерапии ГКС осуществляется с учетом циркадных ритмов в соответствии с физиологическим суточным ритмом выработки гормонов корой надпочечников: 2/3 дозы – в ранние утренние часы (5-7 часов утра), 1/3 дозы – в первую половину дня.

Альтернирующая терапия ГКС – метод лечения, заключающийся в назначении ГКС средней продолжительности действия без выраженной минералокортикоидной активности (преднизолон, метилпреднизолон) однократно утром в 8.00 каждый 48 ч (подавление ГГНС осуществляется на 12-36 ч). Положительные свойства альтернирующей терапии проявляются только при длительном лечении ГКС.

Интермиттирующая терапия - метод лечения, заключающийся в назначении ГКС короткого действия без выраженной минералокортикоидной активности (преднизолон, метилпреднизолон) короткими курсами по 3- 4 дня с 3- 4-дневными интервалами между ними. Для проведения интермиттирующей терапии могут быть применимы ГКС длительного действия (дексаметазон, триамцинолон)

Пульс –терапия – быстрое в течение 30-60 минут парентеральное введение высоких доз метилпреднизолона (около 1 г) 1 раз в день на протяжении 3 дней.

Долговременная фармакодинамическая терапия – использование полусинтетических преоральных ГКС (преднизолон, метилпреднизолон) в физиологических или немного выше физиологических дозах с учетом циркадных ритмов на протяжении нескольких месяцев или лет.

Нежелательные реакции

1) **экзогенный синдром Иценко-Кушинга** – особый габитус, атрофия кожи, перераспределение жировой ткани по кушингоидному типу, отеки, гирсутизм, акне, стрии, остеопороз;

2) **влияние на углеводный обмен:** ГКС снижают поступление глюкозы в клетку, стимулируют процессы неогликогенеза и гликогенолиза, возможно развитие глюкозурии и сахарного диабета;

3) **влияние на белковый обмен:** ГКС повышают катаболизм мышечных белков, белков слизистой оболочки, в результате чего развивается атрофия кожи и мышц, мышечная слабость, стрии, похудание, кровоизлияния, замедление заживления ран;

4) **влияние на жировой обмен:** перераспределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу (усиление липолиза в тканях конечностей и стимуляция липогенеза в тканях груди, шеи, лица, живота, спины);

5) **влияние на водно-солевой обмен:** ГКС стимулируют синтез ферментов пермеаз в эпителиальных клетках дистальных канальцев почек, в результате чего в организме задерживаются ионы натрия и вода, вторично увеличивается потеря калия. ГКС угнетают всасывание кальция в кишечнике, способствуют выведению кальция из костной ткани в кровь, усиливает почечную экскрецию ионов кальция, способствуя развитию остеопороза;

6) **влияние на систему крови:** после однократного введения в крови обнаруживается снижение уровня лимфоцитов, базофилов, эозинофилов, моноцитов на фоне развития нейтрофильного лейкоцитоза, повышения уровня эритроцитов и

тромбоцитов в плазме крови (склонность к тромбозам). После завершения длительного курса терапии ГКС изменения в крови могут сохраняться в течение 1–4 недель;

7) влияние на сердечно-сосудистую систему: ГКС усиливают прессорное действие ангиотензина II и катехоламинов, способствуя повышению уровня АД, увеличивают частоту сердечных сокращений и сердечный выброс;

8) влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему – системное введение ГКС способствует угнетению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что сопровождается снижением АКТГ и ТТГ. ГКС снижают также выработку половых гормонов (эстрогенов, андрогенов);

Тяжесть синдрома отмены ГКС зависит от степени сохранности функции коры надпочечников. В случае непродолжительного введения низких доз ГКС у пациентов появляются слабость, недомогание, быстрая утомляемость, потеря аппетита, мышечные боли, обострение основного заболевания, повышение температуры. В тяжелых случаях, особенно при больших стрессах, может развиваться классический **аддисонический криз**, сопровождающийся рвотой, коллапсом, судорогами. Без введения глюкокортикоидов больные погибают от острой сердечно-сосудистой недостаточности.

9) снижение резистентности к инфекционным заболеваниям в результате угнетения иммунитета – возникает не ранее, чем через 2 недели постоянного приема;

10) поражение желудочно-кишечного тракта – развитие язв 12-кишки, желудка, особенно часто при одновременном применении с НПВП;

11) нарушения со стороны органа зрения: задняя субкапсулярная катаракта, повышение внутриглазного давления, глаукома, экзофтальм;

12) влияние на ЦНС: агрессивность, плаксивость, психоз, судороги, неустойчивое настроение;

13) другие нежелательные реакции: аллергические реакции, импотенция, вторичная аменорея, задержка роста у детей (необратимая при применении у детей до 1,5 лет), усиление аппетита.

Методы контроля нежелательных реакций ГКС

- наблюдение за динамикой массы тела;
- контроль уровня АД;
- исследование уровня глюкозы в крови и моче;
- контроль электролитного состава плазмы – с целью профилактики гипокалиемии возможно назначение препаратов калия;
- контроль за состоянием желудочно-кишечного тракта;
- контроль за состоянием костно-мышечной системы - наиболее выраженные изменения отмечаются в первые 6 месяцев после начала применения ГКС, применение альтернирующей схемы фармакотерапии не ослабляет костных поражений. Для профилактики и лечения рекомендуются препараты кальция, витамин Д, тиазидные диуретики с одновременным ограничением потребления натрия, бифосфонаты, половые гормоны.
- офтальмологическое обследование - измерение внутриглазного давления и исследование с помощью щелевой лампы для выявления катаракты;
- контроль за развитием инфекционных осложнений.

Относительные противопоказания к применению ГКС

СПИД, туберкулез, ветряная оспа, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, гипотиреоз, остеопороз, период вакцинации, беременность и кормление грудью, открытоугольная глаукома, аллергические реакции на ГКС в анамнезе, психозы, эпилепсия, сахарный диабет I и II типа, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия [7,8].

Контрольные тестовые вопросы по теме «Клиническая фармакология стероидных противовоспалительных препаратов»

- 1. Укажите нежелательные реакции глюкокортикостероидов**
 - А. Ульцерогенное действие, гипертензия, гипергликемия
 - Б. Угнетение дыхания
 - В. Дисбактериоз, вялость
 - Г. Зуд, диспепсия
 - Д. Тахикардии

- 2. Укажите, какой побочный эффект со стороны сердечно-сосудистой системы может наблюдаться при системном назначении глюкокортикоидов?**
 - А. Повышение уровня артериального давления
 - Б. Нарушение ритма
 - В. Задержка натрия и воды
 - Г. Повышение уровня холестерина крови
 - Д. Все перечисленное

- 3. Укажите, какой режим дозирования глюкокортикоидов наиболее предпочтителен для снижения риска угнетения функции надпочечников**
 - А. Назначение гормональной терапии вечером
 - Б. Назначение гормональной терапии ночью
 - В. Назначение гормональной терапии в первой половине дня**
 - Г. Равномерное назначение гормональной терапии в течение суток
 - Д. Все перечисленное

- 4. Противовоспалительный эффект глюкокортикоидов обусловлен**
 - А. Ингибированием ЦОГ-1
 - Б. Ингибированием ЦОГ-2
 - В. Ингибированием ЦОГ-3
 - Г. Ингибированием липоксигеназы
 - Д. Ингибированием фосфолипазы A₂ за счет регуляции синтеза липокортина

- 5. Укажите препарат, обладающий максимальным минералокортикоидным эффектом**
 - А. Гидрокортизон**
 - Б. Преднизолон
 - В. Дексаметазон
 - Г. Метилпреднизолон
 - Д. Флутиказона фуроат

- 6. Наиболее предпочтительным для пульс-терапии считается**
 - А. Преднизолон
 - Б. Гидрокортизон
 - В. Метилпреднизолон**
 - Г. Дексаметазон
 - Д. Триамцинолон

- 7. Задержку натрия и воды практически не вызывает**
 - А. Преднизолон
 - Б. Гидрокортизон
 - В. Метилпреднизолон

Г. Дексаметазон

Д. Триамцинолон

8. Противовоспалительная активность наиболее выражена у следующего представителя группы глюкокортикостероидов

А. Преднизолон

Б. Гидрокортизон

В. Метилпреднизолон

Г. Дексаметазон

Д. Флутиказон

9. Альтернирующий режим терапии глюкокортикоидами – это

А. Использование различных доз ГКС в течение суток

Б. Постепенное снижение дозы ГКС при отмене

В. Использование двойной дозы ГКС через день

Г. Использование ГКС в виде коротких курсов (3-4 дня)

Д. Одновременное использование 2 (основного и альтернативного) ГКС у одного пациента

10. Один из перечисленных ниже эффектов не характерен для преднизолона

А. Гипонатриемия

Б. Гипокальциемия

В. Гипергликемия

Г. Артериальная гипертензия

Д. Тромбоцитоз

Контрольные задачи по теме «Клиническая фармакология стероидных противовоспалительных препаратов»

Задача 1. Больная Н., доставлена в травматологический пункт с закрытым переломом левой лучевой кости. Из анамнеза стало известно, что пациентка страдает ревматоидным артритом и регулярно получает ГК терапию. При рентгенологическом обследовании выявлен диффузный остеопороз. Какая вероятная причина предрасположенности больной к переломам? Какие препараты можно рекомендовать больной для восстановления структуры костной ткани?

Задача 2. Больному с ревматоидным артритом проводили противовоспалительную терапию. Спустя полгода с момента лечения он стал отмечать нарушения сна, боли в животе, увеличение массы тела. При обследовании – артериальная гипертензия, гипергликемия, глюкозурия, лимфоцитопения, эозинопения. Какую противовоспалительную терапию мог получать пациент? Каковы причины возникших осложнений?

Задача 3. Назовите синтетический глюкокортикоид, по глюкокортикоидной активности в 3 раза сильнее гидрокортизона, а по минералокортикоидной активности уступающий ему, относящийся к глюкокортикоидам со средней продолжительностью действия (преднизолон)

Задача 4. Какое глюкокортикоидное ЛС обладает несколько большей (на 20%) по сравнению с преднизолоном глюкокортикоидной активностью, минимальным минералокортикоидным действием, реже вызывает нежелательные реакции особенно изменения психики, аппетита, язвочное действие (метилпреднизолон)

Задача 5. Какой из фторированных глюкокортикоидов обладает более сильным (на 20%) и длительным глюкокортикоидным действием, чем преднизолон. Не имеет минералокортикоидной активности. Чаще вызывает нежелательные реакции, особенно со стороны мышечной ткани (миопатия) и кожи (стрии, кровоизлияния, гирсутизм).

Раздел 6. Клиническая фармакология местных анестетиков

6.1. Понятие об общей и местной анестезии

Боль – это сложный физиологический процесс, представляющий собой реакцию организма на сильные раздражители механической, химической или физической природы. Боль связана с экзогенными и эндогенными воздействиями и осуществляет защитную роль, обеспечивает самосохранение организма. Однако, сильная и длительная боль приводит к истощению ресурсов организма и может вызывать значительные нарушения жизненно важных функций.

Местные анестетики — это лекарственные препараты, которые приводят к потере чувствительности в определенном участке тела. При этом сохраняется сознание у больного, в отличие от средств для наркоза. Потерю болевой чувствительности обеспечивает блокада проведения импульсов в нервных волокнах. По окончании действия местных анестетиков чувствительность нервных окончаний полностью восстанавливается.

Требования, которые предъявляются к местным анестетикам:

- Высокая эффективность действия;
- Быстрое наступление анестезии;
- Достаточная продолжительность действия;
- Минимальная токсичность;
- Отсутствие раздражающего действия на ткани.

Механизм действия.

Местный анестетик переходит в катионную ионизированную форму, накапливаясь в окончаниях нервных волокон, в щелочной среде. Он связывается с рецепторами, которые находятся на внутренней стороне поверхности клеточной мембраны, и вызывает блокаду Na⁺-каналов, что препятствует возникновению потенциала действия и нарушает проведение импульса. В кислой среде, которая характерна для воспалительного процесса, не происходит образования катионных ионизированных форм, и, следовательно, эффективность местного анестетика снижается. По этой причине при воспалительных процессах (периодонтите, периостите и др.) не удается достичь удовлетворительного обезболивания.

Выключение различных видов чувствительности под влиянием местных анестетиков происходит в определенной последовательности:

- 1) болевая, температурная, вкусовая, тактильная;
- 2) блокада симпатических волокон и расширение сосудов;
- 3) блокада двигательных волокон.

Восстановление проводимости по нервам происходит в обратном порядке.

Для введения местных анестетиков используются специальные многоразовые шприцы, в которых имеется специальное углубление для введения карпулы – это герметичная ампула с анестетиком.

За счет тонкой иглы карпульных шприцов обеспечивается безболезненность введения препарата без травматизации тканей. Карпула (или картридж) - стеклянный цилиндрический контейнер с силиконовым поршнем с одного конца и силиконовой пробкой и металлическим колпачком с другого конца.



Рис. 4. Пример шприца для введения местного анестетика.

Виды местной анестезии

Поверхностная (аппликационная, терминальная) – для ее проведения используются местные анестетики, которые хорошо проникают в верхние слои кожи и слизистой оболочки. Препараты в виде геля, раствора, мази, аэрозоля определенной концентрации наносятся стерильным ватным тампоном или пальцами на кожу или слизистую оболочку. Препарат может проникать на глубину до 3 мм. Эффект достигается через несколько минут и продолжается до 20-40 минут. Для поверхностной анестезии применяются следующие местные анестетики: тетракаин (0,5%), лидокаина (10% аэрозольный раствор, 5% гель, 2– 5% мазь), пиромекаин (0, 5-1-2 %), а также бензокаин (порошок, таблетки, мазь, свечи).

Инфильтрационная анестезия – часто применяемый вид анестезии в стоматологии в челюстно-лицевой хирургии, при лечении или удалении зубов, при работе на альвеолярном отростке. Техника инфильтрационной анестезии заключается в послойном последовательном "пропитывании" тканей местным анестетиком. Анестетик вводится под- и внутри слизистой оболочки, внутрикостно, надкостнично, в периодонтальную щель. Продолжительность действия – около 60 минут, что обеспечивает возможность проведения манипуляций среднего уровня сложности – терапии сложного (глубокого) кариеса, дэпульпирования, эндодонтического лечения. Для инфильтрационной анестезии применяются местные анестетики: лидокаин, прокаин, тримекаин, бупивакаин, мепивакаин, артикаин.

Проводниковая анестезия – один из основных видов местной анестезии в практике стоматолога. Техника проведения: путем введения раствора местного анестетика в параневральное пространство обеспечивается блокада передачи нервного импульса по нервному стволу (нерву, сплетению) во время стоматологических процедур. В результате этого достигается эффект «отключения» целого участка челюсти, а не только больного зуба. Применяется данная разновидность чаще всего при необходимости провести лечение или удаление сразу нескольких зубов, расположенных рядом. Время действия – от 1,5 до 2 часов. Местные анестетики, применяемые для проводниковой анестезии: лидокаин, прокаин, тримекаин, мепивакаин, артикаин, бупивакаин.

Интралигментарная анестезия (внутрисвязочная). Особенностью данной анестезии считается оказание большего давления при введении препарата. Проникновение во внутрикостное пространство обеспечивается за счет равномерного распределения средства в периодонтальном пространстве. Начинает действовать практически мгновенно - спустя 20-45 секунд. Продолжительность действия – от 20 до 30 минут.

Внутрикостная анестезия. Решение о применении этого вида анестезии принимается стоматологом в том случае, когда невозможно использование остальных видов анестезии. Может применяться при удалении и лечении жевательных зубов на нижней челюсти (моляров), операциях на альвеолярном отростке. Создается отверстие в костной ткани с помощью специального бора после рассечения слизистой оболочки, игла вводится в сделанное отверстие, раствор местного анестетика доводится до губчатого вещества под ощутимым давлением. Препарат эффективен при относительно малых дозах, что можно считать преимуществом при выборе данной разновидности анестетика. Время действия – от 60 минут.

Стволовая анестезия. Применяется данный вид анестезии в том случае, когда врач планирует хирургические манипуляции в челюстно - лицевом аппарате. Эта разновидность анестезии подразумевает воздействие на ветви тройничного нерва у самого основания черепа. Местная анестезия распространяется одновременно на верхнюю и нижнюю челюсти [23].

Вазоконстрикторы, применяемые при местной анестезии.

Местные анестетики за счет блокады симпатических нервных волокон вызывают расширение сосудов, что приводит к «уходу» анестетика в кровеносное русло и уменьшает продолжительность действия местного анестетика. Для пролонгации анестезирующего эффекта и снижения системного действия к местному анестетику добавляют вазоконстриктор в концентрации (1:100 000, 1:80 000). Введение сосудосуживающих средств в раствор замедляет всасывание местных анестетиков, уменьшает кровоток в месте инъекции, увеличивает продолжительность действия препарата. Это позволяет применять меньшую дозу местного анестетика и соответственно снизить проявление токсичности препарата. В качестве вазоконстрикторов используют эпинефрин, левонордефрин и фелипрессин. Чаще применяют эпинефрин. Продолжительность действия анестетиков с вазоконстриктором (эпинефрин 1:200 000) для прокаина составляет до 60 мин, для артикаина, лидокаина, мепивакаина — до 3 ч, для бупивакаина — до 6 ч. Левонордефрин и фелипрессин используют в импортных анестетиках, не зарегистрированных в России [24].

6.2. Клиническая фармакология местных анестетиков

Классификация местных анестетиков

По продолжительности действия:

- *короткой продолжительности* (≤ 30 мин) – прокаин (новокаин), мепивакаин (скандонест);
- *средней продолжительности* (1-1,5 ч) – лидокаин, артикаин;
- *длительней продолжительности* (≥ 2 ч) – бупивакаин (максикаин, маркаин).

По силе обезболивающего действия местные анестетики условно разделяют на:

- *слабые:* прокаин (новокаин);
- *средней силы действия:* лидокаин, мепивакаин;
- *сильные:* бупивакаин.

Чем сильнее действие анестетика, тем выше его токсичность.

Классификация местных анестетиков по химической структуре.

Сложные эфиры ароматических кислот:

- *производные бензойной кислоты* – кокаин (в настоящее время не применяется в РФ)
- *производные ПАБК* – прокаин (новокаин), бензокаин (анестезин), тетракаин (дикаин)

Замещенные амиды ароматических кислот:

- *производные ацетанилида* – лидокаин, бупивакаин (максикаин, маркаин), мепивакаин (скандонест), ропивакаин (нарופן)

• *производные тиофенкарболовой кислоты* – артикаин (ультракаин, убистезин, септанест)

Местные анестетики являются липофильными веществами, что способствует хорошему проникновению через мембрану нервного волокна, состоящую из липидов. Чем выше растворимость анестетиков в жирах, тем легче он проникает через мембраны и тем выше его эффективность. При этом он лучше поступает в кровь через стенки капилляров, что увеличивает его токсичность. Липофильность местных анестетиков обуславливает не только их эффективность, но и токсичность. Анестетики после местного применения могут абсорбироваться и попадать в кровоток. Местные анестетики, которые образуют прочные связи с белками, имеют более длительный период действия и меньшую токсичность (мепивакаин — 70%, бупивакаин — 90%). При сердечной недостаточности уменьшается клиренс местных анестетиков в плазме крови и степень проявления их токсичности резко возрастает. Нарушение функции почек играют незначительную роль.

Эфирная группа местных анестетиков более старая группа, но препараты менее токсичные с более короткой продолжительностью действия, т.к. быстро метаболизируются плазменной холинэстеразой. Один из метаболитов производных ПАБК (прокаина), парааминобензойная кислота, часто вызывает аллергические реакции вплоть до анафилактического шока.

Местные анестетики из амидной группы (лидокаин, бупивакаин, ропивакаин) обладают быстрым началом действия, намного устойчивее, лучше выдерживают снижение pH, что возникает при воспалении, и значительно реже вызывают аллергические реакции.

Амиды подвергаются биотрансформации в основном в печени (N-дезалкилирование и гидролиз). У пациентов с патологией печени могут быть в большей степени выражены побочные эффекты при применении амидов. При наличии у пациента сниженной активности холинэстеразы плазмы (генетический дефект по гену холинэстеразы, беременные женщины, новорожденный и т.д) повышается вероятность появления токсического действия при применении местных анестетиков.

Местные анестетики суживают сосуды при малых концентрациях и расширяют в более высоких. Некоторые препараты обладают противоаритмическим действием (например, лидокаин, тримекаин, пиромекаин), снижают возбудимость сердечной мышцы, или оказывают ганглиоблокирующий эффект (например, прокаин), который вызывает падение АД [4].

Характеристика препаратов группы эфиров ароматических кислот.

Бензокаин применяют для поверхностной анестезии при лечении стоматита в комбинированных препаратах в виде спрея и пастилок (например, «Септолете плюс»).

Тетракаин применяется только для поверхностной анестезии в виде раствора концентрации 0,5%- 2,0%. В виде паст применяется для девитализации пульпы и при манипуляциях в ротовой полости (снятие оттисков) при повышенном рвотном рефлекс у пациента. Обезболивание наступает через 1–2 мин. Тетракаин входит в состав в жидкость для обезболивания твердых тканей зуба и в состав мышьяковистой пасты. У детей препарат не применяется в связи с высокой токсичностью. Максимальная доза для взрослых составляет 0,09 г однократно (3 мл 3%раствора).

Прокаин (новокаин) Для инфильтрационной анестезии применяется раствор в концентрации 0,25–0,5%, для проводниковой анестезии – 1–2% растворы. Белый кристаллический порошок, легко растворим в воде. Прокаин имеет слабые анестезирующие свойства. Продолжительность анестезии 15–20 мин. Препарат теряет свою активность в зоне воспаления. При проводниковой анестезии, используют не более 100 мл 1% раствора и 30 мл 2% раствора анестетика. Для усиления анестезии и пролонгации действия к растворам прокаина добавляют 0,1% раствора эпинефрина (0,1 мл на 5–10 мл раствора анестетика). Проявления токсического действия у пациента могут

проявляться в виде головокружения, общей слабости, артериальной гипотонии вплоть до коллапса, судорог. Форма выпуска: 0,25% и 0,5% растворы в ампулах по 1; 2; 5; 10; 20; 2% раствор в ампулах по 1; 2; 5 и 10 мл.

Характеристика препаратов группы амидов ароматических кислот.

В стоматологической практике играют основную роль в местной анестезии. **Лидокаин** универсальный местный анестетик, который применяют при всех видах местной анестезии. Белый кристаллический порошок. Хорошо растворим в воде и спирте. В зоне воспаления эффективность и выраженность анестезии не снижается. Лидокаин в четыре раза эффективнее прокаина, но и в два раза токсичнее. Оказывает более сильное и продолжительное действие в сравнении с прокаином. Для поверхностной анестезии применяют 10% раствор, 5% гель, 2–5% мазь. Обезболивание наступает через 30–60 с, продолжительность действия 15 мин. Для инфильтрационной анестезии применяют 0,25%–0,5% растворы, для проводниковой анестезии – 1%–2% раствора. Для пролонгирования эффекта лидокаина в качестве вазоконстриктора используют 0,1% раствор эpineфрина в соотношении 0,1 мл на 10 мл раствора анестетика. Комбинированные препараты, содержащие лидокаин-эмла и акриол (лидокаин и прилокаин, крем), катеджель с лидокаином (лидокаин с хлоргексидином, гель для местного применения), лидокаин асепт (спрей с хлоргексидином).

Препарат противопоказан пациентам с тяжелой патологией печени, так как способен аккумулируется в печени и вызывать токсический гепатит. Лидокаин оказывает слабое гипотензивное действие, а также может уменьшать сократительную способность миокарда. При попадании раствора внутривенно, эти эффекты могут быть более выражены вплоть до коллапса. Поэтому необходимо соблюдать технику введения препарата при местной анестезии, а также обеспечить ограничение передвижений больного после анестезии. В связи с угнетающим влиянием лидокаина на миокард, препарат противопоказан при выраженной сердечно-сосудистой недостаточности и атриовентрикулярной блокаде. Могут возникнуть осложнения при сочетании введения лидокаина с β -адреноблокаторами и миорелаксантами. Не рекомендовано использовать при сердечно-сосудистой недостаточности, тяжелой миастении, патологии печени и почек. Форма выпуска: 2% раствор в ампулах по 2 мл анестетика; 5% лидокаиновая мазь и 10% аэрозоль лидокаина.

Артикаин. По анестезирующей эффективности он превосходит прокаин в 4 раза, а лидокаин в 1,5 раза. Артикаин менее токсичен, чем ЛС на основе мепивакаина. Обезболивающий эффект наступает через 1–3 мин при инфильтрационной анестезии и через 3–5 мин при проводниковой. Продолжительность анестезии составляет 25–30 мин. Характеризуется большой шириной терапевтического действия, что делает его препаратом выбора в детской стоматологии, у пациентов с патологией печени и почек и у пожилых пациентов. Артикаин рекомендуется применять для местной анестезии у беременных женщин, так связываясь с белками плазмы крови, препарат практически не проникает через плацентарный барьер. Максимальная доза ЛС для взрослых пациентов равна 7 мг/кг, или 12,5 мл, что составляет 7 капсул. Для удаления зуба или экстирпации пульпы обычно используют одну капсулу (1,7 или 1,8 мл). Максимальная доза артикаина для детей в возрасте от 4 до 12 лет составляет 5 мг/кг. При передозировке артикаина наблюдаются: снижение АД, рвота, тошнота, нарушение дыхания, угнетение сердечной деятельности, судороги. Возможно развитие аллергической реакции. Не рекомендуют применять ЛС при декомпенсированной сердечной недостаточности, глаукоме, бронхиальной астме, сахарном диабете, повышенной чувствительности к сульфитам, у пациентов, принимающих неселективные β -адреноблокаторы и антидепрессанты.

Местные анестетики комбинированные на основе артикаина с эpineфрином: альфакаин, ультракаин Д-С, цертакаин, убистезин, брилокаин, артифрин, септанест

Из производных артикаина наибольшее распространение в стоматологической практике получили следующие препараты:

Артикаин с эпинефрином представляет собой 4% раствор для инъекций с концентрацией вазоконстриктора — эпинефрина битартрата — 1:200 000 и 1:100 000 (форте). Препарат выпускается в виде картриджей для карпульных шприцов объемом 1,8 мл с цветовой маркировкой (в зависимости от концентрации входящего в его состав вазоконстриктора).

Ультракаин Д-С содержит в 1 мл 4% раствора артикаина — 40 мг, эпинефрина — 0,005 мг, хлорида натрия — 1 мг, метабисульфита натрия — 0,5 мг, воды для инъекций — 1,7 мл. Ультракаин Д-С форте содержит эпинефрин — 0,01 мг (1:100 000).

Ультракаин Д (4% артикаин без эпинефрина). Продолжительность анестезии Ультракаином Д составляет примерно 20 мин. Отсутствие вазоконстриктора и консерванта натрия метабисульфита позволяет использовать ЛС для пациентов с аллергией, тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, в геронтологической и детской стоматологии, а также для работы с соматически здоровыми пациентами, которым необходимо непродолжительное вмешательство, или при использовании малых объемов анестетика (например, в области резцов и клыков). ЛС безопасно для беременных и кормящих.

Артикаин выпускают без эпинефрина и с разной концентрацией эпинефрина в картриджах, надписи на которых нанесены различным цветом в зависимости от концентрации вазоконстриктора. Так, картриджи Ультракаина Д-С (40 мг артикаина + 0,005 мг/мл эпинефрина) имеют зеленую маркировку, Ультракаина Д-С форте с концентрацией 1:100 000 — синюю, а картриджи Ультракаина Д, не содержащие эпинефрин, имеют цветовую индикацию серого цвета. Данная цветовая индикация снижает возможность ошибки при выборе анестетика.

Септанест содержит в своем составе этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА), что повышает риск развития аллергической реакции.

В убистезине содержание сульфитов меньше на 10%.

Мепивакаин (Скандонест, Мепивастезин). Хорошо всасывается. В печени под воздействием микросомальных оксидаз подвергается метаболизму с образованием неактивных метаболитов. Период выведения — 114 мин. Выводится почками. В стоматологической практике применяют в карпулах 3% раствор без вазоконстриктора и 2% раствор с вазоконстриктором (левонордефрином). Максимальная доза — 4,4 мг/кг. При передозировке препарата отмечают эйфорию, депрессию, нарушение речи, брадикардия, артериальная гипотензия, угнетение дыхания, судороги, кома. С осторожностью следует использовать препарат у беременных и пациентов с патологией печени, у которых снижена активность микросомальных ферментов. Продолжительность анестезии составляет около 40 мин. Обезболивание пульпы при применении 3% раствора без вазоконстриктора составляет 8–10 мин от начала анестезии. Мепивакаин рекомендован пациентам, которым противопоказаны вазоконстрикторы. Но иногда может применяться комбинированный препарат мепивакаина и эпинефрина - скандинибса форте.

Бупивакаин в 16 раз сильнее прокаина, но и в 8 раз токсичнее. Местная анестезия наступает медленнее, чем у лидокаина, но продолжается дольше — от 3 до 12 ч. Применяют в виде 0,5% раствора в сочетании с эпинефрином при обычных стоматологических вмешательствах, а также при травматологических манипуляциях в челюстно-лицевой хирургии, где бупивакаин обеспечивает послеоперационное обезболивание.

Дозу определяют из расчета 2 мг на 1 кг массы тела.

Возможность применения анестетиков без вазоконстрикторов.

При наличии у пациента заболеваний сердечно-сосудистой системы нежелательно назначать вазоконстрикторы. Но если есть необходимость назначить эпинефрин, то его доза не должна превышать 0,04 мг.

Мепивакаин и лидокаин **без вазоконстрикторов** могут также применяться у пациентов с эндокринной патологией и сопутствующими соматическими заболеваниями. Пациентам с бронхиальной астмой и аллергическими состояниями лучше вводить 3% мепивакаин без вазоконстриктора (не содержит сульфитов).

При удалении подвижных зубов применяется инфильтрационная анестезия с использованием 2% раствора лидокаина. Не рационально применять при лечении кариеса и пульпита. При использовании 3% раствора мепивакаина анестезия более сильная, длительностью до 45 мин, не вызывает вазодилатации, что позволяет использовать его без вазоконстрикторов. При инфильтрационной анестезии можно провести депульпирование зубов. Наиболее эффективный вариант анестезии 4% раствором Ультракаина Д.

Рекомендации для подбора анестетика в стоматологии.

У стоматолога в амбулаторной практике должно быть не менее трех разных анестетиков.

1. **Для непродолжительных стандартных процедур** — применяются анестетики средней силы со стандартным количеством вазоконстриктора, например 2% мепивакаин с эpineфрином 1:100 000. При удалении зубов и депульпировании рекомендуется использовать более сильный анестетик, например, 4% артикаин с эpineфрином 1:200 000.
2. **Для травматических и длительных вмешательств** необходимо предусмотреть «анестетик резерва» — 4% артикаин с эpineфрином 1:100.
3. **Для больных из группы риска** — у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями — **рекомендуется применять анестетики без вазоконстрикторов**: лидокаин, мепивакаин, артикаин.

Особенности проведения местной анестезии при беременности. Закладка всех жизненно важных органов и систем у плода происходит в период до 12-14 недель, и применение местных анестетиков в этот период может иметь негативные последствия. Но ситуация может быть, экстренная и возникнет необходимость обезболивания. Также не рекомендуется применять анестезию на последнем месяце беременности из-за лишнего стресса, который может спровоцировать преждевременные роды. Самый безопасный период для лечения и применения местных анестетиков – второй триместр от 14 по 28 неделю. В этот период уже полностью сформирован плод и плацента, поэтому применение лекарственных препаратов стоматологом безопасно для матери и ребенка. Препаратами выбора для беременных женщин являются артикаин и лидокаин. Не желательно применение мепивакаина из-за его способности проникать через плацентарный барьер.

При беременности желательно применять лидокаин и артикаин без эpineфрина. При грудном вскармливании при использовании лидокаина и артикаина с эpineфрином нет необходимости прерывать кормления грудью, так как в грудном молоке не обнаруживаются клинически значимых концентраций этих лекарственных препаратов.

Особенности применения местных анестетиков в детской стоматологии. Перед применением местной анестезии у ребенка необходимо собрать анамнез у родителей: встречались ранее аллергические реакции на лекарственные препараты, соматические заболевания, уточнить возраст, общее состояние ребенка и характер стоматологического заболевания. Местную анестезию, как правило, применяют у ребенка старше 4 лет. У детей до 4 лет безопасность применения местных анестетиков недостаточно изучена. Очень важно правильно подобрать дозировку анестетика на детском стоматологическом приеме. Рекомендуется выбирать дозировку исходя из массы тела ребенка. Но у детей с избыточным весом расчеты проводятся без учета жировой ткани. Стоматолог может использовать специальные таблицы с рассчитанными весом ребенка и соответствующей ему дозой анестетика. В стоматологии применяют вазоконстрикторы в разведении с МА 1:100 000 или 1:200 000. Для стоматологических манипуляций в детском возрасте показана концентрация адреналина 1: 200 000. В странах Европы стоматологи начали использовать в детской практике анестетики на основе 4% артикаина с эpineфрином 1:400 000. Этот раствор анестетика обеспечивает длительное время обезболивания для

проведения стоматологического лечения у детей. Но в настоящее время в РФ данные анестетики не сертифицированы, однако ведется работа по их внедрению в отечественную стоматологию [25].

При лечении детей нужно учитывать, что концентрация вазоконстриктора влияет только на продолжительность анестезии, но не влияет на силу его действия. Поэтому нецелесообразно использование анестетика с высоким разведением вазоконстриктора при небольших стоматологических вмешательствах у детей.

Дети с тяжелыми соматическими патологиями имеют большой риск развития осложнений, поэтому для проведения коротких стоматологических манипуляций показаны анестетики без вазоконстриктора.

У пациентов пожилого возраста доза анестетика зависит от возраста и уменьшается: с 70 лет — на 1/3, а с 80 лет — в 2 раза.

Побочные эффекты МА и медикаментозная помощь при их развитии.

При применении местных анестетиков из эфирной группы чаще всего могут возникать аллергические реакции. Это обусловлено образованием метаболитов парааминобензойной кислоты. Также возникновение аллергических реакций при применении местных анестетиков из группы эфиров могут возникнуть у пациентов с повышенной чувствительностью к сульфаниламидам и тиазидным диуретикам. Местные анестетики амидной группы крайне редко вызывают аллергические реакции в отличие от местных анестетиков эфирной группы. Аллергические реакции могут проявляться в виде местных и системных реакций. При местных проявлениях на кожных покровах можно наблюдать высыпания в виде крапивницы, гиперемии, отек, зуд. Системные аллергические реакции проявляются эритематозными или уртикарными высыпаниями, бронхоспазмом, нарушением работы сердца, снижением АД, анафилактическим шоком.

Для профилактики аллергических реакций перед введением местного анестетика необходимо собрать у пациента аллергологический анамнез.

При легких аллергических реакциях. Клинические проявления: покраснение, зуд, крапивница, местный отек. Помощь - ввести в/м 2 мл дифенгидрамина (хлоропирамин, клемастин).

При отеке Квинке. Клинические проявления: удушье в следствие отека тканей в области верхних дыхательных путей, отек век, губ, кашель, возможна асфиксия. Помощь: п/к вводят 0,3–0,5 мл 0,1% раствора эпинефрина, в/в — преднизолон 60–90 мг или дексаметазон 8–20 мг, в/м — 2 мл дифенгидрамина или хлоропирамина.

При бронхоспазме используют ингаляционные адреномиметики (фенотерол, сальбутамол), в/в вводят 5–10 мл 2,4% раствора аминофиллина.

Анафилактический шок. Клинические проявления: бронхоспазм, кашель, одышка, возможна потеря сознания, поражение кожи в виде генерализованной крапивницы, зуда, эритемы, отека губ, языка, век, небного язычка, резкое снижение АД и развитие коллапса, спастические боли в животе, рвота.

Помощь:

1) Немедленно – прекратить введение препарата, уложить больного, поднять нижние конечности, вызвать бригаду скорой помощи или реанимационную бригаду;

2) Немедленно – ввести внутримышечно в верхнюю треть переднелатеральной поверхности бедра р-р эпинефрина 0,1% 0,5 мл взрослым (возможно введение через одежду). Для детей – расчет дозы эпинефрина: 0,01 мг/кг веса, максимум – 0,3 мл. При необходимости продолжать введение эпинефрина каждые 5 - 10 минут до 3 раз до обеспечения венозного доступа;

3) Обеспечить венозный доступ. При неэффективности проводимой терапии эпинефрин нужно ввести внутривенно струйно (1 мл раствора эпинефрина 0,1% разводят в 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия) при мониторинге сердечной деятельности.

4) Начать внутривенное введение 0,9% р-ра натрия хлорида (1000–2000 мл).

5) Следующими вводят глюкокортикоиды: внутривенно капельно или внутривенно струйно: дексаметазон 8– 32 мг, преднизолон 90–120 мг, метилпреднизолон 50–120 мг; для детей: преднизолон 2–5 мг/кг, метилпреднизолон 1 мг/кг, максимум 50 мг. При внутривенном введении препараты глюкокортикоидов предварительно разводят с 0,9% раствором натрия хлорида. Доза глюкокортикоидов подбирается индивидуально в зависимости от тяжести клинических проявлений.

6) При сохраняющемся бронхоспазме необходимо применение бронхолитиков, например, раствор сальбутамола через небулайзер или аминофиллин 2,4%-10 мл внутривенно медленно в течение 10 мин.

7) Применение антигистаминных препаратов (клемастин, хлоропирамин, дифенгидрамин) возможно только на фоне полной стабилизации гемодинамики, так как они могут вызвать снижение АД. Рекомендуемые дозировки клемастин 0,1%-2 мл (2 мг) взрослым для внутривенного или внутримышечного введения; детям - внутримышечно по 25 мкг/кг/сут.

Токсическое влияние на органы и системы.

ЦНС: головная боль, головокружение, шум в ушах, онемение языка и губ, двигательная заторможенность, расстройством зрения. При тяжелой интоксикации могут появиться мышечные подергивания, судороги, утрата сознания и кома. В отдельных случаях возможны тонико-клонические судороги, для устранения которых используется диазепам 10-20 мг внутривенно. Для профилактики введения раствора анестетика в сосуд рекомендуют медленное его введение — одна карпула (ампула) в течение минуты [26].

Сердечно-сосудистая система: угнетение сократительной способности миокарда, автоматизма, возбудимости и проводимости. Резко снижается тонус периферических сосудов, что может привести к коллапсу. Введение бупивакаина в сосуд может вызвать коллапс, часто устойчивый к терапии из-за высокой способности этих препаратов связываться с белками плазмы и тканей.

Помощь: при резком снижении АД пациента переводят в горизонтальное положение и приподнимают ножной конец. Если не удастся добиться нормализации АД, нужно в/м ввести 0,5–1мл фенилэфрина. При отсутствии эффекта в/в вводят реополиглюкин (400 мл) с допамином (5 мл 4% раствора). Необходимо обеспечить ингаляцию кислорода. При редком сердечном ритме используют атропин и добутамин. При фибрилляции желудочков в/в вводят амиодарон. При асистолии проводят закрытый массаж сердца и электростимуляцию сердца на фоне в/в введения эпинефрина и атропина. При выполнении инфильтрационной анестезии с применением высокой концентрации вазоконстриктора возможно прекращение кровообращения в пульпе зуба до 30 мин и **развитие пульпита (периодонтита)**. Длительный спазм сосудов в области удаленного зуба препятствует образованию кровяного сгустка в лунке зуба, что может привести к возникновению альвеолита.

Осложнения, связанные с нарушением методики анестезии.

Ранение сосудов с образованием гематомы. Незначительное кровотечение останавливают нажатием на место укола пальцем. Кровотечение из крупных сосудов останавливают сильным нажатием руки, сомкнутой в кулак, с последующим наложением пузыря со льдом. Для предупреждения нагноения гематомы назначают антибиотики. Боль снимают анальгетиками. Ишемия участков кожи лица возникает при проводниковой анестезии. Проходит самостоятельно. Повреждение нервных стволов чаще наблюдается при инфраорбитальной анестезии. Возникают парестезии и боль. Назначают карбамазепин, антигистаминные препараты, витамины группы В, физиотерапевтические процедуры, анальгетики.

Местные и системные осложнения могут вызывать некоторые добавки, входящие в состав препарата местного анестетика.

В раствор анестетика добавляют парабены, обладающие антибактериальными свойствами и обеспечивающие консервацию местных анестетиков. Парабены (этил и

метилпарабены) применяют также в зубных пастах и используют для изготовления лекарственных препаратов. Но эти корскванты способны вызывать развитие аллергических реакций чаще, чем сами местные анестетики. В комбинированные препараты, содержащие местный анестетик и эпинефрин добавляют сульфит натрия, который препятствует окислению эпинефрина. Сульфит натрия может вызвать бронхоспазм у пациентов, страдающих бронхиальной астмой. Карпулы, содержащие местный анестетик состоят из стекла, через которое возможно прохождение солей тяжелых металлов в раствор местного анестетика и в следствие этого возникает интоксикация у пациента. Для профилактики и нейтрализации солей тяжелых металлов, в раствор местного анестетика добавляют динатриевую соль ЭДТА для образования нетоксичного соединения с ионами тяжелых металлов. ЭДТА может вызывать местное раздражение тканей. Некоторые фирмы внутреннюю поверхность карпул покрывают слоем силикона, что устраняет необходимость добавления ЭДТА.

Взаимодействие местных анестетиков с лекарственными средствами.

С целью пролонгирования действия, к местным анестетикам добавляют вазоконстрикторы. Кроме усиления и удлинения продолжительности действия, добавление сосудосуживающих средств уменьшает резорбтивное действие и снижает кровотечение из тканей. Доза эпинефрина для детей составляет 10 мкг/кг, для взрослых — 200–250 мкг. Существует опасность применения вазоконстрикторов в некоторых анатомических областях (нос, пальцы) в виде нарушения регионарного кровотока, что приводит к ишемии или некрозу органа. Добавление натрия бикарбоната к растворам местных анестетиков повышает рН и концентрацию неионизированных свободных оснований, что приводит к возрастанию скорости диффузии и ускоряет развитие блокады периферических нервов. Следует учитывать, что усиливают действие местных анестетиков лекарственные препараты: неостигмин, хлорпромазин, препараты калия, индометацин, хлорамфеникол и др. Снижают активность и сокращают продолжительность действия амидных местных анестетиков: теофиллин, фенobarбитал, фенитоин и др. Местные анестетики оказывают отрицательное влияние на функцию миокарда и кардиодепрессивное действие могут усилить амиодарон, верапамил, β-адреноблокаторы, хинидин. Совместное применение МА с аминогликозидами и с полимиксином способствует угнетающему действию на нервно-мышечную передачу.

Контрольные тестовые вопросы по теме «Клиническая фармакология местных анестетиков»

1. Выключение чувствительности под влиянием местных анестетиков происходит в последовательности:

- А. Тактильная, болевая, температурная вкусовая
- Б. Болевая, тактильная, вкусовая, температурная
- В. Болевая, тактильная, вкусовая, температурная
- Г. Болевая, температурная, вкусовая, тактильная**
- Д. Вкусовая, болевая, тактильная, температурная

2. Требование, которое предъявляется к местным анестетикам:

- А. Неизбирательность действия
- Б. Длинный латентный период
- В. Высокая эффективность при местной анестезии**
- Г. Стойкость при хранении и стерилизации
- Д. Резорбтивное действие

3. Механизм действия местных анестетиков?

- А. Блокада кальциевых каналов
- Б. Активация натриевых каналов
- В. Блокада натриевых каналов**
- Г. Ингибирование фосфодиэстеразы
- Д. Блокада калиевых каналов

4. Эпинефрин пролонгирует действие анестетиков по причине:

- А. Увеличивается поступление анестетика в сосуды
- Б. Усиливается резорбтивное действие
- В. Сужение сосудов замедляет поступление анестетика в сосуды**
- Г. Уменьшается выделение медиаторов из пресинаптических везикул
- Д. Все вышеперечисленное верно

5. К сложным эфирам ароматических кислот относится:

- А. Артикаин
- Б. Прокаин**
- В. Мепивакаин
- Г. Бупивакаин
- Д. Лидокаин

6. К замещенным амидам ароматических кислот относится:

- А. Бупивакаин**
- Б. Прокаин
- В. Бензокаин
- Г. Эпинефрин
- Д. Тетракаин

7. К короткодействующим местным анестетикам относится:

- А. Лидокаин
- Б. Бупивакаин
- В. Прокаин**
- Г. Фенилэфрин
- Д. Этидокаин

- 8. Какой местный анестетик может применяться для всех видов анестезии:**
- А. Лидокаин
 - Б. Артикаин
 - В. Бензокаин
 - Г. Бупивакаин
 - Д. Тетракаин
- 9. Какой местный анестетик используется в качестве антиаритмического средства?**
- А. Артикаин
 - Б. Бензокаин
 - В. Лидокаин**
 - Г. Тетракаин
 - Д. Бупивакаин
- 10. Какой местный анестетик не вызывает вазодилатации и применяется у пациентов, которым противопоказаны вазоконстрикторы?**
- А. Лидокаин
 - Б. Тетракаин
 - В. Мепивакаин**
 - Г. Бензокаин
 - Д. Прокаин
- 11. Для лидокаина характерно все кроме:**
- А. Средняя продолжительность действия
 - Б. Оказывает гипотензивное действие
 - В. Применяют для всех видов анестезии
 - Г. Не проникает через гематоплацентарный барьер**
 - Д. Применяется при аритмиях
- 12. Что характерно для бупивакаина:**
- А. Является производным замещенных амидов**
 - Б. Средняя продолжительность действия
 - В. Часто вызывает аллергические реакции
 - Г. Применяется только для поверхностной анестезии
 - Д. Короткая продолжительность действия

Контрольные задачи по теме «Клиническая фармакология местных анестетиков»

Задача 1. В связи с развитием воспалительного процесса при периодонтите показано удаление зуба. Какой метод местного обезболивания Вы используете? Какие местные анестетики и в какой концентрации?

Задача 2. Больной 65 лет нуждается в санации полости рта: необходимо лечить два зуба. Больной страдает гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. Какой вид или комплекс методов обезболивания при этих вмешательствах Вы будете рекомендовать?

Задача 3. На прием пришла больная П., 27 лет с жалобами на повышенную чувствительность и болезненность зуба в ответ на термическое раздражение. Поставлен диагноз: кариес эмали. У пациентки беременность 24 недели. Какой вид местной анестезии нужно применить? Какой местный анестетик используют для местной анестезии у беременных?

Задача 4. Перед проведением депульпирования больному ввели прокаин. После инъекции у пациента появилось затруднение дыхания, головокружение, слабость. Артериальное давление 60/30 мм рт. ст., пульс 110 уд./мин., слабого наполнения и напряжения.

Задания

1. Какое неотложное состояние наблюдается у пациента?
2. Какие препараты нужно ввести для алгоритм неотложной помощи.

Задача 5. К стоматологу обратился мужчина 26 лет с жалобами на повышение температуры тела до 38 °С, слабость, головную боль и появление на слизистой оболочке полости рта пузырьков различного размера, болезненность при приеме пищи. Объективно: на слизистой оболочке полости рта на фоне разлитой гиперемии и отека видны субэпителиальные пузыри различных размеров, многие из них покрыты фиброзным налетом. Поставлен диагноз – идиопатическая многоформная экссудативная эритема. Помогите стоматологу назначить ЛС для обезболивания слизистой оболочки полости рта перед приемом пищи.

Раздел 7. Клиническая фармакология препаратов для купирования и предупреждения развития аллергических реакций

Аллергия – необычная реакция в виде повышенной чувствительности организма к какому-либо веществу (аллергену), обладающему антигенными свойствами.

Аллергенами называют вещества, способные вызывать аллергические реакции. Аллергены, которые образуются в организме и представляют собой собственные, но видоизмененные белки организма, называются **эндоаллергенами**. Аллергены, поступающие в организм из вне, называют **экзоаллергенами**.

В настоящее время выделяют:

- специфические аллергические реакции – к впервые попавшему в организм аллергену в течение определенного времени развивается повышенная чувствительность – сенсibilизация. При повторном попадании в организм аллергена, вызвавшего сенсibilизацию, происходит его реакция с выработанными в период сенсibilизации антителами, что приводит к образованию в организме медиаторов аллергии (гистамин, серотонин). Под влиянием медиаторов аллергии развивается аллергическая реакция, проявляющаяся определенными симптомами.

- псевдоаллергические реакции – возникают при первом контакте с аллергеном без предшествующей сенсibilизации.

Основным медиатором аллергии является гистамин. Гистамин содержится преимущественно в тучных клетках и базофилах.

Противоаллергические средства – конкурентные или функциональные антагонисты медиаторов аллергии, способные угнетать их синтез или тормозить высвобождение медиаторов тучными клетками и моноцитами. Данная группа препаратов играет огромное значение в терапии аллергических реакций немедленного типа (I тип аллергических реакций), проявляющихся крапивницей, зудом, отеком, ангионевротическим отеком, сенной лихорадкой, анафилактическим шоком.

Основные эффекты гистамина обусловлены его влиянием на H₁- и H₂-гистаминовые рецепторы:

Эффекты гистамина	Клинические проявления аллергии
Спазм гладких мышц бронхов, кишечника, матки	Приступ удушья, боли в животе
Повышение проницаемости сосудов с выходом плазмы в периваскулярные пространства	Отек слизистых оболочек и тканей, нарушение микроциркуляции, сгущение крови и увеличение ее вязкости
Расширение капилляров	Гиперемия
Стимуляция чувствительных нервных окончаний	Чихание, зуд кожи и слизистых оболочек
Гиперсекреция слизи	Заложенность носа, ринорея, диарея

7.1. Клиническая фармакология блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов

Механизм действия:

Антагонисты H₁-гистаминовых рецепторов конкурентно блокируют H₁-гистаминовые рецепторы, препятствуя развитию вызванного гистамином комплекса симптомов аллергии: бронхоспазма, расширения сосудов, повышения их проницаемости, уменьшению отека слизистой бронхов, влияния гистамина на кишечник и сердце. Влияние представленной группы препаратов на подтипы H₂- и H₃-гистаминовых рецепторов значительно ниже или совсем отсутствует.

ВАЖНО! Блокаторы H₁-рецепторов не способны вытеснить гистамин из уже образовавшейся связи с рецептором, а лишь блокируют свободные рецепторы, так как обладают меньшим аффинитетом к специфическим рецепторам, чем сам гистамин и,

следовательно, **более эффективно действуют при профилактике аллергических реакций, чем при их купировании.**

Многие препараты этой группы, особенно I-го поколения, обладающие наиболее слабым сродством к H_1 рецепторам, способны уже в терапевтических дозах блокировать и рецепторы других физиологических медиаторов (серотониновые, м-холинергические, альфа-адренергические), что обуславливает целый ряд дополнительных эффектов, в подавляющем большинстве случаев нежелательных. Препараты I-го поколения блокируют также натриевые каналы и за счет этого обладают выраженным местноанестезирующим действием.

Фармакокинетика блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов

Препараты хорошо всасываются из ЖКТ (70-95%). Фармакологический эффект начинается в среднем через 30 минут, максимальный эффект – через 1-2 часа. Продолжительность действия препаратов I поколения – 4-12 ч, II поколения – 18-24 ч, III поколения – 24-48 ч. Большинство антигистаминных препаратов метаболизируется в печени. Полученные метаболиты и оставшаяся неизменной часть лекарственного вещества выводятся из организма с мочой или через ЖКТ. При печеночной недостаточности их доза должна быть снижена. Большая часть введенной дозы цетиризина и акривастатина выводится в неизменном виде с мочой, что требует снижения дозы у больных с нарушенной функцией почек.

В перечне фармакологических средств для лечения аллергических реакций выделяют антигистаминные препараты I, II и III поколений.

Таблица 5. Классификация блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов I поколения:

Фармацевтическая группа	Препараты
Этаноламины	Дифенгидрамин (димедрол) Тавегил (клемастин)
Этилендиамины	Хлоропирамин (супрастин)
Фенотиазины	Прометазин (дипразин, пипольфен)
Алкиламины	Фенистил
Другие	Мекбидролин (диазолин) Ципрогептадин (перитол) Квифенадин (фенкарол)

Показания для применения H_1 -гистаминовых рецепторов I поколения.

1. Купирование острых аллергических реакций: острая крапивница и отек Квинке; лечение зудящих дерматозов (атопический дерматит, экзема, хроническая рецидивирующая крапивница).

2. премедикация перед диагностическими и хирургическими вмешательствами для предупреждения выброса гистамина неаллергического генеза (при введении либераторов гистамина – йодсодержащие рентгенконтрастные препараты, декстраны, ванкомицин);

3. бессонница;

4. вестибулярные расстройства, расстройства движения

5. холинергическая крапивница.

Нежелательные эффекты антигистаминных препаратов I поколения

1. Седативное и снотворное действие проявляется нарушением координации, головокружением, снижением концентрации внимания. Седативное действие обусловлено способностью антигистаминных препаратов I поколения растворяться в липидах, проникать через гематоэнцефалический барьер, связываться с H_1 -гистаминовыми рецепторами, блокировать центральные серотониновые и ацетилхолиновые рецепторы.

2. М-холинолитическое действие – сухость во рту, тошнота, рвота, диарея или запор, тахикардия, расширение зрачка, нечеткое зрение.

3. Местноанестезирующее действие – онемение слизистой оболочки полости рта (возникает вследствие снижения проницаемости клеточной мембраны для ионов натрия).

4. Антисеротониновый эффект – депрессивные состояния и стимуляция аппетита.

5. Быстрое развитие привыкания к препарату (тахифилаксия). Чередовать препараты через каждые 2-3 недели!

Антигистаминные препараты I поколения обладают коротким периодом полувыведения, однако достаточно быстро проявляют клинический эффект при применении.

Ограничения для клинического применения антигистаминных препаратов I поколения:

- Бронхиальная астма;
- Глаукома;
- Спастические явления со стороны органов ЖКТ;
- Атония кишечника и мочевого пузыря;
- Все виды деятельности, требующие активного внимания и быстрой реакции.
- Доброкачественная гиперплазия предстательной железы;
- Беременность, лактация.

Таблица 6. Классификация антигистаминных препаратов II поколения:

Фармацевтическая группа	Препараты
Пиперидины	Терфенадин
Азатидины	Лоратадин (klaritin)
Имидазолы	Астемизол
Пиперазины	Цетиризин (цетрин, зодак)
Трипролидины	Акривастатин (семпрекс)
Оксипиперидины	Эбастин (кестин)

Особенности применения антигистаминных препаратов II поколения

- отсутствие седативного эффекта, не обладают адренергической, холинергической и антисеротониновой активностью;

- быстрое наступление эффекта, более длительный период полувыведения за счет высокой связи с белками плазмы крови, кумуляции препаратов и его метаболитов, замедленного выведения;

- отсутствие тахифилаксии при длительном применении;

- отсутствие парентеральных лекарственных форм;

- астемизол, лоратадин, терфенадин оказывают невыраженное бронходилатирующее действие.

Нежелательные эффекты антигистаминных препаратов II поколения – кардиотоксический эффект – нарушение желудочкового сердечного ритма вследствие удлинения интервала QT, вплоть до развития желудочковой тахикардии.

Таблица 7. Классификация гистаминоблокаторов III поколения:

Фармацевтическая группа	Препараты
Пиперидины	Фексофенадин (телфаст, аллегра)
Пиперазины	Левосетиризин
Азатидины	Дезлоратадин (эриус)

Особенности применения антигистаминных препаратов III поколения

1. быстрое и активное всасывание после приема внутрь;

2. биотрансформации подвергается только незначительная часть от принятой дозы препарата;

3. быстрое начало действия (через 30 мин после приема) и более выраженное действие на H₁-гистаминовые рецепторы, высокая клиническая эффективность;

4. отсутствие кардиотоксичности
5. отсутствие седативного действия;

Показания для применения блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов II и III поколения:

1. сезонный аллергический ринит, конъюнктивит.
2. круглогодичный аллергический ринит, конъюнктивит.
3. зудящие дерматозы (гистаминоопосредованные: крапивница, отек Квинке, атопический дерматит).

Ограничения для клинического применения антигистаминных препаратов II и III поколения:

- Индивидуальная непереносимость.
- Беременность и лактация.

Взаимодействие антигистаминных препаратов с другими группами средств:

1. Антигистаминные препараты I поколения усиливают действие анальгетиков, жаропонижающих средств, средств для наркоза, местных анестетиков, М-холиноблокаторов, алкоголя, снотворных средств, транквилизаторов, нейролептиков.
2. Кофеин снижает угнетающее действие антигистаминных препаратов I поколения.
3. Антигистаминные препараты II поколения нежелательно сочетать с потенциально гепатотоксичными препаратами
4. Астемизол и терфенадин из-за риска развития желудочковых аритмий не применяют совместно с макролидами (за исключением спирамицина и азитромицина), кетоконазолом, интраконазолом, фторхинолонами, антиаритмическими и противомалярийными препаратами, соталолом.

Общие рекомендации по безопасному применению антигистаминных средств

1. Запрещено превышать указанную в инструкции дозу антигистаминного лекарственного средства.
2. Избегать назначения препаратов, которые конкурируют с антигистаминными препаратами за печеночный метаболизм при применении H₁-блокаторов (ингибиторов микросомальных ферментов системы цитохрома P450)
3. Антигистаминные препараты необходимо с осторожностью назначать больным с заболеванием печени и нарушением сердечного ритма (риск удлинения интервала QT, желудочковая тахикардия, атриовентрикулярные блокады).

7.2. Клиническая фармакология лекарственных средств, препятствующих дегрануляции тучных клеток

К данной группе препаратов относятся вещества, которые стабилизируют мембраны тучных клеток, уменьшают вход кальция в тучные клетки, препятствуют дегрануляции и высвобождению гистамина – кромолин-натрия, недокромил-натрия, кетотифен.

Кетотифен – обладает антигистаминной активностью, на продолжительное время блокирует H₁-гистаминовые рецепторы, тормозит синтез и высвобождение медиаторов аллергии из тучных клеток. Предупреждает развитие бронхоспазма, но при этом не оказывает бронходилатирующего эффекта.

Фармакокинетика: хорошо всасывается в ЖКТ, концентрация препарата в плазме крови поддерживается до 12 ч. Кетотифен проходит через гематоэнцефалический барьер. Проникает в грудное молоко. Метаболизируется в печени. Выводится почками в виде метаболитов.

Рекомендованный режим приема: 2 раза в сутки утром и вечером по 1 мг во время еды. Терапевтическое действие в полной мере проявляется через 1,5-2 мес от начала терапии, в связи с чем препарат назначается до сезона цветения растений (при наличии аллергии на пыльцу растений).

Показания: атопическая бронхиальная астма; поллиноз (сенная лихорадка); аллергический ринит; аллергический конъюнктивит; атопический дерматит; крапивница.

Нежелательные реакции: седативный эффект, повышенная утомляемость, сонливость, тошнота, запор, рвота, возможно повышение аппетита.

Противопоказания: беременность, лактация, возраст до 3 лет, повышенная чувствительность.

Недокромил – выпускается в форме аэрозоля для ингаляций. Тормозит как раннюю, так и позднюю стадии аллергической реакции, препятствуя дегрануляции тучных клеток и выделению из них медиаторов воспаления (гистамина, брадикинина, медленно реагирующей субстанции анафилаксии, лейкотриенов). Эффективен для лечения пациентов с аллергической и неаллергической бронхиальной астмой. Недокромил обладает стероидсберегающей активностью, вследствие чего значительно снижает потребность в ингаляционных ГКС.

Показания к применению: лечение и профилактика бронхиальной астмы (различного генеза, включая астматический бронхит, астму физического усилия); бронхоспастический синдром, вызываемый рядом стимулов: холодный воздух, вдыхаемые аллергены, атмосферные загрязнения или другие раздражители.

Нежелательные реакции: кашель, бронхоспазм, неприятный привкус во рту, диспепсия, боль в животе.

Противопоказания: детский возраст, повышенная чувствительность [7,8].

Антилейкотриеновые препараты.

К ним относится монтелукаст.

Цистеинил-лейкотриены (LTC₄, LTD₄, LTE₄) являются сильными медиаторами воспаления – эйкозаноидами, которые выделяются разными клетками, в том числе, тучными и базофилами. Эти важные проастматические медиаторы связываются с цистеинил-лейкотриеновыми рецепторами, которые присутствуют в дыхательных путях человека и других клетках провоспаления. Лекотриен-опосредованные эффекты включают бронхоспазм, увеличение секреции слизи, повышение проницаемости сосудов и увеличение количества эозинофилов; при высвобождении цистеинил-лейкотриенов из провоспалительных клеток слизистой оболочки полости носа развиваются симптомы аллергического ринита.

Монтелукаст обладает высоким родством и избирательностью к CysLT₁ рецепторам, нивелируя действие на них цистеинил-лейкотриенов.

Показания к применению:

- профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и детей с 15-ти лет, аспириновая астма, астма физических усилий;
- купирование и профилактика дневных и ночных симптомов сезонного и/или круглогодичного ринита у взрослых и детей с 15-ти лет.

**Контрольные тестовые вопросы по теме «Клиническая фармакология
противоаллергических препаратов»**

1. Что не свойственно антигистаминным препаратам I-го поколения?

- А. Высокое сродство к H₂-рецепторам**
- Б. Угнетение ЦНС
- В. Антихолинергическое действие
- Г. Ксеростомия
- Д. Противорвотный эффект

2. Выберите неверное утверждение для антигистаминных препаратов II-го поколения?

- А. Они являются пролекарствами
- Б. Они подвергаются метаболизму при первичном прохождении через печень
- В. Они используются для лечения сезонных аллергических заболеваний
- Г. Они вызывают выраженную сонливость**
- Д. Взаимодействуют с лекарственными препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома P450

3. Что характерно для антигистаминных препаратов III-го поколения?

- А. Не подвергаются первичному метаболизму при прохождении через печень.
- Б. Высокое сродство к H₁- рецепторам.
- В. Их действие не зависит от особенностей индивидуального метаболизма.
- Г. Не обладают седативным эффектом.
- Д. Все вышеуказанное.**

4. Что характерно для дифенгидрамина?

- А. Выраженное угнетение ЦНС.
- Б. Противорвотное действие.
- В. Противокашлевое действие.
- Г. Сухость слизистой оболочки рта
- Д. Все вышеуказанное.**

5. У какого антигистаминного препарата T_{1/2} равен 5–10 дням?

- А. Астемизол
- Б. Хифенадин
- В. Лоратадин**
- Г. Дифенгидрамин
- Д. Хлорпирамин

6. К антигистаминным препаратам II поколения относят:

- А. Лоратадин**
- Б. Дифенгидрамин
- В. Хлоропирамин
- Г. Прометазин
- Д. Мебгидролин

7. Фармакодинамические эффекты антигистаминных препаратов I поколения включают:

- А. Блокаду H₁-гистаминорецепторов**
- Б. Мембраностабилизирующее действие

- В. Нарушение синтеза лейкотриенов
- Г. Нарушение синтеза фактора агрегации тромбоцитов
- Д. Фибринолитическое действие

8. Укажите антигистаминные препараты, не обладающие седативным действием:

- А. Дифенгидрамин
- Б. Хлоропирамин
- В. Диазолин
- Г. Дезлоратадин**
- Д. Прометазин

9. Какие из перечисленных блокаторов гистаминовых H₁-рецепторов являются активными метаболитами терфенадина?

- А. Цетиризин
- Б. Астемизол
- В. Клемастин
- Г. Фексофенадин**
- Д. Дифенгидрамин

10. С какими препаратами нельзя одновременно назначать терфенадин и астемизол?

- А. Препараты эритромицина
- Б. Противогрибковые препараты (кетоконазол, итраконазол, миконазол)
- В. Грейпфрутовый сок
- Г. Хинин
- Д. Все из вышеперечисленного**

Контрольные задачи по теме «Клиническая фармакология противоаллергических препаратов»

Задача 1. Пациентке с диагнозом гингивит были назначены ротовые ванночки настоем ромашки. После первого же полоскания больная почувствовала отек верхней и нижней губы, боль в области отека, затрудненное дыхание, одышку, охриплость голоса. Поставьте диагноз. Предложите тактику лечения. Какие еще причины могут вызвать данное состояние?

Задача 2. К стоматологу-терапевту обратилась женщина с жалобой на острую зубную боль. Из анамнеза выяснилось, что пациентка страдает бронхиальной астмой, но никаких аллергических реакций на применение лекарственных препаратов не отмечает. Какова должна быть тактика стоматолога в данной ситуации?

Задача 3. Назовите H₁-гистаминоблокатор, обладающий следующими эффектами:

- не угнетает ЦНС;
- обладает аритмогенным действием;
- не обладает противорвотным и M-холиноблокирующим действием;
- фармакологический эффект развивается через 30 минут после применения;
- тахифилаксия при применении препарата не возникает;
- метаболизируется в печени, кратность приема 1 раз в сутки;
- разрешен к применению у детей с 2 лет

Задача 4. Пациенту 14 лет на фоне гипертермии 39,2 С врачом скорой помощи были введены: 2 мл 50% р-ра метамизола, 2 мл 2% раствора дроперидина, 1 мл 1% дифенгидрамина. Через 20 минут после введения препаратов врачом введения у пациента появилось беспокойство, возбуждение, тремор. Чем можно объяснить появление подобной симптоматики?

Задача 5. Отличительными свойствами антигистаминных лекарственных средств второго поколения в сравнении с первым поколением являются:

- наличие инъекционных форм препаратов;
- быстрое начало действия;
- достаточная продолжительность фармакологического эффекта;
- проходимость через гематоэнцефалический барьер;
- отсутствие связи абсорбции с приемом пищи;
- отсутствие тахифилаксии